

Dr. Ricarda A. Steinbrecher  
Biologin und Molekulargenetikerin  
Oxford, UK

Mitglied der internationalen Experten Gruppe (AHTEG) zur Synthetischen Biologie der UN  
Konvention für Biologische Vielfalt.

März 2021

Stellungnahme anlässlich der Sachverständigenanhörung zum Antrag "Vorteile für Umwelt,  
Klimaanpassung und Wirtschaft nutzen – Akzeptanz für neue Pflanzenzüchtungsmethoden stärken  
und Technologieoffenheit sicherstellen". Drucksache 17/11658

Sehr geehrte Damen und Herren,

Ich bedanke mich für die Anfrage zu einer Stellungnahme. Im Folgenden möchte ich auf einige  
Punkte der beiden Komponenten des Antrages eingehen, I. Ausgangslage und II. Beschlussfassung.

## I. re Ausgangslage

### Zur Definition eines GVOs

GVOs (gentechnischh veränderte Organismen) wurden nicht danach definiert, ob fremde DNA  
vorhanden ist oder nicht, und auch nicht danach, woher eine eingefügte DNA Sequenz stammt.  
Zwischen Fremdgenen (Transgene), Genen innerhalb einer Artengruppe (Cisgene) und  
zusammengesetzten Genen von innerhalb einer Artengruppe (Introgene) wurde erst viel später  
differenziert.

Absatz 3 hebt hervor, ein wesentlicher Punkt für Genom-Editierung sei, dass keine artfremde DNA  
eingefügt werde. Diese Aussage ist aus drei Gründen problematisch:

1. Ausschlaggebend für eines GVOs ist nicht das Vorhandensein artfremder DNA, sondern das  
Verfahren. Das Nichtvorhandensein artfremder DNA ist somit kein Ausschlusskriterium. Der  
Ursprung der DNA ist allerdings wichtiger Bestandteil der Risikoanalyse.
2. In den meisten Fällen der Genom-Editierung wird CRISPR/Cas9 zuvor als ein Fremdgen  
'eingebaut' (mittels herkömmlicher Gentechnik), damit der Organismus die 'Gen-Schere'  
selber produzieren kann. Dies gilt besonders auch für Genschere wie TALENs oder  
Zinkfinger-nucleasen.  
Dieses Fremdgen (Transgen) kann später durch Kreuzungen und Selektion meist wieder  
entfernt werden, doch öfters bleiben kleinere DNA Sequenzen unbeabsichtigt im Genom des  
Organismus zurück. Dies können auch DNA-Sequenzen der bakteriellen Plasmide sein, die als  
Vectoren benutzt wurden. So wurden z.B. bakterielle Antibiotikaresistenzgene in genom-  
editierten hornlosen Rindern gefunden (Norris et al., 2020).
3. Wesentlich ist auch die Tatsache, dass in den meisten genom-editierten Organismen  
unbeabsichtigte Veränderungen aufgrund von zwei Prozessen auftreten können, nämlich  
durch: a) Einschleusung und Einbau des CRISPR/Cas Gens durch die herkömmliche  
Gentechnik und b) Genom-Editierungsprozesse.

## Klarstellung: Genom-Editierung ist gestattet

Die Tatsache, dass bestimmte Produkte reguliert sind bedeutet nicht, dass diese verboten sind, nicht gehandelt oder benutzt werden können. Im Gegenteil, es bedeutet viel mehr, dass durch eine gute Regulierung die Sicherheit solcher Produkte gewährleistet wird, ob dies Arzneimittel, GVOs, Trinkwasser, Farben oder Pestizide sind. Dies stärkt zum einen Verbraucher- und Nutzervertrauen als auch innovative und verantwortliche Forschung und Entwicklung.

Es kann unbeschränkt geforscht werden und Versuche können stattfinden, solange die gentechnisch veränderten Organismen nicht in die Umwelt gelangen, das heisst, Freilandversuche -hier als "Reallabore" bezeichnet- sind zulassungspflichtig.

Das **Vorsorgeprinzip** ist ein wesentlicher Bestandteil der EU Regulierungen als auch des Rio-Prozesses der Vereinten Nationen, einschliesslich der Konventionen zur Biodiversität und zu Klima. Es soll Innovationen ermöglichen und gleichzeitig Umwelt und Gesundheit schützen.

## Welche Frage bzw. welches Problem möchte der Antrag lösen, oder glaubt lösen zu können?

Wir stehen als Gesellschaft und als Menschheit vor grossen Herausforderungen. Um den Zusammenbruch von Ökosystemen und Ernährungssystemen zu verhindern, und um die Klimärwärmung und den rasanten Verlust von Artenvielfalt zu bremsen, bedarf es grosser gemeinsamer Anstrengungen.

Dem Antrag fehlt die Analyse und Begründung warum die Pflanzenzüchtung -und speziell eine doch begrenzte Technik wie die der Genom-Editierung (z.B. CRISPR/Cas Genschere)- als Lösungselement in den Mittelpunkt gestellt wird.

Um eine solche Annahme oder Hypothese eines vermuteten Beitrages zu vertreten und zu überprüfen, bedarf es nicht nur einer interdisziplinären Technikfolgen-Analyse, sondern eines weitkonzipierten problemorientierten inter- und intradisziplinären Ansatzes. Somit könnte beurteilt werden was tatsächliche Lösungen sind oder sein könnten und was es braucht um die notwendigen Informationen für zukunftsweisende Entscheidungen zu ermöglichen.

Was benötigt wird, ist die Förderung von Resilienz um die Herausforderungen nachhaltig angehen zu können. Um das zu erreichen, braucht es nicht nur einen hohen Grad von Biodiversität, sondern auch innovative Anbaumethoden, die gleichzeitig gute und sichere Erträge liefern und Biodiversität ermöglichen.

Dazu gehören Weiterentwicklungen von Agroforestry (Schutz vor Wind und Erosion, Überhitzung des Bodens, hilfreich für Wassermanagement), ertragsfördernde innovative Mischkultursysteme (Ertragserhöhung auf 1.25 -1.75 im Vergleich zur Monokultur, z.B. Bohnen und Reis), nährstoffanreichernde und schädlingsabweisende Push Pull Systeme, z.B. für Mais, intercropped mit Desmodium und Napier.

Der Biologie sind Grenzen gesetzt, was einzelne Arten oder Sorten leisten können. Die bisherige Gentechnik hat auch versucht die Wunderpflanzen zu entwickeln, mit wenig Erfolg. Stressresistenzen, wie z.B. Trocken- oder Hitze- oder Frosttoleranz, sind komplexe und vernetzte Multigen Merkmale.

Bisherige Züchtung hat zu lange wichtige Prozesse des Bodenlebens ignoriert. Auch hier kann viel gewonnen werden.

### Technisch nicht korrekt:

Zum Beispiel sind Aussagen in Absatz 3 nicht korrekt: Die CRISPR/Cas Methode beruht nicht wie hier angegeben auf einem "in Bakterien natürlich vorkommenden Reparaturmechanismus." Vielmehr ist das ursprünglich CRISPR/Cas ein bakterielles Abwehrystem um sich gegen eindringende Fremd-DNA (wie z.B. Viren) zu wehren und deren DNA klein zu schneiden.

Carpentier und Doudna erhielten den Nobelpreis nicht für ihre Entdeckung sondern vielmehr für ihre Erfindung das bakterielle CRISPR/Cas System so umzubaun und zu vereinfachen, dass es leicht und einfach als eine 'Genschere' in Pflanzen und Tieren verwendet werden kann.

CRISPR/Cas vollbringt keine grossen Taten sondern tut nichts weiter als die DNA zu durchtrennen. Ein solcher DNA "Doppelstrangbruch" löst dann umgehend einen Alarm in der Zelle aus woraufhin die Reparaturmechanismen der Zelle aktiviert werden. Je nach Spezies und Entwicklungsstand des Organismus wird entweder eine akurate Reparatur vorgenommen, die auf Homologien beruht, oder aber eine, die die beiden losen Enden einfach zusammenklebt, wobei Fehler eingebaut werden, was in diesem Fall das Ziel des Verfahrens ist.

### Unterschiede zwischen klassischer Mutationszüchtung und gentechnischer Genom-Editierung.

Es gibt klare und gravierende Unterschiede die zeigen, dass die Zufallsmutationen der klassischen Mutatiionszüchtung und gezielte Mutationen mit CRISPR/Cas nicht gleichgesetzt werden können oder sollten.

- **Veränderungen mehrerer identischer DNA Sequenzen zur gleichen Zeit** (alle Genkopien werden gleichzeitig verändert). Dies führt zu einem völlig neün Genotyp, der so durch klassische Zufallsmutationsmethoden nicht erreicht werden kann.
- Multiplexing: Gezielte Veränderung mehrerer verschiedener DNA Sequenzen zur gleichen Zeit, und wiederum mit gleichzeitiger Veränderung aller Genkopien).
- **Veränderung von besonders geschützten Gensequenzen des Erbgutes**, die bei herkömmlicher klassischer Mutation nicht erreicht werden. **Die Annahme, dass Zufalls-Mutationen überall im Genom/Erbgut auftreten ist falsch.** Bestimmte DNA-Regionen und Gene sind spezifisch gegen zufällige Mutationen geschützt aufgrund von a) spezieller "Schutz-Verpackung", epigenetischen Marker, eu/hetero-Chromatin, Histon-Modifikation, DNA-Sequenz, und b) spezifischen und unterschiedliche Reparaturmechanismen und -prozessen. (Kawall 2019; Belfield et al. 2018). Genome-Editing ist also folglich in der Lage, evolutionäre Grenzen zu durchbrechen, mit noch nicht untersuchten Folgen.

## Beschränkungen, Risiken und Unvorhersehbarkeit von Genom-Editierung

Der Begriff Genauigkeit (Präzision) gründet sich auf der Annahme, dass man weiss, was man tut - dass man die Gesamtzusammenhänge kennt und versteht - dies ist hier nicht der Fall.

Wissen und genaues Arbeiten an Nukleotiden ist nur die unterste Ebene.

Was fehlt, ist das in Beziehung setzen zu

- dem Genom
- dem Epigenom
- der Zelle
- dem Organismus
- der Population
- den Ökosystemen
- der Biosphäre
- den sozio-ökonomischen Bedingungen, die überall auf der Welt verschieden sind

Genauigkeit auf der Ebene der Nukleotide erweckt einen falschen Eindruck von Vorhersagbarkeit und Sicherheit - es gibt keine Daten dazu, die erlauben würden dieses so zu extrapolieren.

Aufgrund von Versuchen und Anwendungen ist ausserdem bekannt, dass eine Fülle von unbeabsichtigten Veränderungen oder Folgen auftreten kann, die ihrerseits ein Risiko bedeuten. Siehe Box.

### A) Unbeabsichtigte Veränderungen durch "technische Fehler"

- 1 Spezifisch fuer die Anwendung der alten/bisherigen Gentechnik (zum Einschleusen des Gens fuer die Genschere:
  - Unterbrechen von Gensequenzen aufgrund der Zufallsintegration der neuen DNA Sequenz
  - Mehrfaches Einfuegen von DNA Sequenzen oder von Teilsequenzen
  - Insertionen/Deletionen(Wilson et al. 2006, Latham et al. 2006, Wilson et al. 2020)
- 2 Spezifisch fuer die neue Gentechnik (hier besonders CRISPR/Cas)
  - Off-Target Effekte
    - CRISPR/Cas durchtrennt die DNA in unbeabsichtigten Bereichen
    - Reperaturmechanismus der Zelle kann dort leicht Fehler einbauen (Ungewolltes Ausschalten von Genen; veränderte Genaktivität, Veränderung der Gen und Proteinsequenz; neue, bisher nicht produzierte RNA Sequenzen) Auftreten dieser Ereignisse hängt ab von der Wahl des Organismus, des Gewebes, dem Entwicklungsstand, den Versuchsbedingungen (z.B. Temperatur), dem Design von der CRISPR/Cas-Gensequenz und der guide RNA-Sequenz).
  - On-Target Effekte
  - Ungewollte Einfuegung von DNA Fragmenten

### B) Beobachtete unbeabsichtigte Effekte durch beabsichtigte Veränderungen

- Unbeabsichtigte Veränderungen und Umstrukturierungen im Bereich der Zielsequenz
- Unbeabsichtigtes Einfuegen von DNA Fragmenten
- Herstellung völlig neuer RNA (und möglicherweise Proteinen) aufgrund von Frameshift- Mutationen.
- Auftreten von neuen, unbeabsichtigten Merkmalen (z.B. aufgrund der Rolle des ausgeschalteten Gens/Proteins im Stoffwechsel)

## Hohes wissenschaftliches Potential (bezüglich Absatz 4)

Genome editing ist ein nicht zu unterschätzendes Forschungsinstrument, das Wesentliches zum Verständnis der Funktion von Gensequenzen oder Genen und dem Zusammenspiel von Genen führen kann. Die Möglichkeit, beliebige Gene auszuschalten, wird bereits von vielen Laboren in der Forschung genutzt.

Allerdings muss auch hier darauf geachtet werden, dass off-target effects oder andere unvorhergesehene oder unbeabsichtigte Effekte oder Folgen nicht zu Fehlinterpretationen führen.

## Brauchen wir eine neue GVO Regulation (Regeln & Gesetze)?

Nein. Die rechtliche Lage ist klar. CRISPR/Cas Genome Editing ist ein relativ neues Verfahren, das keine 'history of safe use' nachweisen. Es gibt keine ausreichenden Daten von Freilandversuchen und aus dem Bereich einer interdisziplinären Risiko- und Sicherheitsforschung.

## Identifizierung und Kennzeichnung von genom editierten GVOs. - siehe oben.

Absatz 5 besagt: "Produkte und Pflanzen, die mittels neuer Züchtungsmethoden entstanden sind, können **bei gleicher genetischer Veränderung** analytisch nicht von jenen Sorten unterschieden werden, die durch zufällige Mutationen gezüchtet wurden." Sollte, wie hier angeführt, eine gewissenhafte und hinreichende Analyse bestätigen, dass zwischen zwei solchen Pflanzen kein genetischer und transkriptioneller Unterschied besteht, dann ist dieses ja bereits eine solche Analyse, die die GVO Regeln derzeit fordern. Beschränkt man sich bei einer solchen Analyse allerdings nur auf DNA-Veränderungen direkt in der Zielsequenz oder in algorithmisch vorherbestimmten 'off-target'-Sequenzen, dann reicht dies nicht für die oben angeführte Aussage.

Identifizierung ist möglich. Doch wie auch bei herkömmlichen GVOs die nicht mit Markergenen oder verbreiteten Promotorsequenzen modifiziert wurden, ist eine Identifizierung nur dann möglich wenn bekannt ist, um welche Sequenzen es sich handelt. Dies bedarf der Angaben des Herstellers.

## Umgang mit Annahmen

Es muss darauf geachtet werden, dass Annahmen nicht zu Wahrheiten uminterpretiert werden. So heißt Präzision z.B. nicht automatisch Vorhersagbarkeit der Effekte oder Konsequenzen und bedeutet nicht von vornherein Sicherheit.

Weiterhin gilt nicht, dass nur weil etwas "natürlich" vorkommt oder entstehen kann, sei es automatisch problemlos und sicher. Eine solche Schlussfolgerung wäre fatal. Jeder Biologe wird bestätigen, dass Pflanzen z.B. sehr fähig sind, Giftstoffe oder Schadstoffe herzustellen.

## 2. Beschlussfassung

Der Text der Beschlussfassung, wie schon zuvor der Text im Abschnitt "Ausgangslage", ist voller Annahmen und Behauptungen, denen die Grundlagen fehlen und die bedauerlicherweise von einseitiger Sichtweise und von Interessen geprägt sind.

Wie in meiner Stellungnahme aufgelistet dargestellt, fehlt es an den Voraussetzungen für derartige Beschlüsse. Sie erfordern eine zuvorige breite inter- und intradisziplinäre Erörterung, Debatte und Analyse, die zudem gleichzeitig problemorientiert arbeitet und verschiedene Lösungswege betrachtet und auswertet.

Zudem sollten Forschungsgelder und -Projekte zumindest im gleichen Umfang für die Sicherheits- und Risikoforschung bereitgestellt werden, einschliesslich ökologischer Projekte.

Was außerdem fehlt, sind Gelder und Projekte für systemorientierte Lösungswege für die anstehenden Probleme in der Landwirtschaft, die gleichzeitig nachhaltige Anbaumethoden und -prozesse und Sortenzüchtung miteinander verbinden.

Ich empfehle deshalb, die Forderungen der Beschlussfassung und den Antrag insgesamt zurückzuziehen oder abzulehnen.



Dr. Ricarda A. Steinbrecher

## Literatur

- Belfield EJ, Ding ZJ, Jamieson FJC, Visscher AM, Zheng SJ, Mithani A, Harberd NP (2018). DNA mismatch repair preferentially protects genes from mutation. *Genome Res* 28 (1):66-74. doi:10.1101/gr.219303.116
- Eckerstorfer MF, Dolezel M, Heissenberger A, Miklau M, Reichenbecher W, Steinbrecher RA, Wassmann F (2019). An EU perspective on biosafety considerations for plants developed by genome editing and other new genetic modification techniques (nGMs). *Front Biöng Biotechnol*, 7: 31. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00031>
- Kawall K (2019). New possibilities on the horizon: genome editing makes the whole genome accessible for changes. *Front Plant Sci* 10:525. doi:10.3389/fpls.2019.00525
- Norris AL, Lee SS, Greenlees KJ, Tadesse DA, Miller MF, Lombardi HA (2020) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nat Biotechnol* 38 (2):163-164. doi:10.1038/s41587-019-0394-6
- Tuladhar R, Yeu Y, Tyler Piazza J, Tan Z, Rene Clemenceau J, Wu X, Barrett Q, Herbert J, Mathews DH, Kim J, Hyun Hwang T, Lum L (2019). CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nat Commun* 10 (1):4056. doi:10.1038/s41467-019-12028-5
- Wilson AK, Latham JR and Steinbrecher RA. Transformation-induced Mutations in Transgenic Plants. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, Vol 23, December 2006, pp. 209-237. doi:10.1080/02648725.2006.10648085
- Wilson AK (2021). Will gene-edited and other GM crops fail sustainable food systems? In: *Rethinking Food and Agriculture*. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, pp 247-284. doi 10.1016/B978-0-12-816410-5.00013-X