

7. Themenbereich Grüne Gentechnologie: mit Genomeditierung zum Neustart?

Nachdem es in Deutschland und Europa über Jahre wenig Veränderung in der öffentlichen Wahrnehmung und der politischen Auseinandersetzung mit Grüner Gentechnologie gegeben hatte, werden seit einiger Zeit neue Perspektiven stärker wahrgenommen und alte Positionen überdacht. Eröffnet werden diese neuen Perspektiven durch die Potenziale der Genomeditierung. Vor allem die im Jahr 2020 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnete CRISPR/Cas-Methode (siehe auch Fehse et al., Kap. 9) wird mit hoher Geschwindigkeit weiterentwickelt. Sie ermöglicht genetische Veränderungen von Pflanzen, die mit den auf die „klassische“ Gentechnologie angewandten Begriffen und Kategorien nicht hinreichend erfasst und beurteilt werden können. Dies verlangt nach einer Neubewertung, deren Notwendigkeit jüngst auch in der vom Rat der Europäischen Union in Auftrag gegebenen Studie der EU-Kommission zu „New genomic techniques“¹ festgestellt wurde. Im Folgenden werden die Perspektiven analysiert, indem die jüngste Entwicklung der Genomeditierung von Pflanzen und ihre Potenziale sowie mögliche unintendierte Effekte beschrieben werden. Nach einer Betrachtung auch „klassisch“ transgener Pflanzen und der Probleme, die sich für Forschung und Anwendung insbesondere durch die faktische Verhinderung von kontrollierten Feldversuchen ergeben, werden schließlich die Gründe für die dringend erforderliche Neuaufstellung der Regulierung genetisch veränderter Pflanzen in Europa dargelegt.

7.1 Entwicklung der Genomeditierung von Pflanzen

Mit den Techniken der Genomeditierung – auch als „neue Züchtungsmethoden“ bezeichnet – können erstmals pflanzliche Genome gezielt und an spezifischen Stellen verändert werden (siehe auch Fehse et al., Kap. 9). Zudem ist es möglich, die Veränderung

1 Siehe unter: https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech/new-genomic-techniques_en [09.06.2021].

ganz ohne die Einführung von fremder DNA² oder mithilfe einer nur vorübergehenden Einführung fremder DNA in die Pflanze zu erzielen (Gao, 2021).

Die ersten programmierbaren Nukleasen („Genschere“)³ zur Erzeugung von DNA-Doppelstrangbrüchen an vorbestimmten Stellen in Genomen waren mit Zink-Finger-Nukleasen (ZFN) und „Transcription activator-like effector“-Nukleasen (TALEN) entwickelt worden. Die DNA-schneidenden Nukleasen werden hier über spezifische DNA-Protein-Interaktionen zu bestimmten Genomsequenzen gelenkt. Voraussetzung für die Anwendung ist ein aufwendiges Design der Proteine, die mit spezifischen Sequenzen interagieren sollen. Das CRISPR/Cas-System ist in der Anwendung sehr viel einfacher. Es führt die Nuklease Cas9 – oder auch andere Proteine (siehe unten) – über eine RNA-DNA-Interaktion, also Basenpaarung, an ihre Zielstelle. Hierzu dient eine für diesen Zweck konzipierte „single guide“-RNA (sgRNA). Die sgRNA bestimmt die Stelle, an der durch Cas9 ein Doppelstrangbruch vorgenommen wird. Dieser wird im Anschluss durch eines von zwei zelleigenen Mechanismen repariert. Im einfacheren, sehr viel häufigeren Fall ist dies das „Non-homologous End Joining“ (NHEJ), die nicht-homologe Verbindung der Stränge, wobei die beiden Enden ohne Vorlage wieder miteinander verbunden werden, wodurch Fehler passieren können. Hier treten als Ergebnis meist Insertionen (Einfügungen) oder Deletionen (Entfernungen) einzelner DNA-Basen an der Reparaturstelle auf. Dies führt durch Verschiebung des Leserasters fast immer zu einer Inaktivierung des betroffenen Gens. Das in Pflanzenzellen eher ineffiziente zweite System ist „Homology-directed Repair“ (HDR), die homologe Reparatur/Rekombination. Hier wird der Doppelstrangbruch in Gegenwart einer Vorlage (eines „Templates“) repariert. Über das Template können so auch Veränderungen der Basensequenz oder kurze zusätzliche DNA-Abschnitte eingeführt bzw. deletiert werden.

Das CRISPR/Cas-System ist zudem sehr vielseitig. In den letzten Jahren ist eine große Zahl von Varianten entwickelt worden und dieser Prozess ist sicher noch lange nicht abgeschlossen (Pickar-Oliver/Gersbach, 2019). Neben Cas9 werden inzwischen z. B. weitere Nukleasen wie Cas12a oder Cas12b verwendet. Diese Cas-Varianten unterscheiden sich in der für die Interaktion mit der DNA erforderlichen PAM-Sequenz.⁴ Dabei handelt

² DNA steht für Desoxyribonukleinsäure und bezeichnet die stabile Erbinformation, bestehend aus doppelsträngigen Molekülen mit einer Abfolge von vier Basenpaaren, die aus Basen bestehen, die mit den Buchstaben A, T, C und G abgekürzt werden (Adenin, Thymin, Cytosin und Guanin). Beim Ablesen der DNA (Transkription) wird die in der Basenabfolge beinhalten Information auf die einzelsträngige und weniger stabile RNA (Ribonukleinsäure) übertragen. Boten-RNA („messenger RNA“, mRNA) wird dann im Prozess der Translation in die Proteine übersetzt. Auf der RNA ist die Base T durch U ersetzt.

³ Nukleasen oder umgangssprachlich „Genschere“ sind Enzyme, die DNA an bestimmten Stellen schneiden können. Ein Doppelstrangbruch ist ein solcher Schnitt.

⁴ PAM steht für „Protospacer adjacent motif“.

es sich um eine bestimmte Basenabfolge, die direkt benachbart an der Schnittstelle vorliegen muss, damit geschnitten werden kann. Die Verwendung von Cas-Proteinen mit anderen PAM-Sequenzen als Cas9 führt also dazu, mehr Zielsequenzen zugänglich zu machen. Noch bedeutender für die Nutzbarkeit von CRISPR/Cas ist die Entwicklung von „Base editors“. Hier wird ein mutiertes Cas-Protein eingesetzt (nCas, für „CAS nickase“), das keine Doppelstrangbrüche mehr setzt und mit einer für DNA-Einzelstränge spezifischen Deaminase fusioniert ist, also einem Enzym, welches Aminogruppen (bestehend aus Stickstoff und Wasserstoff, NH_2) von anderen Molekülen abspalten kann. Dieses Enzym kann spezifische Basenaustausche wie C/G zu A/T am Einzelstrang katalysieren, indem Cytidin zu Uridin desaminiert wird.⁵ Mit „Prime editors“ lassen sich sogar alle 12 möglichen Basenveränderungen einführen (Anzalone et al., 2019). „Prime editors“ kombinieren nCas mit einer Reversen Transkriptase, einem Enzym, welches RNA in DNA umschreiben kann. Eine modifizierte Guide-RNA enthält zusätzlich eine Vorlage für die gewünschte Editierung, welche dann in einzelsträngige DNA umgeschrieben wird und mittels der zelleigenen DNA-Reparatur Teil des Genoms (und während dieses Prozesses wieder doppelsträngig) wird. Mit den verschiedenen CRISPR/Cas-Systemen lassen sich also gezielt Gene durch kurze Insertionen oder Deletionen inaktivieren, einzelne Basen modifizieren oder kurze Sequenzabschnitte ersetzen, deletieren oder ergänzen. Diese Veränderungen entsprechen den am häufigsten in Pflanzenpopulationen vorkommenden Formen der genetischen Variation, nämlich SNPs („single nucleotide polymorphisms“) und kleinen Insertionen/Deletionen („Indels“) (Graham et al., 2020). Zudem sind mit CRISPR/Cas größere chromosomale Veränderungen wie Inversionen (die Drehung eines Chromosomenabschnitts um 180°) möglich, wenn zwei Doppelstrangbrüche gesetzt werden (Beying et al., 2020). Auch solche Veränderungen sind in der Natur verbreitet.

Zu den Ergebnissen der sehr raschen technologischen Entwicklung gehören inzwischen auch CRISPR/Cas-Varianten, für die RNA anstelle der DNA das Zielmolekül ist (Pickar-Oliver/Gersbach, 2019). Einzelsträngige RNA kann gezielt geschnitten werden, wodurch sich zelluläre Prozesse auf Ebene der Transkripte beeinflussen lassen.

Unabhängig von der Nuklease-Aktivität lässt sich CRISPR/Cas einsetzen, um andere Proteine gezielt an bestimmte Stellen im Genom zu leiten. Dies ist z. B. die Grundlage der Epigenomeditierung (siehe hierzu auch Alex/Winkler, Kap. 13). Ein katalytisch in-

5 Die vier Basen der DNA A, C, T und G paaren sich miteinander so, dass stets C und G oder A und T Paare bilden. Auf der RNA ist T durch U ersetzt, die Paarung betrifft dort also A und U. Wandelt man mittels Genomeditierung ein C in ein U um, entspricht dies also dem Wechsel von C zu T, sodass die komplementäre Base dann A ist und nicht mehr G. Auf diese Weise kann die DNA-Sequenz gezielt verändert werden, ohne die DNA zu schneiden.

aktives Cas-Protein kann mit Enzymen fusioniert werden, die für die sequenzspezifische Methylierung von DNA oder die Methylierung bzw. Acetylierung von Histonen sorgen. Damit werden epigenetische Veränderungen gezielt gesetzt, um etwa ein Gen stillzulegen.

Enzyme und RNAs müssen für die Genomeditierung in pflanzliche Zellen eingeführt werden. Dies kann auf verschiedenen, auch für die gesetzliche Regulierung relevanten Wegen passieren. Ein DNA-Konstrukt mit der Information für Proteine und sgRNA kann durch herkömmliche Transformation in Pflanzen eingebracht werden. Nach erfolgter Editierung wird das Konstrukt sehr einfach durch Selbstung (Selbstbestäubung) oder Kreuzung aus den Nachkommen entfernt. Anders als bei den für eine bestimmte Anwendung generierten transgenen Pflanzen muss das eingeführte Gen nicht dauerhaft Teil des Genoms der Pflanze sein. Ganz ohne zwischenzeitliche Integration fremder DNA kommt die Technik aus, wenn entweder RNA oder Ribonukleoprotein-Partikel (Komplexe aus RNA und Proteinen) in eine einzelne Pflanzenzelle eingebracht werden und aus der Zelle mit editiertem Genom *in vitro* eine ganze Pflanze regeneriert wird.

7.2 Potenziale der Genomeditierung bei Pflanzen

In der Grundlagenforschung sind die auf CRISPR/Cas basierenden Methoden innerhalb weniger Jahre zum neuen molekularbiologischen Standard geworden. Knock-out-Mutanten, in denen bestimmte Gene gezielt ausgeschaltet sind, lassen sich leicht generieren und allelische Varianten eines Gens können funktionell charakterisiert werden. Genaktivität kann gezielt moduliert werden. So wird substanziiell zur Aufklärung der Funktion von Genen und der Steuerung physiologischer Prozesse beigetragen.

Die Potenziale für die Anwendung der Genomeditierung in der Landwirtschaft werden dann besonders klar, wenn man sie im Kontext der Pflanzenzüchtung betrachtet, wo auch die meisten Anwendungen liegen werden. Züchtung basiert auf der Existenz genetischer Variation. Diese stammt im Wesentlichen aus Mutationen, d. h. der Entstehung neuer Genvarianten, und aus Rekombinationsereignissen, d. h. der Neukombination von Genvarianten. Domestikation hat zufällig aufgetretene Mutationen selektiert, wenn diese zu einer für den Menschen günstigen Veränderung von Eigenschaften geführt haben. Nutzpflanzen sind in einem Prozess der Anpassung an menschliche Bedürfnisse evolviert. So haben z. B. zahlreiche Nutzpflanzenarten die Fähigkeit zur natürlichen Samenausbreitung verloren. Subtile Veränderungen in sog. „Shattering“-Genen sorgen dafür, dass reife Samen nicht abgeworfen werden, sondern an der Mutterpflanze verbleiben, da der Zusammenhalt zwischen Zellen in der natürlicherweise ausgebildeten Trennschicht zu stark bleibt.

Die Züchtung generiert durch gezielte Kreuzungen innerhalb einer Art oder zwischen verwandten Arten weitere Variationen, aus der Genotypen mit günstigen Merkmalskombinationen selektiert werden können. Allerdings müssen nachteilige Genvarianten durch mehrmalige Rückkreuzungen und aufwendige Phänotypisierungen in Feldversuchen erst wieder so weit wie möglich entfernt werden.

Eine unausweichliche Folge der Domestizierung und Züchtung ist die insgesamt verringerte genetische Variation, da immer nur bestimmte Genotypen mit für den Menschen erkennbar günstigen Eigenschaften weitervermehrt wurden und die Genpools so durch einen „Flaschenhals“ gegangen sind. Zusätzliche Variation wurde über Jahrzehnte durch die ungerichtete Mutagenese mithilfe chemischer Behandlungen (durch DNA-alkylierende Reagenzien, also solche, die bestimmte chemische Verbindungen [Alkylgruppen]⁶ an die DNA anhängen) oder radioaktiver Strahlung erzeugt. Die auf diese Weise entstandene genetische Variation spielt für heute angebaute Sorten eine sehr große Rolle. Insgesamt sind in den letzten Jahrzehnten über 3.000 verschiedene Sorten für die kommerzielle Nutzung eingeführt worden. Ca. 50 % davon betreffen die wichtigsten Getreidearten (Graham et al., 2020). Viele mutagenisierte Sorten haben auch als Elternpflanzen in Züchtungsprogrammen gedient, sodass die genetischen Veränderungen weitergegeben wurden. Die dramatischen Fortschritte in der DNA-Sequenzierung machen es inzwischen möglich, die molekularen Spuren der Mutationszüchtung in den Genomen unserer Nutzpflanzen aufzuspüren. Eine Analyse des Pan-Genoms der Gerste, d. h. die Detektion möglichst aller strukturellen Variationen > 50 Basenpaaren der DNA (bp) innerhalb dieser Art, hat kürzlich gezeigt, dass sehr viele der in Europa angebauten Sorten eine 141 Megabasen (also 141 Millionen Basen; Mb) große Inversion in Chromosom 7H tragen (Jayakodi et al., 2020). Diese große genomische Veränderung konnte auf ein Mutageneseprogramm mit Gammastrahlung zurückgeführt werden, aus dem in den 1960er Jahren eine Sorte hervorging, die dann für die Entwicklung zahlreicher kommerziell erfolgreicher Sorten genutzt wurde.

In den letzten Jahrzehnten hat die Pflanzenzüchtung weltweit bedeutende Beiträge zur Ernährungssicherheit und der Steigerung des Lebensstandards geleistet. Allerdings ist Pflanzenzüchtung prinzipiell limitiert durch die relative Seltenheit vorteilhafter genetischer Variation und die quantitative Natur vieler wichtiger Eigenschaften, d. h. ihrer Abhängigkeit von zahlreichen Genen, deren Effekte auf den Phänotyp zudem durch Umweltfaktoren beeinflusst werden. Genomeditierung kann die Möglichkeiten der Züchtung fundamental erweitern und damit u. a. wesentlich zu einer nachhaltigeren Lebensmittelproduktion beitragen (Qaim, 2020; Purnhagen et al., 2021).

6 Alkylgruppen sind Molekülgruppen, die aus Verbindungen aus C- und H-Atomen bestehen.

Schon der Funktionsverlust eines Gens kann zu gewünschten Eigenschaften führen. In polyploiden Spezies mit mehrfachem Chromosomensatz, zu denen sehr viele unserer Nutzpflanzen gehören, ist die zufällige Inaktivierung aller Kopien eines Gens jedoch sehr unwahrscheinlich. Mit der einfachsten Anwendung von CRISPR/Cas dagegen, der Generierung von kleinen Insertionen oder Deletionen, kann dies gezielt erreicht werden. Das erste publizierte Beispiel für eine solche Intervention illustriert dies. In der Gerste wird seit Jahrzehnten der *Mlo*-Locus züchterisch genutzt. Ein Allel, von dem wir heute wissen, dass es eine nichtfunktionale Variante darstellt, verleiht Resistenz gegen Mehltau. Die Mutation ist zufällig aufgetreten und der genetische Locus in einer Landrasse aus Äthiopien entdeckt worden. Für den Weizen wie für andere Nutzpflanzen war erwartet worden, dass eine analoge Mutation im orthologen (d. h. entsprechenden) Gen einen ähnlichen Effekt haben würde. Allerdings ist der Brotweizen hexaploid,⁷ es müssten also drei Gene bzw. sechs Genkopien durch zufällige Mutationen inaktiviert werden. Mittels CRISPR/Cas wurde dies erreicht. Das *Mlo*-Gen konnte in allen drei Genomen deletiert werden, die resultierenden Pflanzen zeigten Mehlauresistenz (Wang et al., 2014).

Nicht nur Gene können gezielt inaktiviert werden, sondern auch regulatorische Elemente. So wurde Resistenz gegen eine bedeutende Krankheit beim Reis, die Weißblättrigkeit („Bacterial blight“), erreicht, indem Effektorbindungsstellen⁸ in den Promotoren von Reisingenen verändert wurden. Diese Gene kodieren für Saccharose-Efflux-Transporter (SWEET-Proteine; Zuckertransporter, die Zucker aus Zellen heraus transportieren können). Das Pathogen *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* aktiviert die Expression mithilfe von Effektoren und bringt Zellen so dazu, Saccharose in den extrazellulären, die Zellen umgebenden, Raum zu exportieren. Davon leben dann die Bakterien (Oliva et al., 2019).

Eine prinzipielle Limitation für die Züchtung ist, dass oftmals günstige Allele nicht genutzt werden können, da sie genetisch mit benachbarten unerwünschten Allelen gekoppelt sind. In Kreuzungen werden Letztere dann mitvererbt. Mittels CRISPR/Cas lassen sich solche Kopplungen durch Inaktivierung des unerwünschten Allels sehr leicht auflösen.

Ähnlich wie beim oben angesprochenen *Mlo*-Gen erlaubt CRISPR/Cas prinzipiell auch die Veränderung zahlreicher Paraloge eines Gens, also von Orten im Genom mit

7 Als Ploidie bezeichnet man die Anzahl an Chromosomensätzen eines Organismus. Hexaploid bedeutet, dass ein sechsfacher Chromosomensatz vorliegt. Menschen sind im Vergleich dazu diploid, haben also einen zweifachen Chromosomensatz, einen von jedem Elternteil. Triploid sind Organismen mit einem dreifachen Chromosomensatz (wie etwa kultivierte Bananen, siehe unten).

8 Effektoren sind regulatorische Proteine.

Sequenzen, die der Zielsequenz sehr ähneln, da sie aus Genverdopplungen entstanden sind. Ein Beispiel ist Gluten im Weizen. Gluten löst bei manchen Menschen Zöliakie aus, eine vor allem den Dünndarm betreffende Autoimmunerkrankung. Zudem zeigen viele Menschen Glutenunverträglichkeit. Insgesamt mehr als 80 Gene kodieren für einzelne Proteinbestandteile des Glutens. Züchterisch ist eine solche Situation nicht zugänglich. Es wird jedoch intensiv daran gearbeitet, die Immunogenität von Epitopen der Glutenproteine mittels CRISPR/Cas abzuschwächen. Erste Linien mit 85 % geringerer Immunogenität wurden bereits entwickelt (Sánchez-León et al., 2018).

Dank rasch wachsender Einsichten in molekulare Mechanismen der pflanzlichen Biologie sind heute viele der Schlüsselgene bekannt, die in Nutzpflanzen verändert sind. Dazu zählen solche, die das Blühverhalten oder die Wuchshöhe beeinflussen (Eshed/Lippman, 2019). Beispielsweise zählt die Zwergwüchsigkeit zu den wichtigsten Eigenschaften von ertragsstarken Weizen- und Reissorten, die wesentlich zur „Grünen Revolution“ beigetragen haben. Die im Vergleich zu traditionellen Sorten deutlich geringere Größe dieser Pflanzen verringert das Risiko des Umknickens und erhöht den Anteil der Körner am Gesamtgewicht der Pflanze. Molekulargenetische Arbeiten haben gezeigt, dass subtile Veränderungen in Synthese oder Signaltransduktion des Pflanzenhormons Gibberellinsäure (GA) diese Wuchsform erklären. GA stimuliert das Streckungswachstum von Pflanzen. Die Züchtung hat Genvarianten genutzt, von denen die molekulare Forschung später gezeigt hat, dass sie für eine Verringerung der GA-Antwort sorgen, das Streckungswachstum also gebremst wird. Genomeditierung erlaubt nun die gerichtete Erzeugung verschiedener Varianten, also allelischer Serien (einander ähnelnder Variationen an einem Genort), genau in solchen Schlüsselgenen. Damit wird die Wahrscheinlichkeit, Verbesserungen relevanter Eigenschaften zu finden, sehr deutlich erhöht. Gleichzeitig wird der züchterische Aufwand drastisch verringert, da die genetische Veränderung insgesamt viel geringer ist. Die Introgression (das Einkreuzen) eines günstigen Allels erfordert normalerweise mehrmalige Rückkreuzungen und die Phänotypisierung der Nachkommen in Feldversuchen. Dies kann weitgehend entfallen.

Auf der Kenntnis von Schlüsselgenen der Domestizierung basiert das Konzept der De-novo-Domestizierung. Damit ist die beschleunigte Domestizierung von Wildverwandten unserer Nutzpflanzen gemeint. So ließe sich das Spektrum genutzter Arten ausweiten. Möglicherweise besser an lokale Habitatbedingungen angepasste Nutzpflanzen könnten entwickelt werden, die einige der in den heutigen Arten im Zuge der Domestizierung und Züchtung verloren gegangenen Eigenschaften von Wildpflanzen besitzen. Damit besteht die Aussicht auf größere Nachhaltigkeit der Produktion (Fernie/Yan, 2019). Es konnte bereits gezeigt werden, dass CRISPR/Cas-Methoden einen

solchen Prozess ermöglichen. Die Editierung von sechs Loci im Genom der Wildtomate *Solanum pimpinellifolium* konnte agronomisch (für Anbau und Ertrag) relevante Eigenschaften wie eine Verdreifachung der Fruchtgröße und eine Verzehnfachung der Fruchtanzahl erreichen. Gleichzeitig war der Gehalt des ernährungsphysiologisch wichtigen Inhaltsstoffes Lycopin fünffach höher als in der Kulturtomate *S. lycopersicum* (Zsögön et al., 2018). Jüngstes Beispiel für diesen Ansatz ist die De-novo-Domestizierung von Wildreis *Oryza alta* (Yu et al., 2021).

Zu den fundamentalen Herausforderungen der klassischen Züchtung gehört die Verbesserung quantitativer, durch zahlreiche Gene beeinflusster Eigenschaften wie der Trockenstresstoleranz oder der Effizienz der Stickstoffnutzung. Quantitative Eigenschaften sind durch zahlreiche Gene und durch Umweltfaktoren beeinflusst. Beteiligte Genorte, „Quantitative Trait Loci“ (QTLs), leisten jeweils meist nur einen kleinen Beitrag zur gewünschten Eigenschaft. Klassische Züchtung kann QTLs mit geringem Effekt kaum nutzen, da Kreuzungen zu viele unerwünschte genetische Veränderungen einbringen. Dies ist anders, wenn durch Genomeditierung im sogenannten Multiplexing mehrere Loci gleichzeitig verändert werden, ohne das Genom einer Sorte ansonsten zu verändern. Mit CRISPR/Cas lassen sich mehrere Editierungen kombinieren. Damit können auch komplexere Eigenschaften gezielt verändert werden. Voraussetzung ist, dass die relevanten Allele im Detail bekannt sind. Dank der Fortschritte in der Molekularbiologie und insbesondere der Revolution in der DNA-Sequenzierung wächst die Zahl der molekular identifizierten QTLs rasch an. Marker können durch Re-Sequenzierung mit sehr hoher Auflösung generiert werden. Dies erlaubt z. B. „Genome-wide Association Studies“ (GWAS) mit großen Populationen (Huang/Han, 2014). Heute wissen wir, dass ein Großteil der genetischen Variation zwischen Nutzpflanzenindividuen einer Art aus „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNPs, Einzelnukleotidaustausche, also Stellen, bei denen die Base an einer bestimmten Stelle im Genom variiert) und strukturellen Varianten wie der Zahl der *cis*-Elemente⁹ in regulatorischen Sequenzen besteht. Solche Unterschiede, die auch vielen QTLs zugrunde liegen, sind durch Genomeditierung wie oben beschrieben zugänglich.

Zusammengefasst ist festzuhalten, dass sich der Züchtung von Nutzpflanzen durch Methoden der Genomeditierung gänzlich neue Möglichkeiten erschließen. Darüber herrscht weitgehender Konsens in der Wissenschaft. Dokumentiert wird dies u. a. durch die 2019 veröffentlichte gemeinsame Stellungnahme der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Union

⁹ Als *cis*-Element bezeichnet man regulatorische Sequenzen auf der DNA, die auf demselben Strang liegen wie die von ihr kontrollierten Genabschnitte.

der deutschen Akademien der Wissenschaften mit dem Titel „Wege zu einer wissenschaftlich begründeten, differenzierten Regulierung genomeditierter Pflanzen in der EU“.¹⁰

Pflanzenzüchterische Erfolge durch Genomeditierung werden wesentlich zur Bewältigung globaler Herausforderungen beitragen können. Die Produktion von Nahrungsmitteln belastet die „planetaren Grenzen“ wie wohl keine andere menschliche Aktivität (Steffen et al., 2015). Bedeutende schädliche Einflüsse auf Ökosysteme sind etwa der Eintrag von Stickstoff und Phosphor und die Bedrohung der Biodiversität durch Landnutzung. Ziel muss eine nachhaltigere Landwirtschaft sein (zum Verhältnis von Grüner Gentechnik und Nachhaltigkeit siehe auch Renn, Kap. 23), die im Sinne der 1987 von der Weltkommission für Umwelt und Entwicklung formulierten Definition „den Bedürfnissen der heutigen Generation entspricht, ohne die Möglichkeiten künftiger Generationen zu gefährden, ihre eigenen Bedürfnisse zu befriedigen und ihren Lebensstil zu wählen“. Ein aktuelles Beispiel für eine Beschreibung nachhaltiger Landwirtschaft ist der Bericht der „EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems“ (Willett et al., 2019).

Der notwendige Übergang zu nachhaltigerer Produktion von Nahrungsmitteln wird dadurch zusätzlich erschwert, dass auch nachhaltige Entwicklung unabdingbar ist und die Weltbevölkerung bis zum Jahr 2050 auf etwa 10 Milliarden Menschen anwachsen wird. Prognostiziert wird die Notwendigkeit einer Steigerung der landwirtschaftlichen Produktion um ca. 60 % bis 2050 (Tilman et al., 2011). Erforderlich ist demnach eine „nachhaltige Intensivierung“. Methoden der Genomeditierung können ein zentrales Element dieses Prozesses sein (Zaidi et al., 2019). Gleiches gilt für die angesichts des Klimawandels unbedingt notwendige Beschleunigung der Entwicklung neuer Sorten sowie die weitere Verbesserung der Qualität und Sicherheit von Nahrungsmitteln.

Vor allem in Ländern des Globalen Südens kann die Forschung an neuen Züchtungsmethoden die Verbesserung von unter den örtlichen Bedingungen wichtigen Nutzpflanzen ermöglichen. Erforderlich ist hierzu der Aufbau entsprechender Kapazitäten. Erste wissenschaftliche Erfolge wie die in Kenia gelungene Editierung des Yam-Genoms sind bereits publiziert (Syombua et al., 2021). Auch gibt es auf dem afrikanischen Kontinent Anzeichen für eine Veränderung der regulatorischen Praxis im Sinne einer Nutzung der Potenziale neuer Technologien wie der Genomeditierung (Komen et al., 2020).

10 Siehe unter: [https://www.leopoldina.org/publikationen/detailansicht/publication/wege-zu-einer-wissenschaftlich-begrundeten-differenzierten-regulierung-genomeditierter-pflanzen-in-der-eu-2019/\[09.06.2021\]](https://www.leopoldina.org/publikationen/detailansicht/publication/wege-zu-einer-wissenschaftlich-begrundeten-differenzierten-regulierung-genomeditierter-pflanzen-in-der-eu-2019/[09.06.2021]).

7.3 Unintendierte genetische Veränderungen

Ziel der Genomeditoring sind gezielte genetische Veränderungen. Nicht beabsichtigte Veränderungen könnten auftreten, wenn abseits der Zielsequenz Doppelstrangbrüche oder andere Cas-abhängige Modifikationen, sogenannte „Off-target-Effekte“, geschehen.¹¹ Zwei Kategorien werden hierbei unterschieden: Guide-RNA-abhängige und -unabhängige Effekte. Da die Guide-RNA keine vollständige Sequenzübereinstimmung mit der Zielsequenz im Genom haben muss, könnte auch an sequenzähnlichen Stellen im Genom eine Veränderung passieren. Daneben ist nicht ausgeschlossen, dass Cas9 und andere Nukleasen oder Enzyme wie die Deaminasen in „Base editors“ unspezifisch, also ohne Steuerung durch die Guide-RNA, im Genom wirken und Mutationen verursachen.

Die Detektion von Off-target-Effekten an sequenzähnlichen Stellen im Genom ist leicht möglich, da nur eine gezielte Sequenzierung der entsprechenden Abschnitte erforderlich ist. Eine Detektion abseits der vorhersagbaren Positionen erfordert eine Re-Sequenzierung des gesamten Genoms, was inzwischen aber auch ohne größeren Aufwand möglich ist. Umfangreiche Untersuchungen an mit CRISPR/Cas9 editierten Mais- und Reis-Pflanzen mittels Genomresequenzierung haben allerdings keine Hinweise auf nennenswerte Off-target-Effekte erbracht. Dies ist anders für „Base editors“ (Graham et al., 2020). Bei Verwendung von Cytidin-Deaminasen gibt es Hinweise auf nicht intendierte Hintergrundmutationen. Allerdings müssen diese in Relation gesehen werden zu den zahlreichen, gänzlich unkontrollierten Mutationen, die aus in der klassischen Züchtung verwendeten Methoden wie Kreuzung oder chemischer und physikalischer Mutagenese resultieren (Graham et al., 2020). Nach Schätzungen für die Tomate *S. lycopersicum* trägt eine Kreuzung mit den Wildverwandten *S. pennellii* oder *S. pimpinellifolium*, wie sie für die Introgression von Resistenzgenen häufig durchgeführt worden ist, mehrere Millionen SNPs ein. Eine innerartliche Kreuzung zwischen Kultivaren (Sorten) resultiert in ca. 100.000 SNPs. Ein typisches Protokoll für die Mutagenese durch DNA-alkylierende Substanzen wie Ethylmethansulfonat verursacht ca. 3.000 SNPs. Die sogenannte „history of safe use“, welche diesen auf massive, ungerichtete Mutagenese zurückgehenden genetischen Veränderungen attestiert wird – u. a. vom Europäischen Gerichtshof in seinem Urteil aus dem Jahre 2018 (siehe unten) –, beruht auf der Tatsache, dass die meisten der zahlreich auftretenden Mutationen ohne Einfluss auf den Phänotyp bleiben oder durch Rückkreuzungen entfernt werden. Dies

11 Sogenannte „On-target-Effekte“, also unerwünschte Änderungen an der Zielstelle des Eingriffs, können auch vorkommen, sind jedoch in der Pflanzenzüchtung insofern vernachlässigbar, als die Zielsequenz als erstes untersucht wird. Eine nicht angestrebte Veränderung würde somit detektiert und nicht weiter verwendet werden.

würde grundsätzlich auch für Off-target-Effekte der Genomeditierung gelten. Unter anderem deshalb ist die Genomeditierung bei Pflanzen in Bezug auf nicht beabsichtigte Effekte anders zu beurteilen als die Genomeditierung von menschlichen Zellen (zur somatischen Gentherapie siehe Fehse, Kap. 6).

Getrieben vor allem durch mögliche medizinische Anwendungen wird an methodischen Verbesserungen gearbeitet, um die Wahrscheinlichkeit von Off-target-Effekten weiter zu verringern. Mehrere Weiterentwicklungen der Technologie sind schon in den ersten Jahren ihrer Existenz gelungen. So wurden mutierte Cas-Varianten mit erhöhter Spezifität generiert. Bedarf wird vor allem bei der Weiterentwicklung der Spezifität von „Base editors“ gesehen. Für Pflanzen gilt, dass eine nur transiente Einbringung von Cas-Proteinen die Wahrscheinlichkeit von Off-target-Effekten weiter absenkt (Gao, 2021).

7.4 Transgene Pflanzen

Genomeditierung wird transgene Pflanzen nicht vollständig ersetzen können. Zwar sind die Potenziale, wie oben ausgeführt, enorm. Es gibt jedoch erwünschte Eigenschaften von Nutzpflanzen, die durch Genomeditierung nach heutigem Wissensstand kaum zu erreichen sind. Zudem ist die Herstellung transgener Pflanzen weiterhin ein essenzielles Werkzeug der Grundlagenforschung, z. B. um die subzelluläre Lokalisation eines Proteins oder die physiologischen Effekte der Überexpression eines Gens zu untersuchen.

Genomeditierung kann vor allem züchterisch wertvolle, zusätzliche genetische Variation wissenschaftsbasiert erzeugen und die Möglichkeiten der Nutzung bestehender genetischer Variation deutlich erweitern. Gänzlich neue Eigenschaften sind jedoch kaum zu erreichen, ohne auf die Übertragung von Genen zurückzugreifen. Ein Beispiel ist der „Golden Rice“ (Beyer, 2010), der den Vitamin-A-Mangel bekämpfen soll. Nach heutigem Wissensstand zeigt kein Reisgenotyp nennenswerte Provitamin-A-Synthese im stärkespeichernden Endosperm (dem Nährgewebe im Samen, das wir als Nahrungsmittel nutzen). Dies gilt auch für verwandte Arten. Der „Golden Rice“ trägt Biosynthesegene aus anderen Pflanzen und Bodenbakterien, die für Enzyme der Provitamin-A-Synthese kodieren. Die Expression steht unter der Kontrolle von endospermspezifischen Promotoren. Dies sorgt für eine Akkumulation von Provitamin A im Endosperm, was dem Reis die charakteristische Farbe verleiht und als Vorstufe zur Synthese von Vitamin A im Körper dienen kann, um so Mangelerscheinungen zu verhindern.

Unzählige weitere Anwendungen der klassischen Transformation von Pflanzen, wie sie schon seit über 35 Jahren möglich ist, sind im Labor und teilweise auch bereits

in Feldversuchen demonstriert worden. Die gezielte Übertragung von Resistenzgenen kann die Anfälligkeit für pathogene Pilze, Bakterien oder Viren reduzieren. Ein aktuelles Beispiel betrifft die Banane. Kultivierte Bananen sind triploid, steril und müssen vegetativ vermehrt werden. Dies schränkt die Möglichkeiten der Züchtung stark ein. Für den Export wird weltweit vor allem die Sorte „Cavendish“ angebaut. Inzwischen bedroht jedoch ein neu aufgetretener Schadpilz, *Fusarium oxysporum f. sp. cubense* tropical race 4, diesen Genotyp in allen Anbaugebieten. Durch gentechnische Übertragung eines Gens aus einer diploiden Banane kann Resistenz erreicht werden (Dale et al., 2017).

Besonders deutlich wird das Potenzial transgener Ansätze, wenn Erhöhung der Photosynthese-Effizienz das Ziel ist. Hier sind in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte erzielt worden. Die Fixierung von CO_2 wird katalysiert durch die Ribulose-1,5-bisphosphat-Carboxylase/Oxygenase, kurz RuBisCO. Dieses Enzym ist das mit Abstand häufigste Protein in der Natur und stammt bereits aus einer frühen Phase der Evolution, als die Atmosphäre der Erde praktisch keinen Sauerstoff enthielt. Unter heutigen Bedingungen katalysiert die RuBisCO, eine Nebenreaktion mit O_2 , die in der Synthese eines Metaboliten resultiert, der in einem energieaufwendigen Stoffwechselprozess, der Photorespiration (Lichtatmung), recycelt werden muss. Dies schränkt die Effizienz der Photosynthese und damit der Biomasseproduktion erheblich ein. Je nach Temperatur können die Einbußen bei 20–50 % liegen. Einige Nutzpflanzenarten wie Mais oder Zuckerrohr vermeiden die Photorespiration durch Konzentrierung von CO_2 in der Umgebung der RuBisCO. Dies ist der Kern der sog. „C4-Photosynthese“ und C4-Pflanzen¹² sind deshalb besonders gute Biomasseproduzenten. Die Produktivität von Nicht-C4-Pflanzen könnte durch die Einführung eines effektiveren Recyclingprozesses mittels synthetischer Biologie (siehe Erb, Kap. 8) erhöht werden. Arbeiten der letzten Jahre haben gezeigt, dass dies tatsächlich möglich ist. Die Expression eines synthetischen Stoffwechselweges in den Chloroplasten von Tabakpflanzen resultierte in einer Steigerung der Biomasseproduktion um mehr als 40 %. Dieser Effekt konnte in mehrfach replizierten Feldversuchen bestätigt werden (South et al., 2019). Ein weiterer Ansatz ist die Einführung einer C4-Photosynthese in Nutzpflanzen, wie sie z. B. im „C4 Rice“-Projekt verfolgt wird (Ermakova et al., 2020).¹³

¹² Die meisten Pflanzen gehören zur Gruppe der C3-Pflanzen, was sich auf die Art ihrer Photosynthese bezieht. C4-Pflanzen verfügen über einen der normalen Photosynthese vorgeschalteten Prozess, sodass sie effizienter in der Kohlenstofffixierung sind als C3-Pflanzen. Daher wird daran gearbeitet, den zusätzlichen Schritt auch in normale C3-Pflanzen einzubringen.

¹³ Siehe unter: <https://c4rice.com/> [10.06.2021].

Beispiele wie Krankheitsresistenz und Photosynthese-Effizienz begründen die Erwartung, dass in Zukunft mit einem Nebeneinander und einer Kombination von Genomeditierung und klassischen transgenen Ansätzen zu rechnen ist.

7.5 Kommerzieller Anbau von transgenen Pflanzen

In den vergangenen Jahren hat sich beim Anbau transgener Pflanzen wenig verändert. Die weltweite Anbaufläche stagniert bei knapp 200 Millionen Hektar. Das entspricht etwa einem Achtel des Ackerlandes weltweit. Der Anbau erfolgt in 24 Ländern (Schieffmann et al., 2019). Die Fläche verteilt sich in fast gleichgroßem Anteil auf Industrie- und Entwicklungsländer. Weitere 43 Länder importieren offiziell transgene Pflanzen als Nahrungs- oder Futtermittel sowie für die Prozessierung von Materialien (z. B. Baumwolle). Unverändert sind vier Arten und zwei Eigenschaften sowie deren Kombination für den weitaus größten Teil der Anbaufläche (ca. 90 %) verantwortlich. Die Arten sind Mais, Sojabohne, Baumwolle und Raps (Canola). Die Eigenschaften sind Herbizidresistenz und Insektenresistenz. Beide stammen aus der Anfangszeit der Gentechnologie und werden seit über 25 Jahren genutzt. Grundlage ist im Falle der Herbizidresistenz meist die Übertragung eines bakteriellen Gens für 5-Enolpyruvylshikimat-3-phosphat-Synthase. Dadurch wird eine nicht durch Glyphosat gehemmte Form dieses essenziellen Enzyms gebildet, Pflanzen werden Glyphosat-resistent. Insektenresistenz basiert auf der Bildung von für bestimmte Insektenarten toxischen Proteinen (Cry-Proteine, VIP-Proteine, zusammengefasst als Bt-Toxine), die aus dem Bakterium *Bacillus thuringiensis* stammen.

Vor allem für zwei Arten, Sojabohne und Baumwolle, gilt, dass der Anteil am Gesamtanbau weltweit inzwischen ca. 80 % ausmacht, konventioneller Anbau also nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Ein Grund für die schnelle Ausbreitung insbesondere von Bt-Pflanzen ist der erhöhte Profit, den Landwirte erzielen. Da deutlich weniger Pestizideinsatz erfolgt, werden Kosten eingespart. Gleichzeitig steigen die Erträge. Dies ist in zahlreichen Untersuchungen gefunden worden (Klümper/Qaim, 2014). Zudem profitieren häufig auch benachbarte Höfe, die keine Bt-Pflanzen anbauen, aber durch den verminderten Druck durch Fressfeinde weniger Schäden haben. Die Resistenzbildung gegen Bt-Toxine bei Insekten konnte bisher durch Management-Strategien wie die Bewahrung von Rückzugsarealen für Bt-sensitive Insekten weitgehend vermieden werden (Mackelprang/Lemaux, 2020).

Zur bisherigen Bilanz des Anbaus herbizidresistenter Pflanzen gehört, dass der Marktanteil von Glyphosat stark gewachsen ist. Mit dieser Verschiebung einher geht eine Zunahme der Zahl Glyphosat-resistenter Unkräuter, während die Häufigkeit des

Auftretens herbizidresistenter Unkräuter insgesamt weitgehend konstant geblieben ist (Mackelprang/Lemaux, 2020). Zur Frage der möglichen Gesundheitsgefährdung durch Glyphosat urteilt das Bundesinstitut für Risikobewertung weiterhin: „Glyphosat ist bei bestimmungsgemäßer und sachgerechter Anwendung nicht krebserzeugend. Das ergab die umfassende Bewertung des Pflanzenschutzmittelwirkstoffs durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und zahlreicher anderer nationaler und internationaler Behörden.“¹⁴

7.6 Verhinderte Feldversuche – Einschränkung der Forschungsfreiheit

Die Grundlagenforschung im Bereich der Grünen Gentechnologie ebenso wie die kommerzielle Anwendung von Erkenntnissen leidet in Deutschland wie in der gesamten EU unter einer gravierenden Einschränkung (siehe van den Daele/Broer, Kap. 21). De facto ist es nicht möglich, Feldversuche mit transgenen Pflanzen durchzuführen. Die regulatorischen Hürden sind so hoch, dass jahrelanger Vorlauf und hohe Kosten in Kauf genommen werden müssen (siehe 7.7). Letztere werden noch dadurch erhöht, dass aufwendiger Schutz der Versuchsfelder vor Vandalismus durch politische Aktivisten erforderlich ist. In den Jahren seit 2014 sind in Europa pro Jahr nur noch etwa 10 Feldversuche durchgeführt worden. 2006 lag diese Zahl noch bei ca. 130. Dies war der Höchstwert (Ricroch, 2020).

Aus wissenschaftlicher Perspektive ist der erzwungene Verzicht auf Experimente unter Feldbedingungen nicht akzeptabel. Fast jede Eigenschaft von Organismen wird in ihrer Ausprägung nicht nur durch Gene beeinflusst, sondern auch durch Umweltfaktoren. Im Labor oder Gewächshaus ist es nicht möglich, alle relevanten Bedingungen zu simulieren. Die Effekte von Fluktuationen z. B. der Lichtbedingungen oder die Präsenz zahlreicher mit den Pflanzen interagierender Organismen sind nur in Feldexperimenten messbar. Das Verständnis von Genfunktionen, physiologischen Antworten oder regulatorischen Prozessen bleibt damit eingeschränkt. Für den Anbau vorgesehene Pflanzen können nicht die bei neuen Sorten übliche Testung über mehrere Jahre und verschiedene Standorte durchlaufen.

Einige wenige akademische Arbeitsgruppen in Deutschland sind in der Lage, Feldversuche außerhalb der EU, z. B. in den USA, durchzuführen. Die Ergebnisse dieser Experimente illustrieren deren wissenschaftlichen Wert. Arbeitsgruppen am Max-

¹⁴ Siehe unter: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/neue-meta-analyse-zu-glyphosathaltigen-pflanzenschutzmitteln-aendert-die-bewertung-des-wirkstoffs-nicht.pdf> [10.06.2021].

Planck-Institut für Chemische Ökologie in Jena¹⁵ etwa haben bahnbrechende Erkenntnisse zur Interaktion von Pflanzen mit Bestäubern gewonnen, indem in Tabakpflanzen die Synthese von Phytohormonen oder wichtigen Sekundärstoffen wie Nikotin gentechnisch verändert wurde.

Möglicher Erkenntnisgewinn wird ohne eine angemessene Bewertung potenzieller Risiken eingeschränkt. Es wird dadurch keine Gelegenheit gegeben, durch geeignete Maßnahmen potenziellen Risiken entgegenzuwirken. Die Regulierung ist nicht angepasst worden, obwohl mehr als zwei Jahrzehnte Forschung und Anwendung keine Hinweise auf nennenswerte Risiken transgener Pflanzen für Mensch oder Umwelt erbracht haben (dies kritisieren auch van den Daele/Broer, Kap. 21; über Risiken hinausgehende Fragen der ökologischen und sozialen Nachhaltigkeit diskutiert Renn, Kap. 23). Stellvertretend für den Stand der Wissenschaft seien hier die Ergebnisse des Nationalen Forschungsprogramms NFP 59 in der Schweiz „Nutzen und Risiken der Freisetzung genetisch veränderter Pflanzen“ zitiert (2013): „Keines dieser Forschungsprojekte konnte Umweltrisiken finden – auch keine für die Schweiz spezifischen –, die von der Grünen Gentechnik als solcher ausgehen. Ein Ergebnis, das im Einklang mit über 1.000 Studien steht, die weltweit durchgeführt und im Rahmen des NFP 59 ausgewertet wurden“. „Gentechnisch veränderte Pflanzen [GVP], die im Ausland kommerziell genutzt werden, haben alle intensive Sicherheitsbewertungen durchlaufen. Langzeitbeobachtungen und viele wissenschaftliche Studien konnten bisher keine negativen Effekte kommerziell genutzter GVP auf die Gesundheit von Menschen oder Tieren nachweisen. In bestimmten Fällen könnte der Einsatz gentechnisch veränderter Pflanzen sogar zur Vermeidung von Gesundheitsrisiken beitragen.“¹⁶ An diesen Einschätzungen hat sich in den letzten Jahren nichts Wesentliches geändert. Daher ist zu fragen, ob nicht eine unzulässige Einschränkung der durch das Grundgesetz garantierten Forschungsfreiheit (Art. 5 Abs. 3 GG) vorliegt (siehe Dederer, Kap. 22). In der Schweiz ist eine zentrale Einrichtung geschaffen worden, um wissenschaftliche Feldstudien mit genetisch veränderten Pflanzen ohne Bedrohung durch Vandalismus durchführen zu können.¹⁷ Es ist dringend erforderlich, in Deutschland – möglichst unter dem Dach der Deutschen Forschungsgemeinschaft – ähnliche Möglichkeiten zu schaffen und generell die unbegründeten regulatorischen Hürden zu senken (siehe 7.7).

15 Siehe unter: https://www.ice.mpg.de/ext/index.php?id=profile#header_logo [10.06.2021].

16 Siehe unter: <http://www.snf.ch/de/fokusForschung/nationale-forschungsprogramme/nfp59-nutzen-risiken-freisetzung-gentechnisch-veraenderter-pflanzen/Seiten/default.aspx> [10.06.2021].

17 Siehe unter: <https://www.agroscope.admin.ch/agroscope/de/home/themen/umwelt-ressourcen/biosicherheit/gv-pflanzen/protectedsite.html> [10.06.2021].

Die durch Beschränkung der Erkenntnismöglichkeiten verursachten Probleme werden, wie schon jetzt zu erkennen ist, in Bezug auf Genomeditierung und deren Anwendung noch zunehmen. Eine aktuelle Auswertung zeigt, dass sich bereits nach wenigen Jahren der Existenz der Technologie ein starkes regionales Ungleichgewicht entwickelt hat. Feldversuche mit genomeditierten Pflanzen werden sehr zahlreich in asiatischen Ländern (vor allem in China) und in den USA durchgeführt, in der EU jedoch nur vereinzelt (Metje-Sprink et al., 2020).

7.7 Die Notwendigkeit einer Neuformulierung der Regulierung genetisch veränderter Pflanzen

Die Freisetzung und Inverkehrbringung genetisch veränderter Organismen (inkl. Pflanzen) in die Umwelt werden in der EU durch die Richtlinie 2001/18/EC geregelt. Als genetisch veränderter Organismus gilt „ein Organismus, mit Ausnahme des Menschen, dessen genetisches Material so verändert worden ist, wie es auf natürliche Weise durch Kreuzen und/oder natürliche Rekombination nicht möglich ist“ (Art. 2). Da Genomeditierung wie gesehen in den meisten Fällen zu Veränderungen führt, die natürlich auftretenden Polymorphismen entsprechen, ergibt sich unmittelbar die Frage, ob genomeditierte Pflanzen als genetisch veränderte Organismen aufzufassen sind. 2018 hat der Europäische Gerichtshof zu dieser Frage geurteilt und, anders als vom Generalanwalt empfohlen, entschieden, dass mit Verfahren der gezielten Mutagenese generierte Organismen als im Sinne der Richtlinie genetisch verändert gelten und dieser deshalb unterworfen sind (EuGH, C-258/16; siehe Dederer, Kap. 22). In diesem Zusammenhang wurde festgestellt, dass die schon lange genutzten Produkte der Zufallsmutagenese (z. B. durch ionisierende Strahlung, siehe oben) als genetisch veränderte Organismen zu betrachten sind, aber von der Richtlinie ausgenommen sind, da sie als sicher gelten (siehe hierzu auch Fehse et al., Kap. 9).

Dieses Urteil wirft eine Reihe von kritischen Fragen auf, wie auch die Gruppe der leitenden wissenschaftlichen Berater der EU-Kommission in einem gemeinsamen Statement Ende 2018 festgestellt hat.¹⁸ So ist nicht nachvollziehbar, warum ein Produkt, das nur genetische Veränderungen trägt, die auch natürlich auftreten können, unter die Regulierung nach 2001/18/EC fallen sollte. Die Ausnahme für Zufallsmutagenesen wiederum ist kritisch, da hier weitaus größere genetische Veränderungen auftreten als beim Einsatz von CRISPR/Cas und diese zudem ungerichtet und von einer

¹⁸ Siehe unter: https://ec.europa.eu/info/news/commissions-chief-scientific-advisors-publish-statement-regulation-gene-editing-2018-nov-13_en [10.06.2021].

Vielzahl nicht beabsichtigter Veränderungen begleitet sind, welche unbekannt bleiben und nicht untersucht werden. Schließlich ist mit Blick auf den Hintergrund für dieses Urteil – die Bedenken des französischen Landwirtschaftsverbands wegen des Einsatzes herbizidresistenter Rapsorten – festzuhalten, dass Herbizidresistenz einer Pflanze auf verschiedenen Wegen entstehen kann, u. a. durch natürlich aufgetretene Mutationen und Zufallsmutagenese. Daraus folgt, dass die Eigenschaften eines Produktes Basis der Beurteilung sein sollten und nicht die zur Gewinnung eines Produktes eingesetzten Verfahren. Die prinzipiell möglichen Ursprünge eines Produktes werfen weiterhin das Problem auf, wie eine zufällige von einer durch Genomeditierung erzeugten Mutation zu unterscheiden wäre. Schlussfolgerung war, dass die Richtlinie 2001/18/EC angesichts der methodischen Entwicklungen nicht mehr zweckmäßig ist. Ähnlich haben die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die wissenschaftlichen Akademien in ihrer oben bereits zitierten Stellungnahme festgestellt, dass „der vorrangig verfahrensbezogene europäische Regelungsansatz aufgrund des zunehmenden Auseinanderdriftens von wissenschaftlichem Fortschritt und rechtlicher Normierung nicht mehr rational zu begründen ist“.¹⁹

Der zitierte Satz weist auf prinzipiell unterschiedliche Herangehensweisen bei der Regulierung von Produkten hin. Innerhalb der EU ist die Verwendung biotechnologischer Verfahren Auslöser für eine Regulierung, die besonders hohe Anforderungen an die Sicherheit eines Produktes stellt. Damit werden auch die angenommenen Risiken mit dem Verfahren der Entwicklung assoziiert und nicht mit den tatsächlichen Eigenschaften des Produkts. Der in vielen anderen Ländern etablierte alternative Ansatz beurteilt eher das Produkt und fragt, ob von dessen Eigenschaften Risiken ausgehen, die eine besonders strenge Regulierung erfordern (Eriksson et al., 2019).

Außerhalb der EU – und vor allem dort, wo eher ein produktbasierter Ansatz verfolgt wird – entwickelt sich die Regulierung genomeditierter Pflanzen weiter (Entine et al., 2021). Grundlage ist hierbei oft die Unterscheidung von drei Formen der genetischen Veränderung. Mit SDN-1 (SDN steht für „Site-directed nuclease“) sind kleine Indels oder die Editierung einzelner Basen gemeint, wie sie für die meisten bisherigen Anwendungen des CRISPR/Cas-Systems typisch sind. Fremde DNA wird nicht übertragen. SDN-2 bezeichnet Versuche, durch die Bereitstellung kleiner DNA-Vorlagen über homologe Rekombination spezifische Sequenzänderungen einzuführen. SDN-3 schließlich zielt auf die Einführung größerer Stücke fremder DNA mittels homologer Rekombination. Hier wäre das Produkt also als transgen zu betrachten. In einigen Ländern wie den USA,

19 Siehe unter: <https://www.leopoldina.org/publikationen/detailansicht/publication/wege-zu-einer-wissenschaftlich-begrundeten-differenzierten-regulierung-genomeditierter-pflanzen-in-der-eu-2019/> [10.06.2021].

Japan und Argentinien werden Pflanzen, die keine fremde DNA enthalten, von der Regulierung für transgene Pflanzen ausgenommen. Dies betrifft SDN-1 und teilweise auch SDN-2. In vielen anderen Ländern deutet sich eine ähnliche Unterscheidung als Grundlage für die Regulierung an (Schmidt et al., 2020). Sollte sich eine Situation einstellen, in der nur noch die EU und einige wenige Länder durch gezielte Mutationsereignisse mittels Genomeditierung veränderte Nutzpflanzen den strikten Regulierungsprozessen für transgene Pflanzen unterwerfen, sind schwerwiegende Konsequenzen für den internationalen Handel zu erwarten, u. a. weil die Mutationsereignisse analytisch nicht unterschieden werden können (Eriksson et al., 2019).

Drastische negative Folgen der politischen Entscheidungen sind auch für die Nutzung des Innovationspotenzials der Genomeditierung zu prognostizieren. Wie in 7.5 und 7.6 dargelegt, sind die Hürden bei der Einführung neuer genetisch veränderter Produkte für kleine und mittlere Unternehmen ebenso wie für Neugründungen, z. B. aus Universitäten heraus, prohibitiv hoch. Zudem wurde in der Regulierungspraxis nie auf Erfahrungen von mehr als 20 Jahren der sicheren Nutzung („History of safe use“) transgener Pflanzen reagiert. Dies hat, wie auch die Wissenschaftsakademien und die Deutsche Forschungsgemeinschaft konstatieren, zu starken Monopolisierungstendenzen bei der Pflanzenzüchtung und Saatgutentwicklung geführt und dazu, dass nur wenige Eigenschaften mit besonders hohem Marktpotenzial entwickelt werden. Eine solche Entwicklung wird sich fortsetzen, wenn keine nach Art und Ausmaß der genetischen Veränderungen differenzierende Regulierung etabliert wird. Eine gerade veröffentlichte Auswertung von Zahlen aus den USA zeigt bereits, dass die bis 2020 bestehende Dominanz von großen Unternehmen und Herbizid- bzw. Insektenresistenz bei Anträgen an das US Department of Agriculture kleiner wird, zugunsten von akademischen Institutionen, kleineren Unternehmen sowie einer wachsenden Zahl von pflanzlichen Eigenschaften (Entine et al., 2021). Diese Veränderung wurde durch die Veröffentlichung von Regeln ausgelöst, welche transparent definieren, wann eine genetische Veränderung reguliert werden muss und wann nicht. Dies illustriert, wie sehr Innovation von der Regulierungspraxis beeinflusst wird.

7.8 Fazit: Wird es einen Neustart geben?

Das enorme Potenzial der Genomeditierung von Pflanzen, prinzipiell zu einer nachhaltigeren Produktion von Nahrungsmitteln, zu notwendigen Ertragssteigerungen und Ernährungssicherheit beitragen zu können, ist bereits wenige Jahre nach Entdeckung

der durch CRISPR/Cas eröffneten technischen Möglichkeiten deutlich und kann als wissenschaftlicher Konsens bezeichnet werden.²⁰

Die klaren Unterschiede zwischen klassisch transgenen Pflanzen und solchen, die nur Veränderungen aufweisen, welche auch natürlich auftreten können, sollten zumindest grundsätzlich die Chance eröffnen, Debatten anders zu führen und damit einen Neustart trotz einer weiterhin überwiegenden Ablehnung Grüner Gentechnologie durch die Bevölkerung in der EU zu erreichen (zu einer aktuellen Befragung der deutschen Öffentlichkeit siehe Hampel et al., Kap. 24). Viel wird jetzt auf die Ausgestaltung der Regulierung ankommen (zu einem Vorschlag, diese auf ökologische, ökonomische und soziale Nachhaltigkeit auszurichten, siehe u. a. Renn, Kap. 23). Auch hier gibt es einen wissenschaftlichen Konsens dergestalt, dass ein Verzicht auf Anpassungen nicht rational ist. Weder die gültige Einstufung von genetischen Veränderungen noch die Risikoerwägungen sind in der EU evidenzbasiert. Das bestehende Gentechnikrecht wird der Vielgestaltigkeit einer rasch evolvierenden neuen Technologie nicht gerecht. Dies wird schrittweise anerkannt, wie z. B. in der eingangs angeführten Studie der EU-Kommission zu „New genomic techniques“ festgestellt wurde.

Ausgehend von den Erfahrungen der vergangenen Jahrzehnte ist jedoch zu befürchten, dass eine langwierige Debatte bevorsteht, die zu wenig durch wissenschaftliche Daten und nüchterne Analyse geprägt sein wird. Das Vorsorgeprinzip z. B. sollte nicht dazu genutzt werden können, die Anwendung der Gentechnik oder der Genomeditierung allein unter Berufung auf hypothetische, nicht plausible Risiken und ohne Risiko-Nutzen-Abwägung einzuschränken. Auch die Ablehnung von Technologien mit hohem Potenzial muss ethisch verantwortet werden.

Essenziell ist eine bessere Kommunikation, die globale Herausforderungen und Zielkonflikte anerkennt, Vertrauen in die Wissenschaft fördert und Evidenz wirksam in die öffentliche Debatte transportiert. Hilfreich wären hier zum einen politischer Mut, die Diskussionen zu führen, und zum anderen überzeugende Innovationen, d. h. für die Menschen attraktive, nachvollziehbar nützliche Produkte wie sie auch die „Weiße Gentechnologie“ und die „Rote Biotechnologie“ hervorbringen, also die industrielle Anwendung bei Mikroorganismen oder Zellkulturen bzw. die Entwicklung und Produktion von Medikamenten oder Impfstoffen, die von der Bevölkerung allgemein akzeptiert werden.

²⁰ Siehe unter: [https://www.leopoldina.org/publikationen/detailansicht/publication/wege-zu-einer-wissenschaftlich-begrundeten-differenzierten-regulierung-genomeditierter-pflanzen-in-der-eu-2019/\[09.06.2021\]](https://www.leopoldina.org/publikationen/detailansicht/publication/wege-zu-einer-wissenschaftlich-begrundeten-differenzierten-regulierung-genomeditierter-pflanzen-in-der-eu-2019/[09.06.2021]).

7.9 Literaturverzeichnis

- Anzalone, A. V. et al. (2019): Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. In: *Nature* 576(7785): 149–157.
- Beyer, P. (2010): Golden Rice and „Golden“ crops for human nutrition. In: *NEW BIOTECHNOLOGY* 27(5): 478–481.
- Beying, N. et al. (2020): CRISPR–Cas9-mediated induction of heritable chromosomal translocations in *Arabidopsis*. In: *Nature Plants* 6: 638–645.
- Dale, J. et al. (2017): Transgenic Cavendish bananas with resistance to *Fusarium* wilt tropical race 4. In: *Nature Communications* 8: 1496.
- Entine, J. et al. (2021): Regulatory approaches for genome edited agricultural plants in select countries and jurisdictions around the world. In: *Transgenic Res*, Online-Publikation 10.05.2021. DOI: 10.1007/s11248-021-00257-8.
- Eriksson, D. et al. (2019): A comparison of the EU regulatory approach to directed mutagenesis with that of other jurisdictions, consequences for international trade and potential steps forward. In: *New Phytologist* 222(4): 1673–1684.
- Ermakova, M. et al. (2020): On the road to C4 rice: advances and perspectives. In: *The Plant Journal* 101(4): 940–950.
- Eshed, Y./Lippman, Z. B. (2019): Revolutions in agriculture chart a course for targeted breeding of old and new crops. In: *Science* 366(6466): eaax0025.
- Fernie, A. R./Yan, J. (2019): De novo domestication: An alternative route toward new crops for the future. In: *Molecular Plant* 12(5): 615–631.
- Gao, C. (2021): Genome engineering for crop improvement and future agriculture. In: *Cell* 184(6): 1621–1635.
- Graham, N. et al. (2020): Plant genome editing and the relevance of off-target changes. In: *Plant Physiology* 183(4): 1453–1471.
- Huang, X./Han, B. (2014): Natural variations and genome-wide association studies in crop plants. In: *Annual Review of Plant Biology* 65: 531–551.
- Jayakodi, M. et al. (2020): The barley pan-genome reveals the hidden legacy of mutation breeding. In: *Nature* 588(7837): 284–289.
- Klümper, W./Qaim, M. (2014): A meta-analysis of the impacts of genetically modified crops. In: *PLoS ONE* 9(11): e111629.
- Komen, J. et al. (2020): Biosafety regulatory reviews and leeway to operate: Case studies from Sub-Saharan Africa. In: *Front Plant Sci* 11: 130. DOI: 10.3389/fpls.2020.00130.

- Mackelprang, R./Lemaux, P. G. (2020): Genetic engineering and editing of plants: An analysis of new and persisting questions. In: *Annu Rev Plant Biol* 71: 659–687. DOI: 10.1146/annurev-arplant-081519-035916.
- Metje-Sprink, J. et al. (2020): Genome-edited plants in the field. In: *Current Opinion in Biotechnology* 61: 1–6.
- Oliva, R. et al. (2019): Broad-spectrum resistance to bacterial blight in rice using genome editing. In: *Nat Biotechnol* 37(11): 1344–1350.
- Pickar-Oliver, A./Gersbach, C. A. (2019): The next generation of CRISPR–Cas technologies and applications. In: *Nat Rev Mol Cell Biol* 20(8): 490–507.
- Purnhagen, K. P. et al. (2021): Europe’s farm to fork strategy and its commitment to biotechnology and organic farming: Conflicting or complementary goals? In: *Trends in Plant Science* 26(6): 600–606.
- Qaim, M. (2020): Role of new plant breeding technologies for food security and sustainable agricultural development. In: *Applied Economic Perspectives and Policy* 42(2): 129–150.
- Ricroch, A. (2020): The place of Europe in the new plant breeding landscape: evolution of field trials. In: *European Scientist*, Online-Publikation 09.10.2020. Unter: <https://www.europeanscientist.com/en/features/the-place-of-europe-in-the-new-plant-breeding-landscape-evolution-of-field-trials/> [10.06.2021].
- Sánchez-León, S. et al. (2018): Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. In: *Plant Biotechnology Journal* 16(4): 902–910.
- Schiemann, J. et al. (2019): Risk assessment and regulation of plants modified by modern biotechniques: Current status and future challenges. In: *Annual Review of Plant Biology* 70: 699–726.
- Schmidt, S. M. et al. (2020): The evolving landscape around genome editing in agriculture: Many countries have exempted or move to exempt forms of genome editing from GMO regulation of crop plants. In: *EMBO Rep* 21: e50680.
- South, P. F. et al. (2019): Synthetic glycolate metabolism pathways stimulate crop growth and productivity in the field. In: *Science* 363(6422): eaat9077.
- Steffen, W. et al. (2015): Planetary boundaries: guiding human development on a changing planet. In: *Science* 347(6223): 1259855.
- Syombua, E. D. et al. (2021): A CRISPR/Cas9-based genome-editing system for yam (*Dioscorea* spp.). In: *Plant Biotechnology Journal* 19(4): 645–647.
- Tilman, D. et al. (2011): Global food demand and the sustainable intensification of agriculture. In: *PNAS* 108(50): 20260–20264.
- Wang, Y. et al. (2014): Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew. In: *Nat Biotech* 32(9): 947–951.
- Willett, W. et al. (2019): Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. In: *The Lancet* 393(10170): 447–492.

Yu, H. et al. (2021): A route to de novo domestication of wild allotetraploid rice. In: *Cell* 184(5): 1156–1170.e14.

Zaidi, S. S.-A. et al. (2019): New plant breeding technologies for food security. In: *Science* 363(6434): 1390–1391.

Zsögön, A. et al. (2018): De novo domestication of wild tomato using genome editing. In: *Nat Biotechnol* 36: 1211–1216.