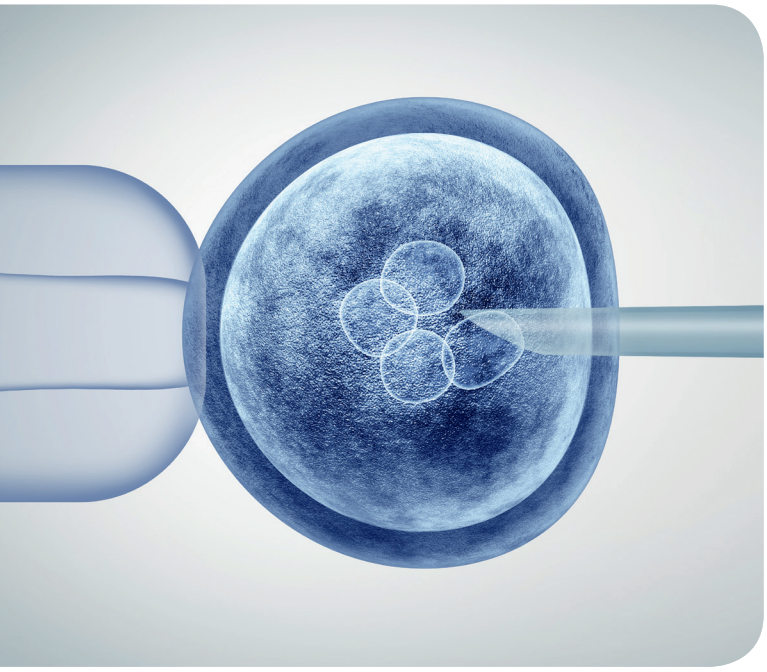
Neue Gentechnik (Genome Editing) – ein Überblick

1. WAS IST „GENOME EDITING“?

Genome Editing – auch: „Neue Gentechnik“ oder verharmlosend: „Neue Züchtungstechniken“ – ist eine Wort-Neuschöpfung; erfunden, um bewusst das Wort „Gentechnik“ zu vermeiden. Anders als bei der „traditionellen“, seit 1996 am Markt befindlichen Gentechnik, soll mit der Wort-Kreation suggeriert werden, dass Genome, also das Erbgut eines Tiers oder einer Pflanze, nicht länger verändert oder gar manipuliert, sondern lediglich „editiert“ werden.

Genome Editing bezeichnet die wichtigsten Verfahren der neuen Gentechnik, allen voran CRISPR/Cas, aber auch TALEN und Zinkfinger Nukleasen (ZNF). Im Gegensatz zu den bisher verwendeten gentechnischen Methoden und herkömmlichen Mutageneseverfahren, die mit Strahlung oder Chemikalien zufällige Mutationen auslösen, dienen die Verfahren der neuen Gentechnik dazu, an zuvor genau festgelegten Stellen im Erbgut Veränderungen herbeizuführen.

Mit der neuen Gentechnik wird die DNA genau dort von einem Enzym durchtrennt. Daraufhin setzen zelleigene Reparaturmechanismen ein: Diese sind bestrebt, die getrennten DNA-Enden wieder zusammenzufügen. Bei dieser „Reparatur“ wird das Erbgut verändert – ob zufällig oder gesteuert, entscheiden die Forscher im Vorhinein.



2. WIE VERÄNDERT DIE NEUE GENTECHNIK DAS ERBGUT?

Genome Editing dient dazu, Gene **gezielt auszuschalten, zu verändern, in ihrer Wirkung zu verstärken oder abzuschwächen.** Möglich sind kleine Veränderungen, wie Austausch oder Entfernung einzelner Basenpaare (Basen sind die Bausteine des Erbgutes). Aber auch diese sogenannten **Punktmutationen** können signifikante Auswirkungen haben: Sie können Gene komplett ausschalten oder Herbizidresistenzen bei Pflanzen auslösen.

Möglich sind zudem große und komplexe Erbgut-Veränderungen: So können weite Bereiche eines Genoms gelöscht oder auch mehrere Gene neu in das Erbgut eingebaut werden.

In der aktuellen politischen Diskussion um die mögliche Nutzung der neuen Gentechnik in Europa wird der Fokus sehr bewusst auf kleine Veränderungen gelegt. Dies lässt allerdings außer Acht, wie breit das Anwendungsspektrum und damit das Veränderungspotenzial der neuen Gentechnik tatsächlich ist.

3. WAS BEWIRKT GENOME EDITING?

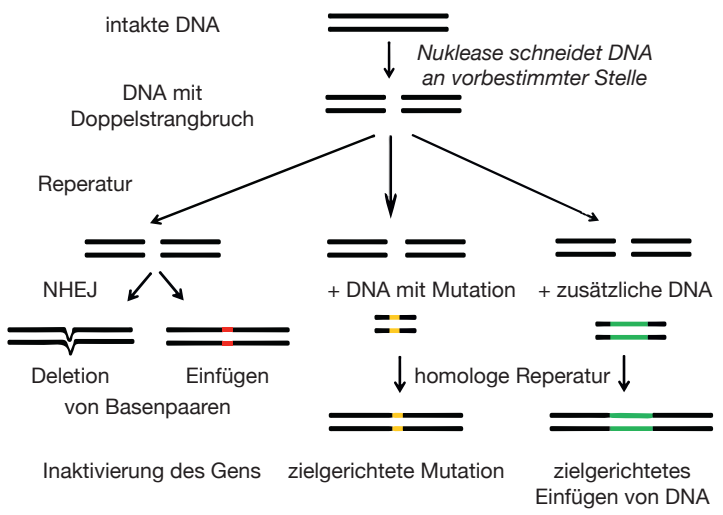
Die Verfahren der neuen Gentechnik verwenden zwei Komponenten, die im Labor aus genetischem Material hergestellt werden. Die eine Komponente „erkennt“ die Stelle im Genom, die verändert werden soll; die zweite schneidet die DNA an diesem Ort und erzeugt auf diese Weise „Brüche“ im Erbgut. Diesen Eingriff ins Erbgut veranschaulicht das Bild der „Genschere“. Die Zelle ist bestrebt, die Brüche so schnell wie möglich zu reparieren. Dabei können zufällige oder gesteuerte Veränderungen entstehen, je nach Vorgabe:

- Es bleibt der Zelle überlassen, wie sie den Bruch repariert – dadurch entstehen zufällige, kleine Veränderungen.
- Es wird ein synthetisch hergestelltes DNA-Molekül in die Zelle eingebracht, das bis auf wenige Bausteine identisch mit der ursprünglichen Gensequenz an dieser Stelle ist. Die Zelle soll die neu eingefügte DNA als Reparaturvorlage für den Bruch nutzen und damit gezielt Veränderung ins Erbgut einbauen.
- Es wird ein größeres Stück synthetischer DNA in die Zelle eingefügt. Diese beinhaltet ein oder mehrere Gene, die in die Bruchstelle eingebaut werden.

Die Forschung arbeitet gegenwärtig vor allem an der **Genauigkeit** der Anwendungen. Das betrifft die Präzision bei der Erkennung der gewünschten Schnittstelle im Erbgut, um tatsächlich nur an der vorgegebenen Stelle zu durchtrennen,

aber auch die Möglichkeit, in einem einzigen Schritt Veränderungen an verschiedenen Stellen im Genom zu erzeugen.

Zur **Sicherheit** bzw. zu **möglichen Nebenwirkungen oder Folgeerscheinungen** gibt es allerdings bis dato keine gesicherten Studien. Die Forschung beschäftigt sich primär damit, was mit den neuen Verfahren alles machbar sei.



4. WELCHE NEUEN GENTECHNISCHEN VERFAHREN GIBT ES?

Derzeit steht eine Reihe von Techniken zur Verfügung: Neben **CRISPR/CAS** (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats; also: Abschnitte sich wiederholender DNA. Cas ist das Enzym, das den DNA-Strang schneidet) sind dies etwa **ZFN** (Zink-Finger-Nukleasen) oder **TALEN** (Transkriptionsaktivator-ähnliche Effektoren). Diese Techniken arbeiten unterschiedlich, führen aber alle zu Veränderungen im Erbgut an einem vorher festgelegten Ort. Es ist davon auszugehen, dass die Forschung die vorhandenen Techniken weiterentwickelt und dass weitere dazu kommen.

Bei CRISPR/Cas, der bekanntesten Technik der neuen Gentechnik, erkennt eine im Labor hergestellte sogenannte „Guide-RNA“ die zu schneidende Stelle im Erbgut – denn sie kann sich aufgrund ihrer Struktur nur an eine bestimmte Stelle im Genom anlagern. An dieser wird dann mit dem Cas-Enzym der Bruch im Erbgut erzeugt.

Guide-RNA und Cas-Enzym können in der zu verändernden Zelle selbst hergestellt oder von außen eingebracht werden. Soll die Zelle die Komponenten selbst erzeugen, müssen die dafür notwendigen fremden Gene eingefügt werden. Dies geschieht mit Methoden der „alten“ Gentechnik. Die verwendeten Gene werden anschließend durch Züchtungsverfahren wieder entfernt, sodass sie im Endprodukt nicht mehr vorhanden sind.

Die für die jeweils gewünschte Änderung notwendigen Komponenten sind mit CRISPR/Cas einfacher zu produzieren als bei den aufwändigeren Techniken ZFN und TALEN. Daher ist CRISPR/Cas die bevorzugte und häufigste Methode des Genome Editing.

5. WAS SIND DIE ZENTRALEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN „NEUER“ UND „ALTER“ GENTECHNIK?

Während mit „alter“ Gentechnik primär ausgewählte Fremd-Gene an einer zufälligen Stelle im Erbgut eingebaut werden, verfügt die neue Gentechnik über ein wesentlich breiteres Anwendungsspektrum:

- Veränderungen können an einem vorherbestimmten Ort im Erbgut erzeugt werden.
- Veränderungen können ohne Einsatz von fremder DNA herbeigeführt werden.
- Es können – ähnlich wie bei der „alten“ Gentechnik – neue Gene in das Erbgut eingebaut werden. Die Gene können aus verwandten, kreuzbaren oder fremden Arten stammen. Ihr Einbau erfolgt jedoch nicht zufällig, sondern an einer zuvor definierten Stelle.
- Es können kleine und kleinste, aber auch große und komplexe Änderungen ohne Verwendung von fremder DNA erzeugt werden.
- Es können mehrere Veränderungen im Genom in einem einzigen Arbeitsschritt vorgenommen werden.
- Genome Editing-Techniken können einzeln und auch in Kombination miteinander in ein und demselben Organismus wiederholt, gleichzeitig oder hintereinander angewandt werden.

6. UNTERSCHIEDE ZWISCHEN NEUER GENTECHNIK UND HERKÖMMLICHEN ZÜCHTUNGSVERFAHREN

Die Anwendung von Genome Editing-Techniken unterscheidet sich grundsätzlich von konventionellen Züchtungsverfahren wie z.B. Mutations- oder Kreuzungszüchtung.

Mutationszüchtung setzt Pflanzen ionisierender Strahlung oder erbgutverändernden Chemikalien aus. Sie erzeugt eine große Zahl an zufälligen Veränderungen im Erbgut. Dabei können weder Ort noch Art der Veränderung vorbestimmt werden, sodass eine gezielte Erzeugung gewünschter Eigenschaften nicht möglich ist. Zudem müssen unerwünschte Eigenschaften in einem Ausleseverfahren wieder entfernt werden.

Bei der **Kreuzungszüchtung** werden verwandte Arten miteinander gekreuzt – mit dem Ziel, erwünschte Eigenschaften in einer Sorte zu kombinieren. Eigenschaften, die nicht zur Verbesserung der Sorte beitragen, werden im Laufe des Züchtungsprozesses durch Ausleseverfahren wieder entfernt. Die Verfahren der neuen Gentechnik hingegen:

- erzeugen Veränderungen an einem zuvor bestimmten Ort im Genom. Deren Zahl soll – im Vergleich zur Mutationszüchtung – auf die gewünschten Veränderungen reduziert werden.
- beschleunigen den Züchtungsprozess durch die Möglichkeit, Veränderungen an einer definierten Stelle zu erzeugen. Um die gewünschte Eigenschaft hervorzubringen, muss die Funktion des Gens, das verändert werden soll, bekannt sein.
- erzeugen durch das Einbringen artfremder Gene oder Genabschnitte auch Veränderungen, die durch Kreuzung nicht entstehen können.
- können durch den beschleunigten Züchtungsprozess die natürlichen Regulations- und Korrekturmechanismen der Pflanze ausschalten und damit mögliche unerwünschte Wirkungen verschleiern.

7. WIEVIEL ROUTINE UND ERFAHRUNG UND DAMIT SICHERHEIT GIBT ES BISLANG?

Die Verfahren der neuen Gentechnik sind ganz neu: CRISPR/Cas wurde erstmals 2012 im Labor angewendet. Dadurch gibt es auch keinerlei Historie oder Beleg der sicheren Nutzung und nur **sehr eingeschränktes Wissen über mögliche unbeabsichtigte Effekte**. Es gibt bis dato keine Studien, die eine Unbedenklichkeit bei Genome Editing belegen.

Der **Europäische Gerichtshof** hat in seinem **Urteil vom 25. Juli 2018** *(siehe White Paper Nr. 2 „Gesetzliche Regelung neuer Gentechnik")* darauf verwiesen, dass diese Techniken erst seit kurzem angewendet werden und **Risiken für Umwelt und Gesundheit bisher nicht hinreichend bestimmt werden konnten.** Entsprechend misst der EuGH dem Vorsorgeprinzip große Bedeutung bei.

Derzeit liegen **praktisch keine Daten zur Risikoabschätzung** vor. Da es zudem nur ganz wenige mit Genome Editing erzeugte Produkte gibt, fehlen Wissen und Erfahrung über Auswirkungen auf die Sicherheit von Lebens- und Futtermitteln sowie die Umwelt.

Genome Editing ermöglicht prinzipiell zwar Veränderungen an vorbestimmten Stellen; es sind aber auch unbeabsichtigte Veränderungen im Erbgut möglich. So können z.B. Veränderungen an anderen Stellen im Erbgut auftreten, wenn die gewünschte Schnittstelle im Erbgut nicht genau erkannt wird.

Hinweise, dass diese **„off-target-Effekte"** tatsächlich vorkommen, finden sich bereits in der wissenschaftlichen Literatur. Zu beachten ist, dass auch kleine Veränderungen wie Punktmutationen auf genetischer Ebene negative Auswirkungen (z.B. Fehlbildungen oder Krankheiten) nach sich ziehen können.

8. WELCHE RISIKEN BESTEHEN?

Risiken für Umwelt und Gesundheit ergeben sich aus unbeabsichtigten Veränderungen ebenso wie durch die gewünschte Veränderung selbst. Auch wenn in der aktuellen politischen Diskussion bewusst kleine Veränderungen wie Punktmutationen in den Fokus gerückt werden, kann Genome Editing auch sehr große und komplexe Veränderungen erzeugen.

Durch die Vielzahl an Anwendungsmöglichkeiten ist das Veränderungspotential bei Genome Editing deutlich größer, als bei der bisherigen Gentechnik. So können mehrere Eigenschaften gleichzeitig eingebracht sowie komplexe Merkmale oder ganze Stoffwechselwege verändert werden. Dies kann zu **erheblichen Auswirkungen in der Pflanze** führen und sowohl ihre stoffliche Zusammensetzung (z.B. veränderte Fettsäuren, Bildung von Allergenen – also: mögliches Gesundheitsrisiko), als auch das **Verhalten beim landwirtschaftlichen Anbau** (Umweltrisiko) verändern.

Mittel- bzw. langfristige Folgewirkungen sind daher kaum abschätzbar; ebenso wenig das Risiko der künstlichen Herbeiführung neuer Eigenschaften, mit denen es bisher keine Erfahrungen gibt oder die in der jeweiligen Pflanzenart bisher unbekannt waren.

NEUE GENTECHNIK (GENOME EDITING) IN KÜRZE

- Die Verfahren der neuen Gentechnik ermöglichen weitaus größere Veränderungen am Erbgut als die „alte" Gentechnik, auch ohne den Einsatz von Fremd-DNA.
- Genome Editing-Verfahren sind einzeln und in Kombination in ein und demselben Organismus anwendbar – wiederholt, gleichzeitig, hintereinander.
- Genome Editing-Verfahren haben keine Geschichte der sicheren Nutzung.
- Es gibt keine systematischen Studien zur Risikobewertung.
- Für eine Zulassung ist es unerlässlich, dass eine unabhängige und kompetente Instanz über Gesundheits-und Umweltaspekte urteilt. Keinesfalls darf das Zulassungsverfahren abgeschwächt werden – denn sonst würden Entwickler ja selbst die Sicherheit ihrer Produkte bestätigen.
- Langfristige Sicherheit und Wahlfreiheit (also: Kennzeichnung) müssen gewährleistet sein – für Landwirte, Produzenten, Vermarkter und Konsumenten.

9. SPEED KILLS?

Die Produktentwicklung mit Genome Editing erfolgt wesentlich schneller als mit bisher verwendeten gentechnischen Methoden oder der Mutationszüchtung. Daher bleibt nur kurze Zeit für das Erkennen von negativen Effekten.

Die Tatsache, dass es in manchen Ländern (z.B. USA, Kanada) keine Zulassungspflicht für die neue Gentechnik gibt, erschwert das Erkennen von negativen Auswirkungen beträchtlich.

Daher ist eine **Risikoabschätzung**, wie sie das geltende EU-Gentechnikrecht vorsieht, auch für die neue Gentechnik unerlässlich. Sie ist von zentraler Bedeutung, um unbeabsichtigte Veränderungen oder Auswirkungen bzw. Risiken für Umwelt und Gesundheit bewertbar zu machen.

10. WIE IST DER AKTUELLE STATUS BEI PRODUKTEN?

Mit Genome Editing können verschiedenste gentechnisch veränderte Organismen (GVO) erzeugt werden: Pflanzen, Tiere, Pilze. Im Fokus der Forschung stehen bekannte Eigenschaften wie **Herbizidtoleranz**, aber auch komplexere Veränderungen wie **Trockentoleranz** oder **Krankheitsresistenzen**.

Mit Genome Editing hergestellte Produkte unterliegen weltweit unterschiedlichen rechtlichen Regelungssystemen. In den USA, Kanada oder Argentinien gelten solche Produkte nicht als GVO und unterliegen daher keinem Zulassungsverfahren.

Damit ist es schwierig, einen Überblick über Produkte zu erhalten, die in anderen Ländern auf dem Markt sind oder in Feldversuchen getestet werden. Eine deutsch-niederländische Initiative versucht in einer **Datenbank** (www.euginius.eu) Informationen zu sammeln. Dieses Projekt ist allerdings erst im Anfangsstadium.

Derzeit befinden sich nur sehr wenige Produkte in einem fortgeschrittenen Stadium der Entwicklung oder bereits am Markt:

- Die Firma Pioneer entwickelte 2016 ein Wachsmais mit CRISPR/Cas, der in den nächsten Jahren auf den US-Markt kommen soll.
- Die Firma Calyxt erzeugte mithilfe der TALEN-Technologie einen mehltauresistenten Weizen. Erste Feldversuche wurden 2017 in den USA durchgeführt.
- Von Calyxt wurde eine Sojabohne mit einer veränderten Fettsäurezusammensetzung entwickelt.
- Der Anbau durch Vertragsbauern in den USA für die Produktion des Calyno™ Sojaöls wurde 2019 angekündigt.
- Der von der Firma Cibus entwickelte SU Raps 5715 ist in den USA und Kanada bereits am Markt erhältlich. Bei der Entwicklung dieses Produkts kam das sogenannte ODM (Oligonukleotid-dirigierte Mutagenese)-Verfahren zur Anwendung. Hier wird die DNA nicht durchtrennt und es können nur kleine Veränderungen erzeugt werden.
- Bei anderen Produkten, wie z.B. einem Speisepilz, dessen Schnittflächen nicht braun werden und damit Frische vorgaukeln, ist der Marktstatus unklar.

GLOSSAR

- **Mutation:** Veränderung im Erbgut
- **Mutagenese:** Erzeugung von Mutationen im Erbgut
- **Mutationszüchtung:** Erzeugung von zufälligen Mutationen durch den Einsatz von Strahlung oder Chemikalien.
- **Kreuzungszüchtung:** Kreuzung verwandter Arten, um erwünschte Eigenschaften zu kombinieren

11. WIE IST DER AKTUELLE STATUS IN DER EU?

In der EU ist kein einziges Produkt zugelassen, das mit neuer Gentechnik hergestellt wurde – weder für den Import, noch für den Anbau. Es wurde auch noch kein entsprechender Antrage gestellt.

Für einige Pflanzen, bei deren Entwicklung Genome Editing zum Einsatz kam, wurden Anträge für Feldversuche gestellt und genehmigt. Dies waren z.B. eine Kartoffel mit veränderter Stärkezusammensetzung (Schweden), ein Mais mit beschädigtem DNA-Reparaturmechanismus (Grundlagenforschung, Belgien) oder ein Raps mit Veränderungen im Schwefelstoffwechsel (Großbritannien).

12. WAS IST FÜR PRODUZENTEN UND KONSUMENTEN BESONDERS WICHTIG?

Durch das **Urteil des Europäischen Gerichtshofs** vom 25. Juli 2018 dürfen mit Genome Editing erzeugte Produkte in der EU nur dann auf den Markt gebracht werden, wenn sie explizit nach EU-Gentechnikrecht zugelassen sind. Derzeit gibt es keine Zulassung; sollte irgendein Produkt auf dem Markt gefunden werden, handelt es sich um einen klaren Gesetzesverstoß.

Vor einer möglichen Zulassung müssen alle Produkte einer intensiven **Risikoabschätzung** über mögliche negative Auswirkungen auf menschliche und tierische Gesundheit sowie auf die Umwelt unterzogen werden. Sie müssen überdies klar gekennzeichnet sein, damit sie bei Problemen rückverfolgbar und rückholbar sind.

GVO-Register dokumentieren genau, welche GVO in der EU zugelassen sind und auf dem Markt sein könnten. Dies muss nach dem EuGH-Urteil auch für Produkte aus den Verfahren der neuen Gentechnik gelten.

Das EuGH-Urteil vom 25. Juli 2018 war ein wesentlicher Schritt, um die Gentechnik-freie Produktion in Europa auch tatsächlich abzusichern. Denn: Für die Kennzeichnung „Ohne Gentechnik hergestellt“ oder auch für Bioprodukte ist die Anwendung von Genome Editing strikt untersagt.

Damit es zu keiner Verunreinigung kommt bzw. diese allenfalls identifiziert werden können, müssen von den Antragstellern **Methoden für Nachweisverfahren** vorgelegt werden.

Im Sinne von Transparenz und Vorsorgeprinzip ist es daher **essenziell, dass die aktuell gültige EU-Gentechnikgesetzgebung beibehalten wird.** Denn sie stellt Kontrolle und in der Folge die Wahlfreiheit von Konsumenten oder Landwirten sicher. Dies ist unerlässlich, um die europaweit wachsende Nachfrage nach Gentechnik-freien Produkten auch langfristig abzusichern.

Für die Kontroll- und Nachweismöglichkeiten der neuen Gentechnik sind allerdings noch weitere Arbeiten notwendig *(siehe White Paper Nr. 3 „Nachweis von neuer Gentechnik“).*

Impressum: *Herausgeber und Medieninhaber:* ARGE Gentechnik-frei, 1060 Wien, Lehárgasse 7/1/7; www.gentechnikfrei.at; ZVR: 495767437 *Für den Inhalt verantwortlich:* Florian Faber *Redaktion:* Umweltbundesamt GmbH *Gestaltung & Produktion:* kaarin baumg-art-ner, 3512 Mautern, baumg-art-ner.com *Druck:* Eigenvervielfältigung *Fotos:* istockphoto, Shutterstock

[1] Yee, J.K. (2016). Off-target effects of engineered nucleases. Febs j 283(17), 3239-3248. doi: 10.1111/febs.13760.