

Gentechnik oder nicht?

CRISPR-Cas ist eine revolutionäre Technologie, mit der man das Erbgut gezielt verändern kann. Warum sie die Basis für eine intensive Debatte um das Gentechnikgesetz ist, erläutert Thomas Miedaner.

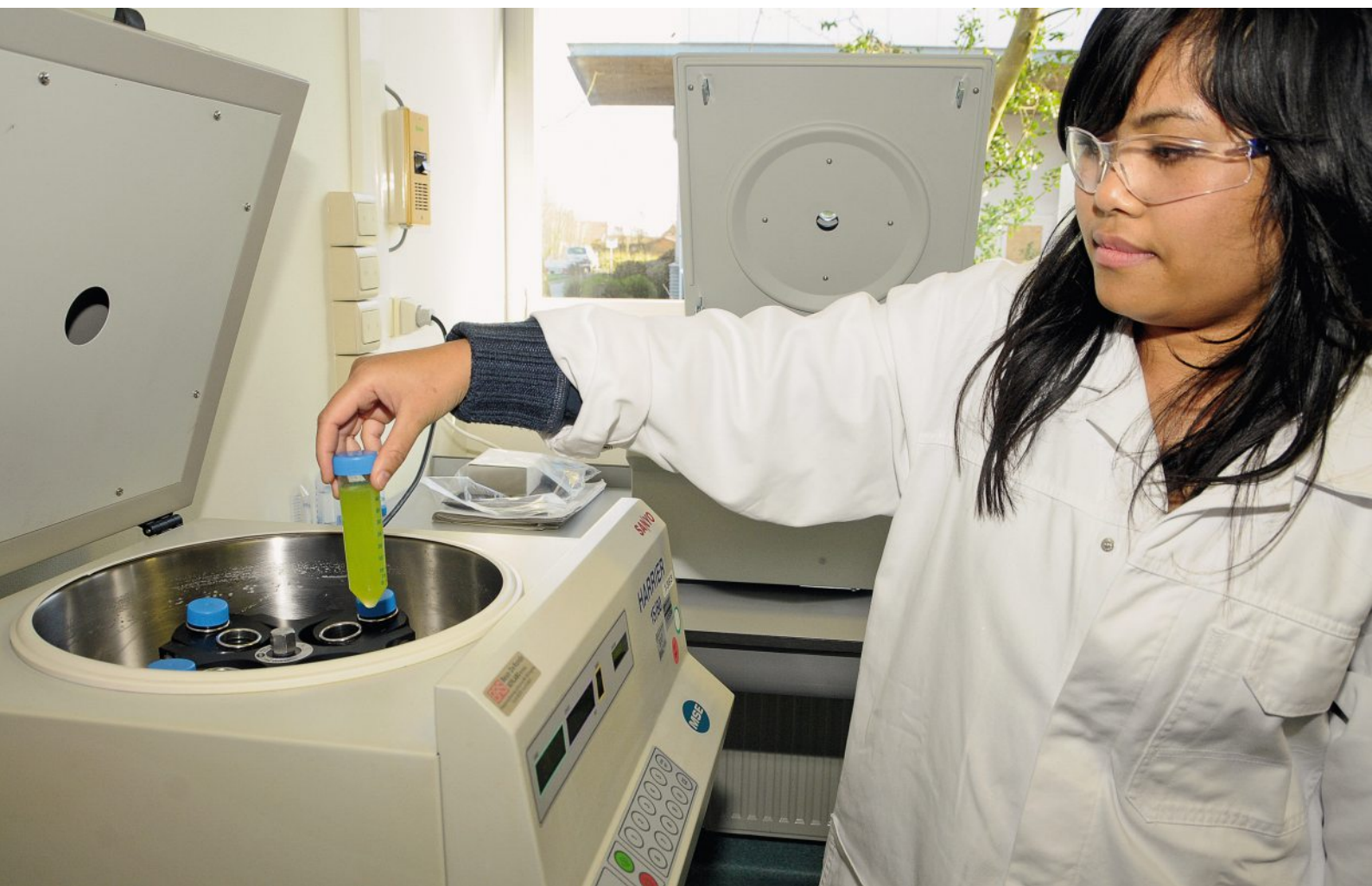
Selten hat eine neue Züchtungstechnik für so viel Wirbel gesorgt wie die CRISPR-Cas-Technologie. Hinter der Abkürzung CRISPR verbirgt sich eine synthetisch hergestellte RNS-Sequenz, die mithilfe des Enzyms Cas an gewünschten Stellen DNS-Stränge spalten kann. Damit ist es möglich, gezielt in Genen Mutationen hervorzurufen, die Basenabfolge leicht zu ändern, ganze DNS-Abschnitte auszuschalten oder neue Gene einzubringen. Während Letzteres auf jeden Fall zur kennzeichnungspflichtigen Gentechnik gehört, sind die anderen Einsatzgebiete

aktuell nicht genehmigungspflichtig, weil kein artfremder Gentransfer stattfindet. Durch die neuen Züchtungsmethoden wurde eine Debatte darum losgetreten, ob das Gentechnikgesetz aus dem Jahr 1990 noch zeitgemäß ist.

Die Vorteile dieser neuen Technik liegen auf der Hand. Sehr viel genauer als bisher kann die zu verändernde DNS-Sequenz bestimmt werden, es bleibt nur noch wenig dem Zufall überlassen. Und das System entspricht durchaus der natürlichen Evolution. Denn solche Punktmu-

tationen, die nur wenige Basenpaare betreffen, kommen auch natürlicherweise häufig vor. Sie sind sogar die Basis der genetischen Vielfalt aller Organismen. Außerdem lässt sich in der Folgegeneration keine gentechnische Veränderung nachweisen, da nur zelleigene Reparaturmechanismen genutzt und die verwendeten RNS-Sequenzen sowie das Cas-Enzym nach vollbrachter Arbeit in der Zelle abgebaut werden. Die im Sinne des Züchters gewünschte Mutation wird zwar an die Nachkommen weitergegeben, dort gibt es aber keine Spuren einer Veränderung mehr. Außerdem stammen die verwendeten Korrektursequenzen in der Regel aus derselben Pflanzenart, sodass im Gegensatz zur herkömmlichen Gentechnik keine fremden Gene eingeführt werden.

Dadurch bieten sich ganz neue Möglichkeiten. Im Labor können Wissenschaftler neue Gene einbauen, unerwünschte Gene ausschalten, erwünschte Genvarianten nachbauen und missliebige Mutationen eliminieren. Die korrigierten Zellen werden dann zu neuen Pflanzen regeneriert und auf ihre Leistung geprüft. Die Technik wird in Laboren schon tausendfach angewendet. Und auch in der Pflanzenzüchtung gibt es erste Erfolge. Hier ist z. B. der Cibus-Raps zu nennen



(siehe Saatgut-Magazin Sommer 2015). Auch wenn dieser (nur) eine neue Herbizidresistenz bringt, so zeigt er doch die Marschrichtung auf. Cibus ist nämlich gar kein Züchtungsunternehmen, sondern eine Biotech-Firma, die im Auftrag von Züchtern die neuen Methoden anwendet und per Auftrag Gene editiert. Damit sind auch kleinere Züchter und -zusammenschlüsse wieder mit im Boot, die sich die aufwendigen Labor- und Genehmigungsverfahren der herkömmlichen Gentechnik nicht leisten können. Eine Genveränderung mit CRISPR-Cas kostet weniger als 100 €. Zahlreiche Studien an Pflanzen zeigten, dass die Methode bei der Ackererschmalwand, Tabak, Reis, Weizen, Hirse, Mais, Tomaten oder Orangen funktioniert.

Beispiel Mehlauresistenz: Eine chinesische Forschergruppe hat es 2014 geschafft, das Mlo-Gen, das dauerhafte Resistenz gegen Echten Mehltau bei Gerste bewirkt, mithilfe einer neuen Züchtungstechnik bei Weizen »nachzubauen«. Sie mussten dazu das funktionierende Mlo-Gen, das Anfälligkeit bewirkt, auf allen drei Weizengenomen ausschalten und erhielten dann eine vollständig mehlauresistente Pflanze, die es in der Natur bei Weizen so nicht gibt.

Ähnlich könnte man amylosefreie Kartoffeln produzieren oder Resistenzgene aus Wildpflanzen »nachbauen«. Das würde jahrzehntelange Kreuzungs- und Selektionsarbeit sparen und auch dafür sorgen, dass keine nachteiligen Gene übertragen werden, was beim herkömmlichen Verfahren nicht zu vermeiden ist. Außerdem können durch Basenaustausch neue Genvarianten geschaffen werden, die beispielsweise gegen neu entstandene Rassen von Rosten oder Mehltau wirken. Durch die Präzision, mit der das Enzym Cas9 seine Arbeit verrichtet, ist es unmöglich, diese Veränderungen von natürlichen Mutationen zu unterscheiden.

Ist eine natürliche Mutation besser? In den 1960er Jahren wurden Mutationen in der Züchtung künstlich hervorgerufen, durch Strahlung oder Chemikalien, und anschließend günstige Genvarianten herausgesucht. Das war nicht sehr erfolgreich, da Mutationen an zufälligen Stellen im Genom passieren, meist nachteilig sind

Neue Züchtungsmethoden wie CRISPR-Cas können zum Teil jahrzehntelange Kreuzungs- und Selektionsarbeit sparen.

So funktioniert die Geneditierung

Erst im Jahr 2012 konnten eine französische Molekularbiologin und ihre amerikanische Kollegin ein bakterielles System zur Abwehr von Feinden so nutzbar machen, dass es nicht nur bei Bakterien, sondern universal in allen lebenden Zellen funktioniert. Gen- oder Genomeditierung nennt man dieses Verfahren, da wie bei der Korrektur eines Textes ganz gezielt einzelne Buchstaben (= DNS-Bausteine) geändert oder ersetzt werden können.

Das neue Werkzeug besteht aus kurzen Nukleinsäure(RNS)-Sequenzen, die der Erkennung des Zielgens dienen. Damit kann man im riesigen Genom einer Pflanze gezielt ein bestimmtes Gen ansteuern, das geändert werden soll. Wenn die RNS punktgenau am Gen angedockt hat, tritt ein damit gekoppeltes Enzym, Cas9 genannt, in Aktion. Es schneidet an der entsprechenden Stelle beide DNS-Stränge. Die Zelle »bemerkt« den Doppelstrangbruch und setzt sofort zelleigene Reparaturmechanismen in Gang (Grafik).

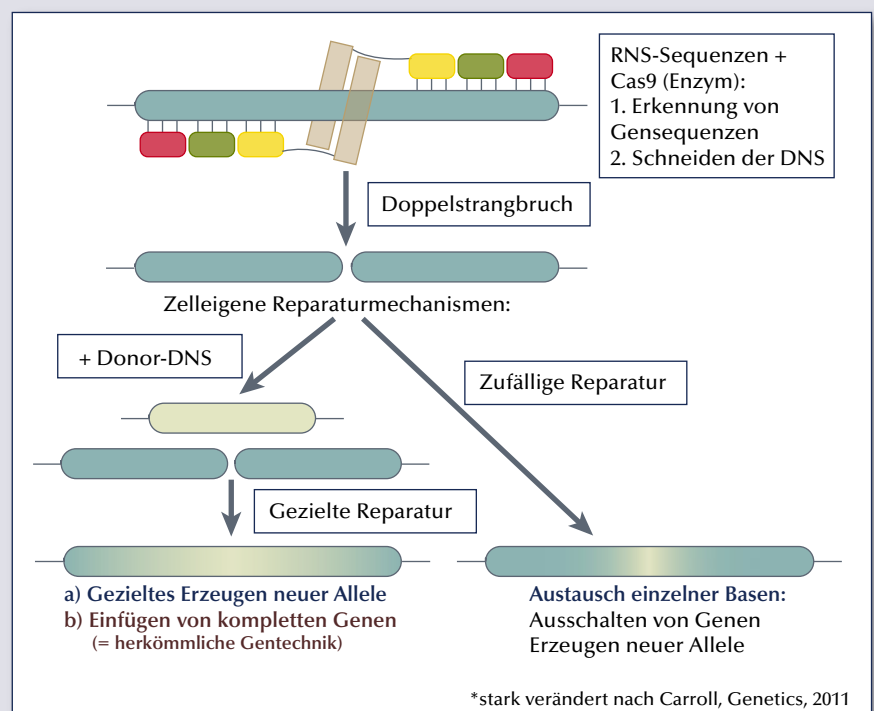
Bei der gezielten (homologen) Reparatur werden nur passende Enden wieder zusammengeführt. Deshalb kann man sie dazu benutzen, ganze Gene einzufügen. Das Ziel entspricht

damit der herkömmlichen Gentechnik. Jetzt kann aber die Stelle, wo das neue Gen eingebaut wird, gezielt ausgesucht werden, und man benötigt keine Markergene mehr. Damit ist sichergestellt, dass wichtige Bereiche des Genoms nicht gestört werden, die beispielsweise zu weniger Ertrag führen würden. Trotzdem ist das natürlich nach dem Gentechnikgesetz genehmigungs- und kennzeichnungspflichtig.

Forscher können aber auch der Zelle kurze Korrektursequenzen mitgeben. Dann kopiert die Pflanzenzelle die vorgegebene Mutation in das eigene Genom und es werden nur wenige Basenpaare gezielt verändert.

Bei den zufälligen (nicht-homologen) Reparaturmechanismen »flickt« die Zelle den Doppelstrangbruch der DNS mit einigen wenigen Bausteinen (Basenpaaren), die meist nicht den ursprünglichen entsprechen. So entstehen nach dem Zufallsprinzip neue Genvarianten (Allele). Ob diese dann besser sind als die bereits vorhandenen, muss später die Prüfung in Gewächshaus und Feld zeigen. Man kann so aber auch ein Gen gezielt lahmlegen, wenn eine für die Genfunktion notwendige DNS-Sequenz gestört wird.

Zwei mögliche Wege*



und man deshalb riesige Pflanzenpopulationen benötigt, um etwas »Besseres« zu finden. Mit der Entwicklung der Zell- und Gewebekultur und billiger Hochdurchsatz-Sequenziermethoden wurde das Verfahren deutlich verfeinert. Nun kann man in der Petrischale an Millionen von Pflanzenzellen Mutationen auslösen und die entstehenden Pflanzen gezielt nach zufälligen Veränderungen in den gewünschten Genen untersuchen. So entstand z. B. das Clearfield-System bei Raps. In der Entwicklung sind auch Zuckerrüben-, Sonnenblumen- und Weizensorten mit Herbizidresistenzen. Solche Sorten können bisher nach ihrer üblichen Genehmigung im Zulassungsverfahren durch das Bundesamt ohne Beschränkung angebaut werden, da sie zweifelsfrei ohne Gentechnik entstanden sind.

Kennzeichnungspflichtig oder nicht? CRISPR-Cas ist nicht die einzige Methode zur Geneditierung (siehe DLG-Mitteilungen 7/2014 Innovationsmagazin), aber es ist die einfachste, effizienteste und billigste. Deshalb wird sie sich auch durchsetzen. Das angesehene Wissenschaftsmagazin Science hat sie 2015 als »Durchbruch des Jahres« gefeiert. Deshalb wird sich an ihr erweisen, wie es gesetzlich weitergeht.



Im eigenen Interesse prüfen die Züchter auch bei CRISPR-Cas die Pflanzen vor der Vermarktung intensiv in Gewächshaus- und Feldversuchen.

Das derzeitige Gentechnikgesetz beruht darauf, dass Gentechnik etwas tut, was »in der Natur« nicht vorkommt. Diese Definition ist mit der Geneditierung obsolet, solange nur wenige Basenpaare verändert werden. Wissenschaftler schlugen vor, 20 Nukleotide als Grenze zu setzen. Was darüber hinausgeht, soll weiterhin als Gentechnik gelten, was darunterliegt, kann auch jederzeit natürlicherweise vorkommen. Ein Kompromiss wäre auch, die Geneditierung nur anzeigepflichtig zu machen (z. B. im Rahmen der Sortenzulas-

sung), aber nicht genehmigungspflichtig. Das böte eine Erfassungsmöglichkeit.

Kritiker verlangen dagegen, jeglichen Eingriff in den Zellkern als Gentechnik zu deklarieren, obwohl die Geneditierung mit ihren geringen Veränderungen nicht mehr im Endprodukt nachweisbar ist. Es müsste also der gesamte Prozess der Züchtung einer Genehmigung unterstellt werden mit der Offenlegung aller dabei angewandten Methoden. Und das wäre völliges Neuland. Bisher zählt auf allen Gebieten der Wirtschaft nur die Beschaffenheit des

STANDPUNKT

Das Geschäft mit den irrationalen Ängsten

Im Februar 2015 hatte das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) den Cibus-Raps in einem Rechtsgutachten für »Nicht-Gentechnik« erklärt. Und Agrarminister Schmidt stellte sich hinter die Entscheidung der Behörde. Sofort gab es Einspruch und eine Klage von Nicht-Regierungsorganisationen (NGO), für die jeglicher Eingriff in die Pflanzenzelle ein »No-Go« darstellt. Dabei handelt es sich auch bei der herkömmlichen Pflanzenzüchtung um solch einen Eingriff – selbst wenn man nach Ökokriterien vorgeht. So hat Backweizen z. B. einen völlig anderen Stoffwechsel als Futterweizen, weil er in hohem Maße Klebereiweiß produzieren muss. Ein gelber Hartweizen für die Nudelherstellung produziert sogar die Substanz Lutein, die in herkömmlichem Weißmehl deutlich weniger vorkommt. Und das alles durch

züchterische Selektion, also die Nutzung natürlich vorkommender Mutanten.

Und dann wächst auch noch Triticale auf den Ökofeldern – ein »menschengemachter Bastard«, den es erst seit 100 Jahren gibt.

Nicht zuletzt die Ökobetriebe haben große Probleme mit Krankheiten, die sie eben nicht mit herkömmlichen Mitteln bekämpfen können. Dazu gehört z. B. die Kraut- und Knollenfäule bei Kartoffeln, der Falsche Mehltau bei Wein, Hopfen und Gemüse, der Apfelschorf und viele mehr. Als Pflanzenschutzmaßnahmen dürfen die Ökobauern zum Teil Kupfer einsetzen. Derzeit sind nach EG-Öko-Verordnung bis zu 6 kg pro ha und Jahr erlaubt! Wenn jedoch das Kupfer wegen seiner erwiesenermaßen schädlichen Wirkung auf Bodenorganismen verboten wird, dann sind viele

Produkte kaum noch ökologisch zu produzieren. Darauf weist auch Prof. Urs Niggli, Direktor des Forschungsinstituts für biologischen Landbau (FiBL) in Frick/Schweiz hin. Und er fügt hinzu: »CRISPR/Cas unterscheidet sich stark von der ursprünglichen Gentechnik und berücksichtigt zahlreiche Kritikpunkte von damals.« So wird bei der Geneditierung beispielsweise keine fremde DNS eingeführt, es kommen also keine Bakteriengene in den Mais und keine Lachsgene in die Erdbeere. Niggli warnt davor, völlig überzureagieren und irrationale Ängste zu schüren. Aber genau das passiert im Moment wieder einmal.

Darüber hinaus dürfen wir auch nicht vergessen, dass wir in der EU nicht auf einer »Insel der Glückseligen« leben. In den USA wurden bisher alle Anmeldungen von Pflanzen, die per Geneditierung



Fotos: Rutt

Es gibt technische Grenzen

Auch mit der neuen Methode wachsen die Bäume nicht in den Himmel. Es gibt zwei grundlegende Voraussetzungen, die nicht immer erfüllt sind: Die zu bearbeitenden Gene müssen in ihrer Sequenz und ihrer Funktion exakt bekannt sein und es muss ein funktionierendes Transformationssystem geben, mit dem das CRISPR-Cas-Konstrukt in die Zellen gebracht wird. Zudem muss man aus den veränderten Zellen dann wieder Pflanzen regenerieren. Beides ist nicht trivial. Zwar kennen wir (fast) alle Gene der Modellpflanze Arabidopsis, aber bei Weizen sind es derzeit nur ein paar Dutzend. Und die Transformation klappt bei Kartoffeln und Raps einwandfrei und bei Gerste einigermaßen gut. Aber bei Weizen und Mais gibt es nur wenige Genotypen, die funktionieren, und bei Roggen, Triticale oder Hafer geht gar nichts.

Endproduktes. Der genaue Herstellungsprozess ist oft sogar Geheimsache. Das gilt für die Züchtung genauso wie für Schrauben, Weinbrand und Autos.

Die deutschen Akademien der Wissenschaft rieten, die Risikobewertung auf die spezifischen Eigenschaften neuer Pflanzensorten und nicht auf den Prozess ihrer Erzeugung abzustellen. So wird es heute schon in Kanada gehandhabt. Dort müssen generell alle neuartigen Lebensmittel auf den gesetzlichen Prüfstand. Das beträfe dann z.B. auch Clearfield-Raps, obwohl seine Herstellung nichts mit Gentechnik zu tun hat.

Welche Risiken gibt es? Nach Ansicht von vielen Naturwissenschaftlern, die CRISPR-Cas schon zu Tausenden in ihren Labors anwenden, keine. Allerdings gibt es sogenannte »off targets«, also Genveränderungen an Stellen, die nicht beabsichtigt waren. Dies hängt damit zusammen, dass die RNS-Sequenzen auch dann andocken können, wenn keine vollständige Übereinstimmung besteht. Und wenn man sich auf eine Sequenz kapriziert, die sehr häufig im Genom vorkommt, steigt die Wahrscheinlichkeit solcher »off targets«. Allerdings werden die Pflanzen vor der Vermarktung im eigenen Interesse des

Züchters intensiv in Gewächshaus- und Feldversuchen geprüft. Und alles, was nachteilig aussieht, fliegt raus. Genau wie in der konventionellen Züchtung, wo in jeder Generation 90 bis 95% aller Genotypen verworfen werden.

Selten gab es eine so breite Unterstützung für die Branche und die Forscher durch Politik und Wissenschaftsorganisationen wie bei der Geneditierung. So gibt es eine Stellungnahme der deutschen Zentralkommission für Biologische Sicherheit (ZKBS), die für jede der neuen Techniken genau definiert, was nach dem heutigen Gentechnikgesetz gekennzeichnet werden muss und was nicht. Und die Veränderung von wenigen Nukleotiden durch CRISPR-Cas gehört nicht dazu. Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) und der Bundeslandwirtschaftsminister schlossen sich dieser Meinung an. Die deutschen Akademien der Wissenschaften und die Deutsche Forschungsgemeinschaft ebenfalls. Und auch die schwedische Genehmigungsbehörde sowie die Behörden von vier weiteren Ländern halten das bestehende Gentechnikgesetz für nicht zuständig.

Was jetzt noch fehlt, ist eine Aussage der EU. Zwar haben die damit beauftragten Wissenschaftler schon 2011 einen umfassenden Bericht zu dem (damaligen) Stand der Dinge vorgelegt, aber passiert ist bis heute nichts. Ende 2015 sollte es eine Stellungnahme aus Brüssel geben, und zuletzt wollte die EU-Kommission Ende März 2016 eine Rechtsanalyse vorlegen. Ob man die EU-Kommission wieder einmal wegen Untätigkeit verklagen muss? Auf jeden Fall führt die derzeitige rechtliche Situation zu viel Unsicherheit.

verändert wurden, von den Behörden offiziell als »Nicht-Gentechnik« eingestuft. Das betrifft nicht braun werdende Champignons genauso wie Wachsmais, ein Mais mit veränderter Stärkestruktur, und mehlauresistenten Weizen. Selbst durch herkömmliche Gentechnik erzeugte Pflanzen dürfen in den USA fallweise frei vermarktet werden, so etwa eine rosa Ananas (Pink Pineapple), weil – so die offizielle Begründung – »die neu eingeführten Gene aus anderen Nahrungspflanzen stammen, nicht aber aus potentiellen Schädlingen oder Krankheitserregern.« Damit dürften diese und ähnliche Produkte in den nächsten Jahren auf den Markt kommen und ohne jegliche Kennzeichnung sicher auch exportiert werden. Wie soll sich die EU davor schützen, wenn niemand weiß, wie sie hergestellt wurden? Damit wird schon in wenigen Jahren die ganze Diskussion

obsolet. Und auch die Warnung der EU-Kommission an ihre Mitgliedstaaten, das Rechtsgutachten des BVL umzusetzen, erscheint dann nur noch kleinlich.

Allerdings: Die heute gut aufgestellten europäischen Züchtungsfirmen werden bis dahin erhebliche Nachteile erleiden. Denn niemand investiert in Forschung, wenn er keine Anwendung auf dem heimischen Markt sieht. Und noch eins sollte man wissen: Auch beim Menschen wird schon intensiv über die Anwendung von CRISPR nachgedacht.

Bevor man also von vornherein auf Konfrontation geht, sollten die Dinge etwas genauer hinterfragt werden. Reflexartig die große Keule zu schwingen, kann nicht die Lösung sein. Ein genetischer Eingriff wird nicht dadurch besser oder ethisch vertretbarer, nur weil ihn Mendel schon vor 150 Jahren machte.

Prof. Dr. Thomas Miedaner

Prof. Dr. Thomas Miedaner, Universität Hohenheim, Landessaatzuchtanstalt