



Genome Editing für die Land- und Ernährungswirtschaft

Potenziale und Risiken

Robin Siebert, Inga Richter, Christian Herzig, Marc Birringer

Unter den modernen, molekularbiologischen Verfahren scheint das Genome Editing, also das präzise Modifizieren von DNA-Sequenzen, derzeit die Lebenswissenschaften zu revolutionieren. Besonders in der Tier- und Pflanzenzucht sehen WissenschaftlerInnen vielfältige Anwendungsmöglichkeiten, um resistente oder ertragreichere Züchtungen zu erzielen. Im Mittelpunkt dieses Artikels stehen daher Fragen nach dem Potenzial, den Risiken, dem regulatorischen Rahmen sowie der gesellschaftliche Diskurs über diese neuen Techniken.

Was ist Genome Editing?

Die Grundlage des Genome Editing ist der präzise Schnitt an definierter Position der doppelsträngigen DNA mittels einer sog. „molekularen Schere“ und die daraufhin durch zelleigene Reparaturmechanismen eingeführte Mutation einer einzelnen Base oder ganzer Basensequenzen (der **◆** Kasten gibt einen kurzen historischen Hintergrund der Methode).

Das derzeit meist verwendete CRISPR/Cas-System besteht aus einer Endonuklease (Cas9) und einem RNA-Anteil, der sogenannten single guide RNA (sgRNA), welche über Watson-Crick-Basenpaarung hybridisiert und damit die Zielsequenz auf der DNA erkennt, dort bindet und über die Endonukleaseaktivität den Doppelstrangbruch (DSB) durchführt (**◆** Abbildung 1). Notwendig für die Endonukleaseaktivität ist ein kurzes Motiv (2–6 Basenpaare) auf der DNA, welches PAM (*protospacer adjacent motif*) genannt wird [4]. Der oben erwähnte Doppelstrangbruch der DNA könnte bei der nächsten Teilung der Zelle zum Verlust ganzer Gene oder zur

Fragmentierung von Chromosomen führen und wird daher umgehend von verschiedenen zelleigenen Mechanismen repariert:

- Bei der **nichthomologen End-zu-End-Verknüpfung** (*nonhomologous end-joining, NHEJ*) werden die Bruchstellen nur zusammengefügt und durch Ligation verbunden. Diese schnelle, aber fehleranfällige Reparatur resultiert meistens in einer Mutation, die, wenn sie im offenen Leseraster (*open reading frame*) eines Gens lokalisiert ist, weitreichende Folgen für das codierte Protein bis zum Verlust seiner Funktion haben kann.
- Während oder kurz nach der Replikation stehen der Zelle Schwesterchromatiden zur Verfügung, die beim zweiten Mechanismus, der **homologen Rekombination** (*homologous recombination, HR*) als Matritze verwendet werden können [6]. Für die Reparatur wird die homologe Sequenz der Schwesterchromatiden abgelesen und im gebrochenen Strang zur Reparatur eingefügt. Dieser Mechanismus ist für die Zelle aufwändiger, aber deutlich exakter und weniger fehleranfällig.

Während die NHEJ eine Mutation auslösen kann, die dem entsprechenden Protein seine Funktionalität raubt oder verändert (Mutagenese), bietet die HR beim Genome Editing die Möglichkeit, neue Informationen in die bestehende Sequenz einzubauen, indem Donorsequenzen zur Verfügung gestellt werden (Transgenese).

Züchtungsmethoden

Um die aktuelle Debatte um Chancen und Risiken moderner Züchtungsmethoden objektiv bewerten zu können, werden im Folgenden die unterschiedlichen Züchtungsverfahren sowie das Genome Editing in Pflanzen und die daraus entstehenden Produkte beschrieben (**◆** Tabelle 1).

Die ursprünglichen Methoden schleusen den CRISPR/Cas-Komplex mithilfe eines DNA-Vektors mit allen notwendigen Informationen zur Integration in das Genom der Zelle ein. Dieser Organismus ist daher transgen und als GVO zu betrachten und zu kennzeichnen. Neue Ansätze des Genome Editing in Pflanzen versuchen nun, ohne jegliche in

Um einen Schnitt oder auch Bruch der doppelsträngigen DNA zu ermöglichen, wurden in der Vergangenheit Enzyme eingesetzt, die an sequenzspezifische Protein-Komplexe gekoppelt wurden. Erstmals wurde 1996 ein Zinkfingerprotein (als Erkennungsdomäne) mit einer Endonuklease verbunden, um die DNA sequenzspezifisch zu schneiden [1]. Aus diesen Arbeiten entstanden eine Reihe von sogenannten Zinkfinger-Nukleasen für das Genome Editing. Es gab noch weitere Entwicklungen (TAL-Effektor-Nukleasen [TALEN], Meganukleasen u. a.) in diesem Forschungsfeld. Allen gemein war eine aufwändige, komplexe und teure Herstellung der DNA-Scheren sowie eine geringe Mutationsausbeute und das unzuverlässige Andocken an die Ziel-DNA-Sequenz (*off-target-effects*) [2, 3]. Sich der Mechanismen zur gezielten Veränderung des (pflanzlichen) Genoms mithilfe von sequenzspezifischen Nukleasen zu bedienen, ist also nicht neu.

Mit der Entdeckung der CRISPR/Cas-Systeme (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR* und *CRISPR associated protein, Cas*) als Bestandteil des Immunsystems von Bakterien sowie Archaeen (ältere Bezeichnung: Archaeobakterien) durch Jennifer Doudna und Emmanuelle Charpentier im Jahr 2012 [4] steht ein neues Nuklease-System zur Verfügung, welches sich schnell, präzise und kostengünstig anwenden lässt und seither auf unterschiedlichen Gebieten der Biologie, Medizin und der Pflanzenzucht für Aufmerksamkeit gesorgt hat. Für die medizinische Forschung birgt die Anwendung von CRISPR/Cas ganz neue Möglichkeiten, genetische Störungen und die damit einhergehenden Erkrankungen zu verstehen und neue Wege für die Diagnostik sowie die Therapie zu erforschen. Eine große Hoffnung liegt in der Behandlung/Heilung monogenetischer Erkrankungen, die auf einem Defekt in nur einem einzigen Gen zurückzuführen sind (z. B. Muskeldystrophie Duchenne, Mukoviszidose, Sichelzellenanämie etc.). CRISPR/Cas wird aber auch die Fähigkeit zugesprochen, das komplexe Gefüge multifaktorieller Erkrankungen wie Krebs, Morbus Alzheimer u. a. besser verstehen und Strategien zur Behandlung entwickeln zu können [5].

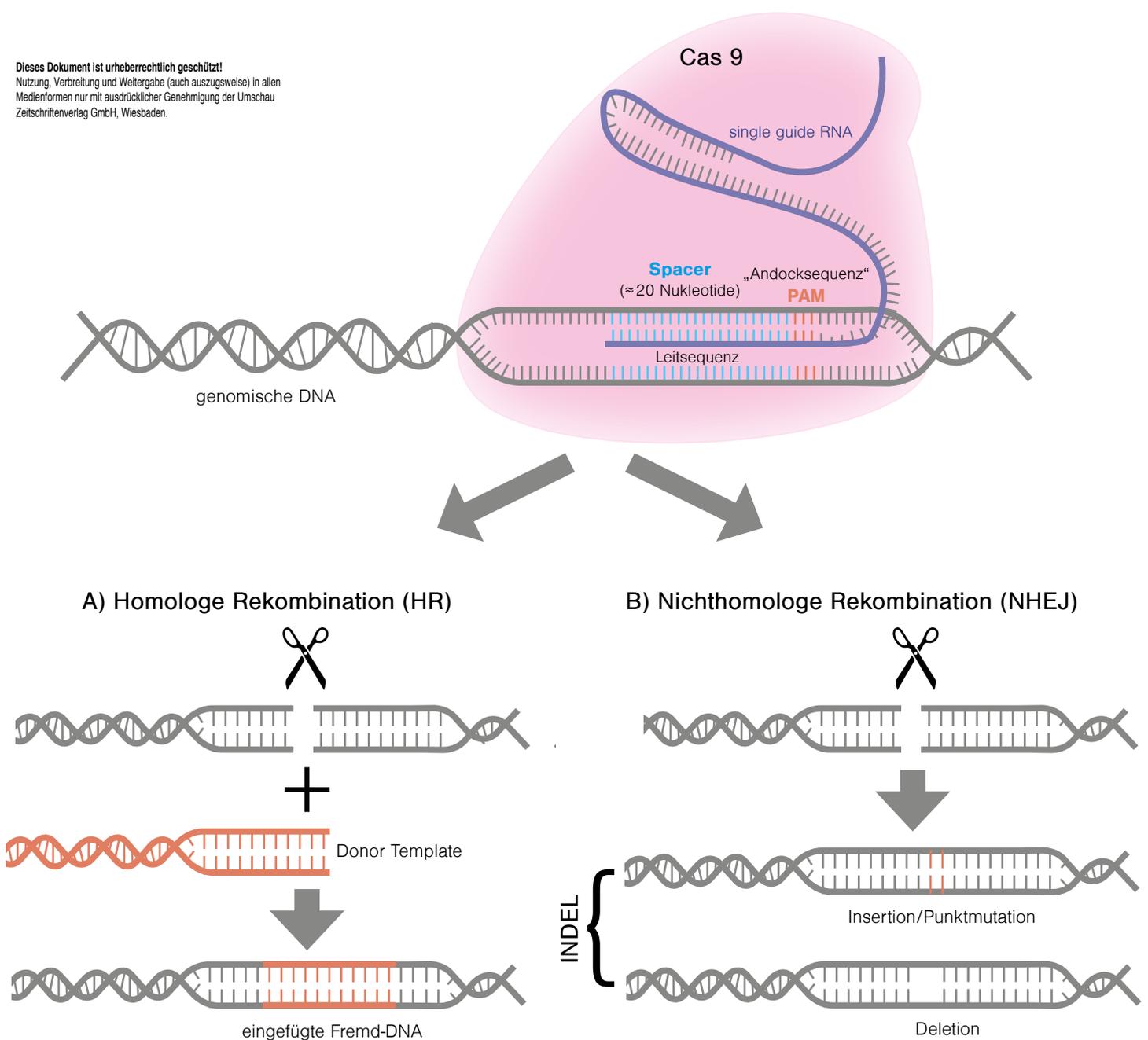


Abb. 1: Genome Editing mittels CRISPR/Cas-„Genschere“ schematisch. Weitere Erläuterungen im Text.

das Erbgut integrierte Fremd-DNA auszukommen. Die Arbeitsgruppe um die chinesische Wissenschaftlerin Caixia Gao publizierte dazu verschiedene Ansätze [7, 8]. Sie machten sich zunutze, dass nur ein Teil der eingebrachten Vektoren tatsächlich in das Genom integriert werden und dass auch die nicht-integrierten Komplexe in der sehr kurzen Zeit bis zu ihrem Abbau durch die Zelle das CRISPR/Cas-System exprimieren. Dazu wurde ein rekombinantes DNA-Konstrukt, bestehend aus Informationen für die *single guide RNA* (sgRNA) und für das Cas9-Protein, kloniert und dann in die Zelle eingeschleust (*transient expression of CRISPR/Cas9 DNA, TECCDNA*). In einigen Fällen der T0-Generation war

das Konstrukt mit fremdem Erbgut nicht im Genom integriert und doch wies der getestete Weizen die durch CRISPR/Cas hervorgerufenen Eigenschaften auf. Diese Nachkommen wurden mithilfe einer Genotypisierung selektiert, sodass nur Pflanzen weiterkultiviert wurden, in denen sich keine fremde CRISPR/Cas9-DNA nachweisen ließ.

Die so hergestellten Pflanzen besitzen also die gewünschte Mutation, jedoch keine Fremd-DNA.

In weiteren Versuchen schleuste die Arbeitsgruppe nur noch die Transkripte (RNA) der Cas9-codierenden

Sequenz und der sgRNA in die Zelle ein (*transient expression of CRISPR/Cas9 RNA, TECCRNA*). Zwar war die Erfolgsrate der Mutagenese deutlich verringert, aber auch hier war im Genom der Pflanze keine Fremd-DNA nachweisbar. Der Fokus zukünftiger Arbeiten liegt auf der Stabilisierung der RNA, um deren Abbau zu verzögern und mehr Zeit für die Expression der benötigten molekularen Werkzeuge zu haben. Ein weiteres, vielversprechendes Tool für das unsichtbare (*traceless*) Genome Editing sind sog. *pre-assembled ribonucleoproteins* (RNPs, deutsch: vorgefertigte Ribonucleoproteine). Mit dieser Methode wird lediglich ein Komplex aus dem Cas9-Protein sowie der sgRNA in die

Zelle geschleust (*transient expression of CRISPR/Cas9 ribonucleoproteins, -TECCRN*). Da kein Plasmid verwendet wird, welches die Informationen zum Bau dieser Komponenten sowie fremde DNA trägt, ist eine Insertion, also der Einbau von Fremd-DNA ausgeschlossen. Die eingebrachten Komponenten werden von zelleigenen Enzymen abgebaut [8, 9]. Die Anpassung an das jeweilige Mutagenese-Ziel erfolgt bei CRISPR/Cas mit wenig Aufwand durch den Austausch der sgRNA.

Klassische Züchtung vs. Genome Editing

Vor mehreren Tausend Jahren hat der Mensch gelernt, durch Auslese und Selektion Pflanzen und Tiere mit vorteilhaften Eigenschaften zu züchten. Durch die gezielte manuelle Befruchtung oder die Kreuzung reinerbiger Elterngenerationen wird eine Verbesserung bzw. Annäherung an das jeweilige Zuchtziel entsprechend der mendelschen Regeln erreicht. Die Grundlage der Tier-

und Pflanzenzüchtung bildet schon seit ihren frühesten Anfängen die Genetik. Erste Veränderungen im Erbgut dienten der Domestikation von Wildformen.

Anfang des 20. Jahrhunderts wurde schließlich der Zusammenhang zwischen ionisierender Strahlung (Röntgen- und γ -Strahlen, später Neutronen, kurzwelliges UV-Licht) und der Induktion von Mutationen erkannt [10]. Einige der zufälligen Muta-

Derzeit sind über 3000 Züchtungen bekannt, die über ionisierende Strahlung hergestellt wurden. Nur von einem Bruchteil der so veränderten Pflanzen ist der Ort der Mutation bekannt.

Durch die Kombination von spontanen oder induzierten Mutationen mit molekularbiologischen Methoden kann das Züchtungsziel heute

„Als würde man Schrotflinten erlauben, aber Skalpelle verbieten“
Holger Puchta, KIT Karlsruhe [11]

tionen in Kulturpflanzen erzielten bessere Erträge oder besaßen Krankheitsresistenzen. Später kamen chemische Substanzen als Mutagene hinzu, die über den Spross oder eine Gewebekultur aufgesaugt werden (♦Abbildung 2).

wesentlich schneller erreicht werden. So werden beim MAS- (*marker assisted selection*) oder auch SMART (*selection with markers and advanced reproductive technologies*) *Breeding* [12] nur jene Pflanzen gekreuzt, die vorher auf genetische Marker (Resistenz- oder Stressgene) hin untersucht wurden. Beim Til-

Züchtungsverfahren	gentechnisches Verfahren	gerichtete (spezifische) Mutationen	Einbau fremder DNA ins Genom (Transgenese-Produkt lt. Gentechnik Gesetz)	Beispiel
Auslese- oder Selektionszüchtung	nein	nein	nein	verschiedene [10]
Mutationszüchtung (Gamma- und Röntgenstrahlung)	nein	nein	nein	3 200 Züchtungen in 230 Pflanzenspezies (<i>Mutant Varieties Database</i> https://mvd.iaea.org)
SMART breeding/MAS (Gen-Marker unterstützte Präzisionszüchtung)	nein ^a	nein	nein	verschiedene Pflanzen mit biotischen und abiotischen Stressresistenzen [13]
Tilling (chemisch induzierte Mutagenese mit Gen-Marker Identifizierung)	nein ^a	nein	nein	verschiedene Pflanzen [14]
Grüne Gentechnik (<i>Agrobacterium tumefaciens</i>)	ja	ja	ja	Goldener Reis [15]
CRISPR/Cas (stabile Transformationen)	ja	ja	ja	mehltauresistenter Weizen [16]
TECCDNA (stabile Transformation und/oder transiente Expression)	ja	ja	ja/nein ^b	mutierter, nicht-transgener Weizen [7]
TECCRNA (transiente Expression)	ja	ja	nein	mutierter, nicht-transgener Weizen [7]
TECCRN (transiente Expression)	ja	ja	nein	mutierter Mais, Weizen oder Kartoffel [17–19]

Tab. 1: Züchtungsverfahren in der Pflanzenzucht

^a Anwendung gentechnischer Verfahren zur Genotypisierung

^b Durch Genotypisierung können transgene und nicht-transgene Mutanten selektioniert werden

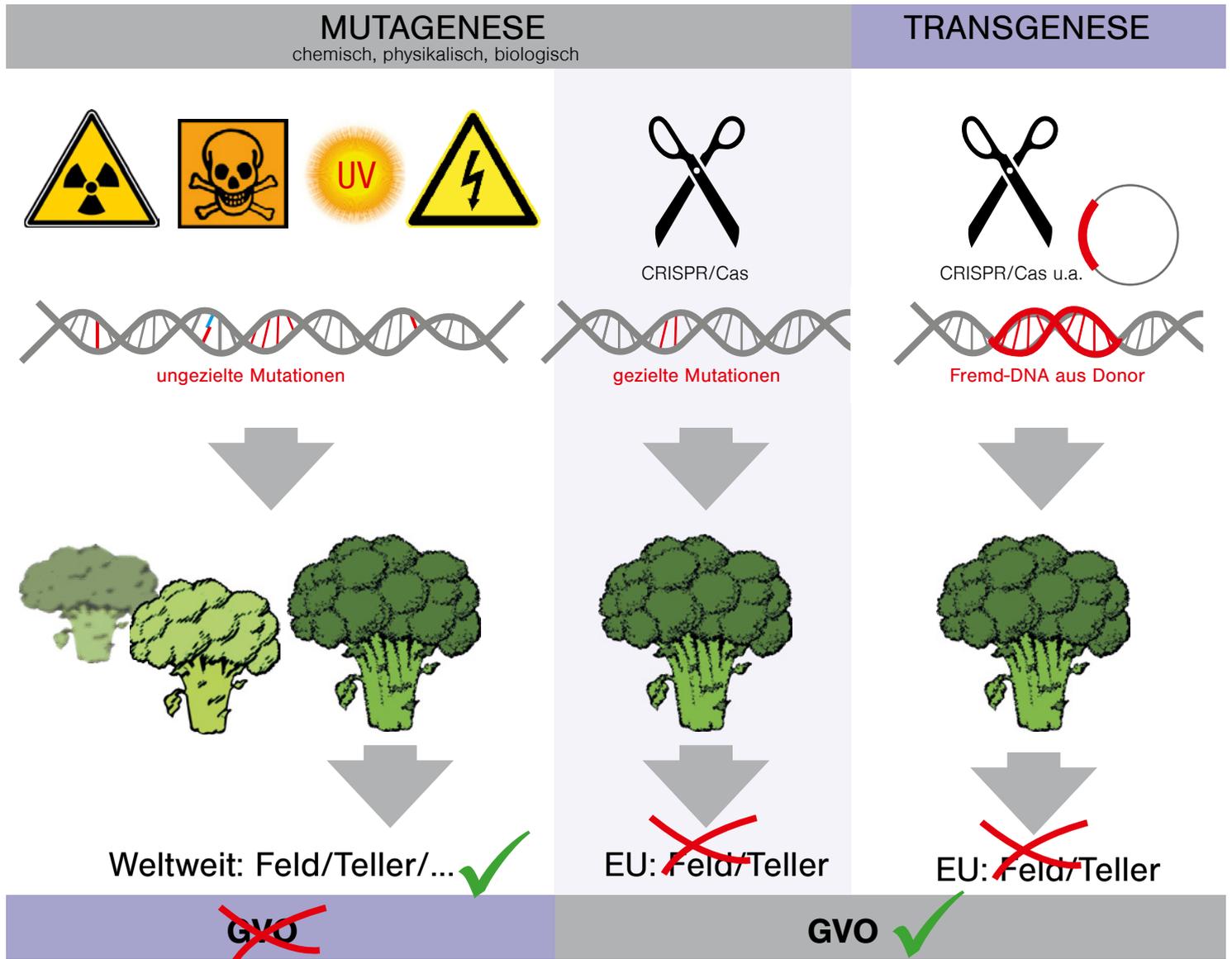


Abb. 2: Rechtlicher Rahmen verschiedener Mutagenese- und Transgenese-Verfahren zur Züchtung im Vergleich

ling-Verfahren werden in einem Hochdurchsatz-Verfahren chemische Mutationen erzeugt und direkt durch eine Genotypisierung bzw. Sequenzanalyse in der Pflanze nachgewiesen. So können – mehr oder weniger gezielt – Mutationen in kürzerer Zeit generiert werden. Problematisch bleibt bei den klassischen Mutagenese-Verfahren das ungerichtete (*off-target*) Einfügen von Mutationen an unterschiedlichen Stellen im Pflanzengenom.

♦ Abbildung 2 zeigt verschiedene Mutagenese- und Transgenese-Verfahren in ihrem regulatorischen Rahmen.

Potenziale und Risiken von Genome Editing

Durch das gezielte Einführen von Mutationen in das Genom von Kulturpflanzen können diese so verändert werden, dass bestimmte Züchtungsziele erreicht werden. Diese Ziele können Ertragssteigerungen, Krankheits-Resistenzen oder die Verbesserung der Produktqualität, z. B. höhere oder niedrige Gehalte an nutritiven Komponenten sein. Die veränderten Pflanzen können sich damit besser biotischen und abiotischen Umweltfaktoren anpassen. Beispiele für Genom-editierte Pflanzen sind mehlttauresistenter Weizen,

krankheitsresistente Reispflanzen, Sojabohnen mit hohem Ölsäure- und niedrigem Linol- und Linolensäuregehalt oder Mais mit niedrigen Phytatgehalten [20]. Exemplarisch werden nachstehend die Generierung und die Vorteile des mehlttauresistenten Weizens näher betrachtet. Je nach klimatischen Bedingungen können Weizen und andere Getreidearten von Mehlttau, einer Pilzkrankung, befallen sein, was zu Ertragsausfällen von bis zu 30% führen kann [21]. Die Verwendung von Fungiziden kann den Befall reduzieren, gleichzeitig können sich Resistenzen beim Pilz entwickeln. Untersuchungen am Genom einer mehlttauresis-

tenten Gerste identifizierten ein für die Resistenz wichtiges Oberflächenprotein (MLO1), welches für das Andocken und Eindringen des Pilzes in die Zelle wichtig und bei der untersuchten Gerste nicht funktionsfähig ist. Die hieraus entstandene Resistenz konnte bisher nicht durch klassische Züchtungsmethoden auf den Weizen übertragen werden, da Weizen einen sechsfachen (hexaploiden) Chromosomensatz und damit drei Ausführungen des für die Resistenz verantwortlichen Gens besitzt. Eine MLO1-Mutation müsste also gleichzeitig in allen drei Genen erfolgen. Durch den Einsatz der oben beschriebenen Mutagenese-Techniken (TECCDNA, TECCRNA, TECCRNP) ist dies nun möglich geworden – auch hier ohne den Einbau von Fremd-DNA [7]. Durch den MLO1-knock-out kann der Weizen nicht mehr durch den pathogenen Pilz befallen werden und die Verwendung entsprechender Fungizide kann vermieden werden. Etwa 10 Pflanzenarten sind bisher durch Methoden des Genome Editing verändert worden und für alle Pflanzen hat das *US Department of Agriculture* (USDA) entschieden, dass diese nicht unter die US-amerikanische Regulierung von gentechnisch veränderten Pflanzen fallen, da die Produkte keine Fremd-DNA enthalten [20].

Als Grundlage zur Risikobewertung der neuen Genome Editing-Technologien stehen bislang wenige wissenschaftliche Studien zur Verfügung. Mögliche Risiken ergeben sich durch off-target-Mutationen, also Veränderungen an unerwünschten Stellen im Erbgut, oder durch die unregulierte Nutzung von CRISPR/Cas in der Landwirtschaft und eine mögliche Gefährdung der Gesundheit oder der Ökosysteme.

Die Präzision der Einführung von Mutationen über die Genschere CRISPR/Cas kann zwar durch Sequenzanalysen kontrolliert werden,

Mutationen an anderen Stellen im Genom¹ sind aber nur durch aufwändige, sog. *deep-sequencing*-Analysen nachweisbar. Der Auslöser/Grund dieser Mutationen kann jedoch nicht nachgewiesen werden. Kürzlich konnten Kosicki et al. in Säugerzellen größere Deletionen und komplexe Umlagerungen des Genoms nach CRISPR/Cas-Behandlung nachweisen [22]. Die Autoren schlossen mögliche pathogene Folgen in mitotischen Zellen nicht aus. Eine der Entdeckerinnen der Technologie, Emmanuelle Charpentier, hat in mehreren Interviews auf den verantwortungsvollen Umgang mit dem CRISPR/Cas-System hingewiesen und vor unkontrollierten Eingriffen in menschliche Keimbahnen gewarnt [23].

Ein großes Risiko bzw. eine große Unsicherheit für den Verbraucher stellt die nicht-harmonisierte Regulierung des Genome Editings und der auf diesem Wege hergestellten Produkte dar. Genom-editiertes Saatgut oder Lebensmittel, die in den USA keiner Regulierung unterliegen, könnten den europäischen Markt erreichen und derzeit nicht durch molekulare Methoden identifiziert werden. Wie oben beschrieben hinterlassen TECCDNA, TECCRNA und TECCRNP keine Marker, die die Unterscheidung zwischen Genome Editing und konventioneller Zucht zulassen.

Grundsätzlich bedarf es im Bereich der wissenschaftlichen Risikobewertung weiterer Studien zur Präzision des Genome Editing sowie einer Technologiefolgeabschätzung der Chancen und Risiken in ökologischen und sozialen Bereichen. Außerdem beinhaltet ein Risikomanagement immer auch die Risikokommunikation mit verschiedenen StakeholderInnen und muss sich mit objektiven wie auch subjektiv empfundenen Risiken (von VerbraucherInnen) auseinandersetzen. Der bisherige gesellschaftliche Diskurs zeigt jedoch, dass die Auseinandersetzung mit dem Thema CRISPR/Cas sehr komplex und vielschichtig verläuft.

EuGH Urteil vom Juli 2018

In der Diskussion um Potenziale und Risiken des Genome Editing wird besonders kontrovers diskutiert, ob diese Techniken den klassischen Züchtungsmethoden gleichgesetzt oder als Gentechnik eingestuft und demnach reguliert werden sollten. Sie entbrennt dabei oftmals an der Frage, wie der Begriff des GVO verstanden werden soll. Da sich natürliche Mutationen bisher nicht von Mutationen unterscheiden lassen, die durch Genome Editing herbeigeführt werden, besteht große Uneinigkeit darüber, ob der Begriff des GVO auf den Prozess zur Produktherstellung (prozessorientiert) oder ausschließlich auf das Endprodukt (ergebnisorientiert) hin definiert werden soll.

Die große Bedeutung der Regulierung liegt darin begründet, dass im Falle einer Regulierung als Gentechnik die Zukunftsfähigkeit des Genome Editing, zumindest in Europa, in Frage gestellt werden muss. Aufgrund zeitaufwändiger sowie kostenintensiver Zulassungsverfahren für GVO befürchten BefürworterInnen des Genome Editing, dass sich wirtschaftlich starke und wissenschaftlich relevante Akteure vom europäischen Kontinent zurückziehen. Die Befürchtung von GentechnikkritikerInnen hingegen ist, dass im umgekehrten Fall, d. h. bei einer Anerkennung als klassische Züchtung, das Vorsorgeprinzip verletzt wird, mit dessen Hilfe negative ökologische und gesundheitliche Auswirkungen eines neuen Produkts ggf. identifiziert werden, bevor es für den Markt zugelassen werden darf. Weiterhin würde eine erfolgreiche Vermarktung erschwert werden, da europäische VerbraucherInnen skeptisch gegenüber gentechnisch erzeugten Produkten eingestellt

¹ Die Genschere kann auch an anderen Stellen im Genom wirken (off-target Effekte), wenn diese die entsprechende Erkennungssequenz enthalten.

sind. Die Erfahrungen der letzten 20 Jahre aus dem Diskurs um GVO zeigen, dass einmal stigmatisierte Begriffe und Methoden von der Bevölkerung nur sehr schwer wieder akzeptiert werden.

Dass diese Frage überhaupt zur Diskussion steht, liegt daran, dass zum Zeitpunkt der Verabschiedung des Gentechnikgesetzes im Jahr 2001 die Genome Editing-Techniken noch nicht existierten. Nachdem einige europäische Länderbehörden, u. a. auch das deutsche Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), CRISPR/Cas als klassische Züchtung klassifiziert hatten, reichte im März 2015 der linksalternative französische Bauernverband *Confédération Paysanne*, zusammen mit acht weiteren Verbänden wegen Verletzung des Vorsorgeprinzips, Klage beim *Conseil d'État* (Staatsrat, Frankreich) ein. Um zu klären ob durch Mutagenese gewonnene Organismen der GVO-Richtlinie unterliegen, fragte der *Conseil d'État* den europäischen Gerichtshof (EuGH) um Rat.

Am 25. Juli 2018 urteilte der EuGH, dass durch Mutagenese gewonnene Organismen unter die GVO-Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments fallen und somit fortan an als Gentechnik zu regulieren sind. Ausgenommen hiervon sind klassische Verfahren und Methoden der Mutagenese, da diese laut dem Urteil des EuGH „seit langem als sicher gelten“ [24].

Allerdings: Wo genau die Trennlinie zwischen neuen und alten Mutagenese-Verfahren liegt und wie fortan mit dieser Unklarheit umgegangen werden soll und kann, bleibt in der Urteilsbegründung leider unklar. Die Richter stellen mit dem Urteil dagegen klar, dass der Begriff des GVO ausschließlich prozessorientiert verstanden wird und somit die fehlende Unterscheidbarkeit von natürlichen und künstlichen Muta-

tionen innerhalb des Endprodukts keine Relevanz für die Definition besitzt. Das Urteil darf nicht als ein neues Gentechnikgesetz verstanden werden, sondern vielmehr als Versuch, die Gegenwart durch die Gesetzeslage aus dem Jahr 2001 zu erklären und einzuordnen.

Reaktionen auf das Urteil

Durch die Gleichsetzung der Risiken klassischer Gentechnik mit denen neuer Mutagenese-Verfahren und der damit verbundenen Kennzeichnungspflicht interpretieren GentechnikkritikerInnen das Urteil als Stärkung des europäischen Vorsorgeprinzips und der Wahlfreiheit der VerbraucherInnen. Der Bund ökologische Landwirtschaft (BÖLW) und die Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft e. V. (AbL) fordern nun die Bundesregierung dazu auf, die Kennzeichnungspflicht für durch Genome Editing erzeugte Organismen und Produkte anzuwenden und somit die Wahlfreiheit der VerbraucherInnen zu gewährleisten.

Es ist jedoch fraglich, ob derzeit eine Kennzeichnungspflicht überhaupt garantiert werden kann, da Eingriffe durch CRISPR/Cas bisher nicht von natürlichen Mutationen unterschieden werden können.

Außerdem wird Genome Editing in anderen Teilen der Welt (z. B. in den USA) ausschließlich als Züchtung reguliert. Wie aber soll gewährleistet werden, dass alle Lebensmittelprodukte oder -zutaten, die ein Genome Editing-Verfahren durchlaufen haben, auch als solche erkennbar sind, wenn keine Veränderung nachgewiesen werden kann und keine GVO-Kennzeichnung im Herstellungsland erfolgt? Während die GentechnikkritikerInnen erfreut über das Urteil sind, sehen sich derweil viele BefürworterInnen des Genome Editing in ihrer Befürchtung bestätigt, dass sich der EuGH in sei-

ner Entscheidung von einem in der Gesellschaft bestehenden gentechnik-kritischen Dogma hat leiten lassen. Seitens der Naturwissenschaft wird dem Urteil u. a. eine „selektive Argumente-Akrobatik“ [25] unterstellt, welche klassische Züchtung privilegiert und Genome Editing stigmatisiert. Dies wird, so einige BefürworterInnen des Genome Editing, hinsichtlich eines international stark wachsenden Biotech-Marktes auch als bedeutender Wettbewerbsnachteil für den europäischen Markt interpretiert.

Das mediale Echo zum EuGH-Urteil fiel überraschend kritisch aus. In einer Zeit, die medial durch eine breite Berichterstattung über das Unkrautbekämpfungsmittel „Roundup“ (Glyphosat) geprägt war und in der die Risiken gentechnischer Anwendungen hervorgehoben werden, war eine derart kritische Resonanz zur Urteilsprechung nicht unbedingt absehbar. Im Mittelpunkt der Kritik: Die Gefahr einer Blockade von (vermeintlich) dringend benötigten Innovationen für die Landwirtschaft. Ebenso zeigte sich der Bioökonomierat (ein unabhängiges Beratergremium für die Bundesregierung) überrascht von dem Urteil der EuGH-Richter und fordert nun ein neues Gentechnikrecht, welches sich dem aktuellen Wissensstand anpasst. Der Rat spricht sich gegen eine pauschale Regulierung als Gentechnik aus; vielmehr soll jede Anwendung differenziert betrachtet werden. Die kritische Resonanz der Berichterstattung und des Bioökonomierats sind ein Indiz dafür, dass die Diskussionen um die Genome Editing-Techniken nach dem Urteil des EuGH weitergehen. Zwar betonte Emmanuelle Charpentier kürzlich in einem Interview mit der Zeit, dass dieses Urteil „CRISPR nicht aufhalten würde“ [26]. Eine konkrete Vorhersage, wie es zumindest in Europa mit CRISPR weitergehen wird, ist aber schwer zu treffen.

Der Diskurs um Anwendungen der Gentechnik ist in Deutschland seit jeher geprägt durch eine hoch emotionale Debatte zwischen den beiden

Glossar	
CRISPR/Cas	CRISPR: <i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> = gehäuft auftretende, mit regelmäßigen Zwischenräumen angeordnete, kurze palindromische Wiederholungen Cas: <i>Crispr associated</i> . Bakterielle Ribonukleoproteinfamilie mit Endonukleaseaktivität, die Genschere Adaptives Immunsystem von Prokaryonten gegen Viren, welches so umprogrammiert/umgebaut werden kann, dass es beliebige DNA-Sequenzen schneidet und ein Genome Editing mithilfe der zelleigenen Reparaturmechanismen von Eukaryonten (oder: Pflanzen und Tieren) ermöglicht
Endonukleasen	Gruppe von Enzymen, die Nukleinsäuren spaltet, indem eine Phosphodiesterbindung im Inneren des Stranges abgebaut wird
GVO/GMO	gentechnisch veränderter Organismus/ <i>genetically modified organism</i>
Mutagenese	Das zufällige oder gezielte Einbringen von Mutationen (hier: Punktmutationen) in das Erbgut von Lebewesen mittels chemischer Mutagene, ionisierender Strahlung oder gentechnischer Verfahren
PAM	<i>Protospacer adjacent Motif</i> , kurzes Motiv (2–6 Basen) auf der DNA, welches notwendig ist, um den Schnitt der Genschere zu induzieren
SMART-Breeding	<i>Selection with Markers and Advanced Reproductive Technologies-Breeding</i> , Züchtungsverfahren, die auf die schnelle Selektion und Vermehrung (z. B. durch Gewebekultur und Regeneration zum kompletten Organismus) von Mutationen setzen, die ohne gentechnische Methoden erzielt wurden.
Spacer	Sequenz mit ca. 20 Nukleotiden, die komplementär zur Zielsequenz sein sollte. Je nach Anwendung kann dieser Spacer ausgetauscht werden. Im ursprünglichen Abwehrmechanismus entspricht diese Sequenz einem Teil der viralen DNA und wurde in das Bakteriengenom integriert, um bei einem erneuten Angriff gewappnet zu sein.
TILLING	<i>Targeting Induced Local Lesions in Genomes</i> , Kombination aus chemischer Mutagenese und molekularbiologischem Hochdurchsatz-Screening der erzeugten Mutanten
Transgenese	Das Einbringen von artfremden Genen oder Gen-Abschnitten in das Genom eines Organismus wird als Transgenese bezeichnet. Die daraus resultierenden Organismen werden als transgen (GVO) bezeichnet.
Transkript	z. B. m-RNA, welche alle notwendigen Informationen für ein Protein enthält und bei der Proteinbiosynthese als Vorlage dient
sgRNA	<i>Single guide RNA</i> , dient der Auffindung der gewünschten Schnittstelle und führt das schneidende Cas-Protein, kann der Zielsequenz entsprechend angepasst werden
Zinkfinger-nukleasen	Proteinkomplexe aus Zinkfingermotiven (zur Erkennung von DNA-Abschnitten) und einer Endonuklease zum Schnitt der DNA

Lagern der BefürworterInnen und KritikerInnen. Zwischen einem Für und Wider bleibt kaum Raum für Konsens und konstruktiven Austausch. Durch hitzige Debatten wie bspw. über das Pflanzengift Glyphosat scheinen sich Meinungen zur Gentechnik zwischen beiden Lagern weiter verdichtet und verfestigt zu haben. Interessant zu beobachten ist im Fall von CRISPR/Cas aber, dass einheitliche Meinungsbilder bei einzelnen Akteursgruppen aufzubrechen scheinen:

- Theresia Bauer, Ministerin für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg (Bündnis 90/Die Grünen), rief

ihre ParteikollegInnen dazu auf, „die Chancen der Gentechnik nicht länger [zu] ignorieren“ [27].

- Urs Niggli, Direktor des Forschungsinstituts für Biologischen Landbau (FiBL), erregte Aufmerksamkeit, als er bereits zu einem relativ frühen Zeitpunkt CRISPR/Cas als „großes Potenzial“ [28] für die ökologische Landwirtschaft bezeichnete.

Die Hoffnung, das innovative Potenzial für den Ökolandbau zu nutzen, um ertragreiche und resistente Pflanzen zu züchten und sich somit dem Mainstream zu öffnen, stieß bei VertreterInnen der ökologischen Landwirtschaft

auf erheblichen Widerstand und Unverständnis. Wenngleich diese Aussagen vermutlich keinen grundsätzlichen Kurswechsel innerhalb der grünen Politik und der ökologischen Landwirtschaft darstellen, können sie jedoch vor dem Hintergrund der letzten 20 Jahre, in denen eher von einer „Lagerbildung“ innerhalb der Debatte um Anwendungen der Gentechnologie gesprochen werden kann, als fast schon revolutionär angesehen werden. Besonders das Urteil des EuGH und die damit verbundene kritische mediale Berichterstattung scheinen die lange Zeit bestehenden Fronten weiter aufbrechen zu lassen.

Ausblick

Ein möglichst vorurteilsfreier gesamtgesellschaftlicher Diskurs über Potenziale und Risiken von Genome Editing-Techniken wie CRISPR/Cas ist notwendig. Dieser sollte nicht auf eine Steigerung der Akzeptanz der Öffentlichkeit für Verheißungen von technischen Innovationen fokussieren, sondern vielmehr die Förderung eines offenen, gleichberechtigten und vorurteilsfreien Diskurses über Fragen unserer zukünftigen nationalen und globalen Ernährungssicherheit zum Ziel haben. Aus den Empfehlungen des Bioökonomierats lässt sich der Ruf nach einem gesamtgesellschaftlichen Dialog ableiten, welcher sich weniger auf den klassischen Austausch zwischen Interessengruppen beschränkt, sondern vielmehr auf dialogorientierte und deliberative² Verfahren zur Steigerung der BürgerInnenbeteiligung und demokratischen Öffentlichkeit setzt [29]. Wie sich der Diskurs um Potenziale und Risiken des Genome Editing weiterentwickeln wird, bleibt abzuwarten.

² Die deliberative Demokratie möchte die Teilhabe der BürgerInnen an der Meinungs- und Entscheidungsfindung durch mehr öffentlichen Diskurs stärken.

Das Urteil des EuGH erscheint weniger als Schlusspunkt, als vielmehr der Beginn eines längerfristigen Diskurses über unseren zukünftigen Umgang mit Genome Editing.

Robin Siebert^{1,2} M. A.
Dipl. troph. Inga Richter²
Prof. Dr. Christian Herzig¹
Prof. Dr. Marc Birringer^{2,3}

¹ Universität Kassel/Witzenhausen, Fachbereich 11 Ökologische Agrarwissenschaften, Fachgebiet: Management in der internationalen Ernährungswirtschaft

² Hochschule Fulda, University of Applied Sciences, Fachbereich Oecotrophologie

³ marc.birringer@oe.hs-fulda.de

Interessenkonflikt

Die AutorInnen erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Kim YG, Cha J, Chandrasegaran S (1996) Hybrid restriction enzymes. Zinc finger fusions to Fok I cleavage domain. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 93: 1156–1160
- Puchta H, Fauser F (2014) Synthetic nucleases for genome engineering in plants. Prospects for a bright future. *Plant J* 78: 727–741
- Nemudryi AA, Valetdinova KR, Medvedev SP, Zakian SM (2014) TALEN and CRISPR/Cas genome editing systems. *Tools of discovery. Acta naturae* 6: 19–40
- Jinek M et al. (2012) A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science* 337: 816–821
- Fritsch J, Steinicke H (Hg). Chancen und Grenzen des genome editing. Stellungnahme Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina; Deutsche Forschungsgemeinschaft; Deutsche Akademie der Technikwissenschaften; Union der Deutschen Akademien der Wissenschaften. Halle (Saale), (2015) URL: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:gbv:3:2-73788> Zugriff 23.09.18
- Alberts B. Molekularbiologie der Zelle. 6. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim (2017)
- Zhang Y et al. (2016) Efficient and transgene-free genome editing in wheat through transient expression of CRISPR/Cas9 DNA or RNA. *Nat Commun* 7: 12617
- Yin K, Gao C, Qiu JL (2017) Progress and prospects in plant genome editing. *Nat Plants* 3: 17107
- Woo JW et al. (2015) DNA-free genome editing in plants with preassembled CRISPR-Cas9 ribonucleoproteins. *Nat Biotechnol* 33: 1162–1164
- Heß D. Biotechnologie der Pflanzen. Eine Einführung. Ulmer, Stuttgart (2001)
- Schmundt H (2018) Forscher über Gentechnik Urteil. "Als würde man Schrotflinten erlauben, aber Skalpelle verbieten". *Spiegel* vom 26.07.2018. URL: www.spiegel.de/wissenschaft/natur/crispr-urteil-des-eugh-schrotflinten-erlauben-aber-skalpelle-verbieten-a-1220304.html Zugriff 12.10.18
- Friedt W (2007) „Smart Breeding“. Clevere Züchtung von heute für gesunde Sorten und Lebensmittel von morgen. *Ernährungs Umschau* 54: 108–113
- Devi EL, Devi Ch, Premabati KS et al. (2017) Marker assisted selection (MAS) towards generating stress tolerant crop plants. *Plant Gene* 11: 205–218
- Wang TL, Uauy C, Robson F et al. (2012) TILLING in extremis. *Plant Biotechnol J* 10: 761–772
- Ye X, Al-Babili S, Klöti A et al. (2000) Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science* 287: 303–305
- Wang Y, Cheng X, Shan Q et al. (2014) Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew. *Nat Biotechnol* 32: 947–951
- Svitashev S, Schwartz C, Lenderts B et al. (2016) Genome editing in maize directed by CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein complexes. *Nat Commun* 7: 13274
- Liang Z, Chen K, Li T et al. (2017) Efficient DNA-free genome editing of bread wheat using CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein complexes. *Nat Commun* 8: 14261
- Andersson M, Turesson H, Olsson N et al. (2018) Genome editing in potato via CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein delivery. *Physiol Plant* [DOI: 10.1111/ppl.12731]
- Pacher M, Puchta Holger (2017) From classical mutagenesis to nuclease-based breeding – directing natural DNA repair for a natural end-product. *Plant J* 90: 819–833
- Miedaner T, Flath K (2007) Effectiveness and environmental stability of quantitative powdery mildew (*Blumeria graminis*) resistance among winter wheat cultivars. *Plant Breeding* 126: 553–558
- Kosicki M, Tomberg K, Bradley A (2018) Repair of double-strand breaks induced by CRISPR-Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nat Biotechnol* 36: 765–771
- Weidmann AG (2018) Frontiers in CRISPR. *ACS Chem Biol* 13: 296–304
- EuGH (2018) Gerichtshof der Europäischen Union. Durch Mutagenese gewonnene Organismen sind genetisch veränderte Organismen (GVO) und unterliegen grundsätzlich den in der GVO-Richtlinie vorgesehenen Verpflichtungen. Pressemitteilung Nr. 111/18.
- Fischer L (2018) Der lange Schatten der Ideologien. *spektrum.de*, 25.07.2018. URL: www.spektrum.de/kolumne/der-lange-schatten-der-ideologien/1580714 Zugriff 06.09.18
- Lüdemann D (2018) „Dieses Urteil wird Crispr nicht aufhalten“. In: *Zeit*, 26.07.2018. URL: www.zeit.de/wissen/gesundheit/2018-07/emmanuelle-charpentier-crispr-genschere-gentechnik-eugh-urteil-genetik Zugriff 04.09.18
- Bauer T (2018) Umwelt-Debatte. Die Grünen dürfen die Chancen der Gentechnik nicht länger ignorieren. *Spiegel* vom 24.06.2018. URL: www.spiegel.de/wissenschaft/natur/die-gruenen-und-die-chancen-der-gentechnik-gastbeitrag-theresia-bauer-a-1214385.html Zugriff 03.09.18
- Maurin J (2016) Ökoforscher über neue Gentech-Methode. „CRISPR hat großes Potenzial“. *Taz* vom 06.04.2016. URL: www.taz.de/15290509/ Zugriff 03.09.18
- Bioökonomierat (2018) – vorläufige Version – Genom Editing: Europa benötigt ein neues Gentechnikrecht. BÖRMEMO 07, 30.08.2018. URL: http://biooekonomierat.de/fileadmin/Publikationen/berichte/BOER-Memo_Genome-Editing.pdf Zugriff 06.09.18

DOI: 10.4455/eu.2018.046