



# Bericht zur Neubewertung des Gene-Editings

## Beschluss des Bayerischen Landtags vom 25.01.2022 (Drs. 18/19817)

**Standort**

Rosenkavalierplatz 2  
81925 München

**Öffentliche Verkehrsmittel**

U4 Arabellapark

**Telefon/Telefax**

+49 89 9214-00 /  
+49 89 9214-2266

**E-Mail**

[poststelle@stmuv.bayern.de](mailto:poststelle@stmuv.bayern.de)

**Internet**

[www.stmuv.bayern.de](http://www.stmuv.bayern.de)

## Inhalt

1.	Einführung .....	4
1.1	Aufbau des Erbguts .....	4
1.2	Neue molekularbiologische Verfahren des Gene-Editings – insbesondere CRISPR/Cas.....	4
1.2.1	Genscheren bewirken Mutationen genannte Veränderungen im Erbgut .....	6
1.2.1.1	SDN-1-Technik: z. B. Deletions- und Insertionsmutationen.....	6
1.2.1.2	SDN-2-Technik: z. B. Punktmutationen.....	7
1.2.2	SDN-3-Technik: Genscheren können auch klassische Gentechnik.....	8
1.3	Klassische Mutagenese und Gene-Editing im Vergleich .....	10
1.3.1	Klassische Mutagenesen bewirken zufällige Veränderungen im Erbgut, Genscheren gezielte .....	10
1.3.2	Auf welche Weise eine Mutation genau entstanden ist, kann man derzeit nicht sicher nachweisen.....	11
2.	Politische Entwicklung .....	13
2.1	Studie der EU-Kommission zu neuen genomischen Techniken .....	13
2.2	Weitere Entwicklungen auf EU-Ebene .....	15
2.3	Weitere Entwicklungen außerhalb der EU .....	17
2.4	Patentrechtliche Situation .....	20
3.	Wissenschaftliche Entwicklung .....	26
3.1	Gene-Editing bei Pflanzen .....	28
3.1.1	Cibus-Raps (SDN-1).....	28
3.1.2	Calyxt-Soja (SDN-1) .....	29
3.1.3	Wachsmais (SDN-1) .....	31
3.1.4	GABA-Tomate (SDN-1) .....	32
3.2	Gene-Editing in der Tierzucht und Tiermedizin .....	34
3.2.1	Rote Goldbrasse (SDN-1).....	34
3.2.2	Hornlose Rinder.....	35
3.2.3	Xenotransplantation.....	36
3.2.4	PRRS-Virusresistenz bei Schweinen (SDN-1) .....	37
3.2.5	Afrikanische Schweinepest .....	38

3.3	Gene-Editing in der Humanmedizin .....	38
3.3.1.	Somatische Gentherapie .....	39
3.3.1.1	Lebersche kongenitale Amaurose (LCA) .....	40
3.3.1.2	Huntington-Krankheit .....	40
3.3.1.3	CRISPR/Cas9-Gentherapie für Patienten mit Beta-Thalassämie .....	41
3.3.2	Anwendungen bei menschlichen Embryonen .....	42
3.4	Gene-Editing in der industriellen Biotechnologie.....	45
3.4.1	Anwendungsvorteile .....	45
3.4.1.1	Die universelle Einsetzbarkeit der CRISPR/Cas-Technologie.....	45
3.4.1.2	Multi(plex)-Loci Editing .....	46
3.4.2	Anwendungsbeispiele .....	46
3.4.2.1	Biofuel (SDN-1) .....	46
3.4.2.2	„Guided Biotics“ (SDN-3) .....	47
3.4.2.3	Pflanzenassoziierte Mikroorganismen.....	48
3.5	EUGenius - Die europäische GVO-Datenbank .....	49
	Literatur .....	51
	Abkürzungen.....	53

## **1. Einführung**

### **1.1 Aufbau des Erbguts**

Das Erbgut (DNA) ist aus zwei miteinander verknüpften Nukleinsäure-Einzelsträngen aufgebaut, die wiederum aus einzelnen Erbgut-Bausteinen, sog. Nukleotiden (oder Basen) bestehen. Die Verknüpfung der Einzelstränge zu einem DNA-Doppelstrang kommt dadurch zustande, dass die vier möglichen DNA-Basen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T) sich durch die Ausbildung von Basenpaaren (A-T bzw. G-C) miteinander verbinden. Die Abfolge (Sequenz) dieser Basen bestimmt letztlich die im Erbgut enthaltene Information.

Erbgut-Abschnitte, die Informationen für ein bestimmtes Eiweiß (Protein) tragen, nennt man Gene. Um diese Information abrufen zu können wird in der Zelle eine einzelsträngige Kopie dieses Abschnitts mit einem leicht anderen molekularen Aufbau, eine sogenannte Ribonukleinsäure (RNA), erstellt. Dieses als Boten-RNA (mRNA) bezeichnete Molekül wird dann in einem zweiten Schritt in ein Protein umgeschrieben. Dabei bestimmt die Abfolge von drei Basen bei allen Lebewesen den gleichen Eiweißbaustein (Aminosäure).

### **1.2 Neue molekularbiologische Verfahren des Gene-Editings – insbesondere CRISPR/Cas**

Neuere molekularbiologische Verfahren zur zielgenauen Veränderung des Erbguts von Organismen werden unter dem Begriff „Gene-Editing“ auch „Gen-Chirurgie“ oder „Genomeditierung“ zusammengefasst. Sie können grundlegend in zwei Bereiche unterteilt werden:

- Veränderungen durch sequenzspezifische Nukleasen (engl.: site-directed nucleases [SDN])
- Veränderungen durch Oligonukleotid-gelenkte Mutagenese (engl.: oligonucleotide directed mutagenesis [ODM])

SDN, die sequenzspezifisch zu einem Doppelstrangbruch im Genom führen, haben dem Gene-Editing zum Durchbruch verholfen. SDN werden wiederum in proteingelenkte (z. B. Zinkfingernukleasen [ZFN] oder transkriptionsaktivatorartige Effektor-nukleasen [engl.: transcription activator-like effector nucleases; TALEN] und RNA-

gelenkte Nukleasen (z. B. CRISPR/Cas) unterteilt. Details können dem Bericht an den Landtag zur Drucksache 17/17322 und Band 11 der Schriftenreihe Gentechnik für Umwelt- und Verbraucherschutz des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit zum Thema Genome Editing entnommen werden.

Die höhere Präzision der wichtigsten Genomeditierungstechnik CRISPR/Cas, der geringere Aufwand an Ressourcen (Finanzen und Arbeitszeit) sowie die einfachere Handhabung haben diese Technologie sehr schnell weltweit verbreitet. Bisherige Verfahren erlaubten oft nur ungerichtete Veränderungen des Erbguts (Genom), die in der Natur so nicht zu finden sind. Die neuen Verfahren aus dem Bereich der Biotechnologie können das Genom eines Organismus zielgenau verändern. Derzeit nutzt sie vor allem die Forschung. Anwendungsziele liegen in den Bereichen Pflanzen- und Tierzucht, Medizin und in der Biotechnologie selbst. Aus Sicht vieler Fachleute stellen sie als Weiterentwicklung der klassischen Erzeugung von Mutationen im Erbgut (Mutagenese) ein nützliches weiteres Werkzeug der Züchtung dar. So könnten zum Beispiel wichtige Nutzpflanzen schneller an den Klimawandel angepasst oder Verluste durch Unempfindlichkeit von Pflanzen gegenüber Schädlingen vermieden werden. Andere vermuten hingegen mögliche unbekannte Risiken der neuen Techniken und wollen an der derzeit strengen Regulierung in Europa festhalten.

In den vergangenen Jahren wurde die Genschere CRISPR/Cas erforscht und weiterentwickelt. Im Jahr 2020 wurde dafür Emmanuelle Charpentier und Jennifer A. Doudna der Chemie-Nobelpreis verliehen. Laut der ‚Royal Swedish Academy of Sciences‘ hat diese Technologie einen revolutionären Einfluss auf die Lebenswissenschaften, trägt zu neuen Krebstherapien bei und könnte den Traum, erbliche Krankheiten zu heilen, wahr werden lassen.

Die Genschere CRISPR/Cas9 besteht dabei aus einem als DNA-Schere genutzten Protein (Cas) und einem RNA-Stück, das zum Teil komplementär zu einer bestimmten Basenfolge der DNA ist, der sogenannten guide-RNA. Damit kann sie an einen gewünschten Ort des Erbguts geführt werden und zerschneidet dann an dieser Stelle den DNA-Doppelstrang. In der Natur nutzen Bakterien dieses System, um gezielt das Erbgut für sie schädlicher Bakterienviren zu zerschneiden, bevor dieses Schaden anrichten kann. Die Forschung hat herausgefunden, dass die Genschere nicht nur in Bakterien gezielt DNA schneiden kann, sondern in nahezu jedem Lebewesen. Da man RNA-Stücke für eine beliebige Erbgut-Sequenz heute leicht und für wenig Geld

herstellen lassen kann, haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nun ein einfaches Werkzeug zum gezielten Schneiden des Erbguts.

## 1.2.1 Genscheren bewirken Mutationen genannte Veränderungen im Erbgut

### 1.2.1.1 SDN-1-Technik: z. B. Deletions- und Insertionsmutationen

Macht man nach dem Schnitt der Genschere nichts weiter, kann dies dazu führen, dass die Zelle beim Zusammenfügen der beiden losen Enden Basenpaare verliert (Deletion) oder einführt (Insertion). Die Basenfolge ist dann so geändert, dass die Genschere nicht erneut schneidet. Allerdings fehlen nun Basenpaare oder es sind zu viele.

Wie in der Einführung zum Aufbau des Erbguts erklärt, ist zum Lesen des Erbguts immer eine Dreierfolge von Basen wichtig. Durch das Fehlen beispielsweise einer Base ist daher – ab dieser Stelle – der gesamte Bauplan für das betroffene Eiweiß zerstört. Das nachfolgende Beispiel zeigt anhand eines Textes, wie man sich das vorstellen kann. Darin wurde das rot gefärbte C im zweiten Wort ICH entfernt. Wie ein Pfeil anzeigt, wurden alle folgenden Buchstaben nachgerückt.

Original:	<b>ALS</b>	<b>ICH</b>	<b>BEI</b>	<b>EVA</b>	<b>WAR</b>	<b>TAT</b>	<b>SIE</b>	<b>MIR</b>	<b>GUT</b>
Verändert:	<b>ALS</b>	<b>IHB</b>	<b>EIE</b>	<b>VAW</b>	<b>ART</b>	<b>ATS</b>	<b>IEM</b>	<b>IRG</b>	<b>UT</b>

Man nennt diese Veränderung eine Deletionsmutation. Wissenschaftler können auf diese Weise gezielt einen Erbgut-Abschnitt mit CRISPR/Cas ausschalten. Dabei wurde für diese Veränderung kein fremdes Erbgut hinzugegeben. Diese Technik nennt man auch SDN-1 (Site-Directed Nuclease 1). Dazu kann man die Erbinformation für das Cas-Protein und die guide-RNA entweder ins Erbgut des zu verändernden Organismus einbauen oder die Bestandteile des Systems direkt zugeben. Wurden die Gene für die Bauteile des CRISPR/Cas-Systems nicht ins Erbgut eingebaut oder später wieder ausgekreuzt, ist kein fremdes Erbgut mehr im veränderten Organismus enthalten. Das Nutzen eines solchen Organismus ist in vielen Ländern der Welt dann nicht als Gentechnik reguliert (siehe Kapitel 2.3).

In der Forschung kann man auf diese Weise etwas über die Funktion des von diesem Gen verschlüsselten Proteins lernen. In der Medizin wird versucht, durch das „Ausschalten“ von Krankheiten auslösenden Genen Menschen zu heilen. Bei der

Züchtung neuer Pflanzen kann man über dieses Verfahren einen Erbgut-Abschnitt mit ungewünschten Auswirkungen gezielt ausschalten, weil er zum Beispiel ein Allergen produziert. Mehr Informationen zur wissenschaftlichen Entwicklung finden sich in Kapitel 3.

Auch in der Natur kommt es bei allen Lebewesen zu derartigen Veränderungen, wenn der DNA-Strang beispielsweise aufgrund starker Sonneneinstrahlung bricht. Allerdings passiert dies an zufälligen Stellen im Erbgut, so dass eine Nutzung bei der Züchtung von Pflanzen hier schwierig und zeitaufwändig ist.

### 1.2.1.2 SDN-2-Technik: z. B. Punktmutationen

Bei einer Punktmutation genannten Veränderung ist eine Base in der Basenfolge durch eine andere ersetzt worden. Dadurch ist der Bauplan für das betroffene Eiweiß noch zu lesen, hat aber einen geringfügig geänderten Sinn. Das nachfolgende Beispiel zeigt anhand eines Textes, wie man sich das vorstellen kann. Im Text wurde das rot gefärbte A im vierten Wort EVA durch ein I ersetzt.

Original:	<b>ALS</b>	<b>ICH</b>	<b>BEI</b>	<b>EVA</b>	<b>WAR</b>	<b>TAT</b>	<b>SIE</b>	<b>MIR</b>	<b>GUT</b>
Verändert:	<b>ALS</b>	<b>ICH</b>	<b>BEI</b>	<b>EVI</b>	<b>WAR</b>	<b>TAT</b>	<b>SIE</b>	<b>MIR</b>	<b>GUT</b>

Um eine solche Veränderung zu erreichen, wird zusätzlich zur Genschere selbst noch ein kurzer DNA-Abschnitt mit in die Zelle eingefügt. Dieser Abschnitt trägt die gewünschte Veränderung. Die Zelle nutzt nun einen anderen Mechanismus zur Reparatur. Der zugegebene Abschnitt wird als Vorlage verwendet und die Veränderung so im Erbgut mit eingebaut. Diese Technik nennt man SDN-2. Auch die Oligonukleotid-gelenkte Mutagenese (ODM) funktioniert nach einem vergleichbaren Prinzip.

In der Medizin hofft man, mit diesem Verfahren Veränderungen im Erbgut korrigieren zu können, die für Krankheiten verantwortlich sind. Bei der Züchtung von Pflanzen kann dieses Verfahren genutzt werden, um bekannte vorteilhafte Veränderungen aus einer Pflanzenart in eine andere zu übertragen. Vor allem zeitliche Vorteile ergeben sich, wenn Veränderungen nicht über aufwändige Kreuzungen und Rückkreuzungen in andere Pflanzensorten übertragen werden müssen. Kapitel 3 geht hier mehr ins Detail.

Auch in der Natur entstehen Punktmutationen. Sie treten unter anderem bei der Vielfältigkeit des Erbguts auf. Das von den Zellen genutzte System zur Verdopplung

der DNA hat zwar eine sehr geringe aber trotzdem existierende Fehlerrate. Diese ist sogar wichtig und eine der Grundlagen für die Weiterentwicklung von Organismen. So unterscheidet sich zum Beispiel jede einzelne Pflanze auf einem Getreidefeld von den anderen um sie herum durch mehrere Punktmutationen.

Allerdings ist auch dies wiederum nur an zufälligen Stellen im Erbgut der Fall, so dass die Nutzung im Rahmen der Züchtung hier erneut zeitaufwändig ist, da man sehr viele Pflanzen untersuchen muss, um eine mit einer vorteilhaften Änderung zu finden.

### 1.2.2 SDN-3-Technik: Genscheren können auch klassische Gentechnik

Die klassische Gentechnik zeichnet sich durch die Übertragung neuer oft artfremder Erbgutabschnitte aus. Klassische Gentechnik und die Erzeugung von Mutationen (Mutagenese) unterscheiden sich somit grundlegend. Klassische Verfahren der Mutagenese wie chemische oder Strahlenmutagenese wurden daher von Beginn an im europäischen Gentechnikrecht ausgenommen.

Bei klassischer Gentechnik wird in der Basenfolge eine längere fremde Information eingesetzt. Der Bauplan für das betroffene Protein wird so oft grundlegend geändert und eine völlig neue Information eingefügt. Das nachfolgende Beispiel zeigt, wie man sich das vorstellen kann. Im Text wurde zwischen den Worten ICH und BEI der rot gefärbte Text eingefügt. Das Sternsymbol steht dabei für ein Stoppsignal.

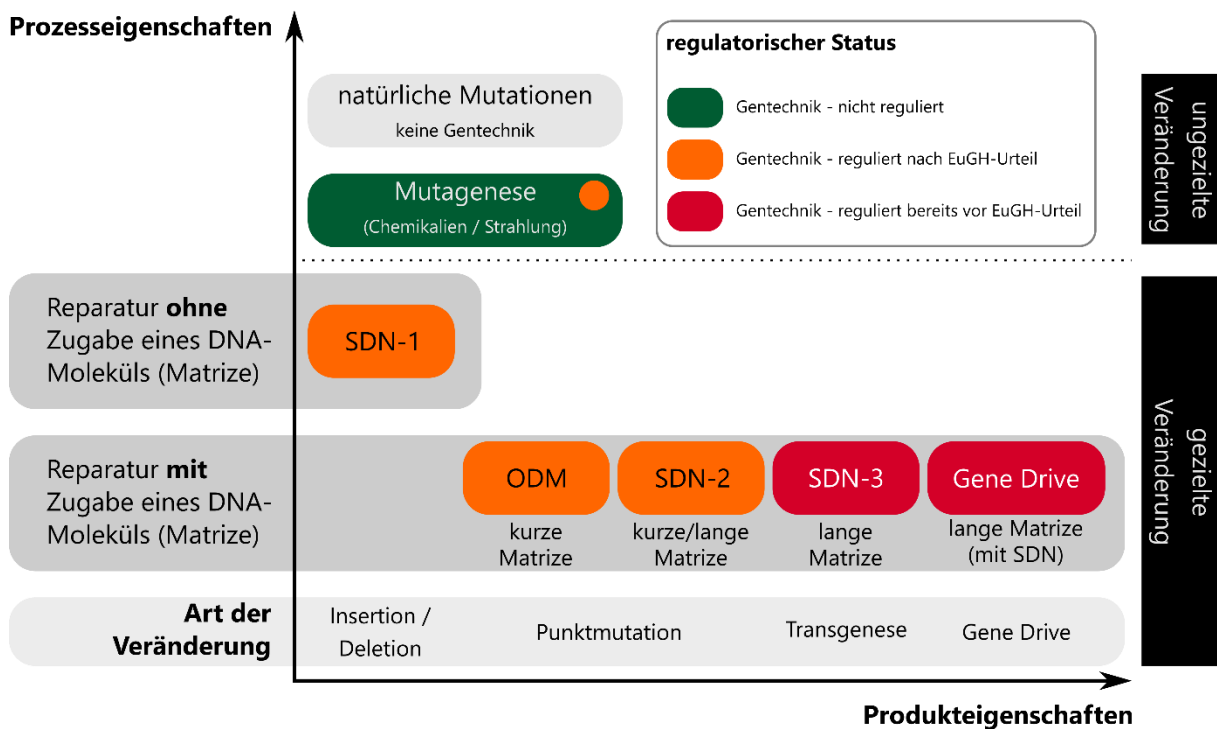
Original:	<b>ALS</b>	<b>ICH</b>	<b>BEI</b>	<b>EVA</b>	<b>WAR</b>	<b>TAT</b>	<b>SIE</b>	<b>MIR</b>	<b>GUT</b>
Verändert:	<b>ALS</b>	<b>ICH</b>	<b>UDO</b>	<b>TED</b>	<b>UND</b>	<b>JAN</b>	<b>SAH</b>	<b>WAR</b>	<b>ICH</b>
	<b>ARM</b>	<b>*BE</b>	<b>IEV</b>	<b>AWA</b>	<b>RTA</b>	<b>TSI</b>	<b>EMI</b>	<b>RGU</b>	<b>T</b>

Um eine derartige Veränderung zu erreichen, wird zusätzlich zur Genschere selbst noch ein langer DNA-Abschnitt mit in die Zelle eingeführt. Dieser Abschnitt trägt an den Rändern jeweils ein Stück der Sequenz links und rechts des Schnittes und dazwischen die neue oft artfremde Information. Die Zelle nutzt nun erneut den Mechanismus zur Reparatur, der den zugegebenen Abschnitt als Vorlage verwendet und die neue Information so im Erbgut mit einbaut. Diese Technik nennt man SDN-3. Hier verbleibt das oft artfremde Erbgut im Organismus und kann folglich auch sehr einfach nachgewiesen werden. Als Cisgenese bezeichnet man es, wenn mit klassischer Gentechnik oder SDN-3 ausschließlich Gene desselben oder eines mit ihm kreuzba-



ren Organismus eingebracht werden.

Es ist unstrittig, dass entsprechend entstandene Organismen, bei denen artfremde DNA übertragen wird (Transgenese), dem Gentechnikrecht unterliegen. Beim nachfolgend beschriebenen aktuellen Sachstand zum Gene-Editing wird daher meist nicht auf diese Techniken eingegangen. Beispielsweise wird nicht über Gene Drive-Anwendungen (s. u.) berichtet, da diese unstrittig mit der klassischen Gentechnik vergleichbar sind und hier derzeit keine Deregulierung angestrebt oder gefordert wird. Bei einem Gene Drive werden die Regeln der Mendelschen Vererbungslehre, nach denen ein Gen nur in 50 % der Fälle an die Nachkommen weitergegeben wird, ausgehebelt. Dies führt dazu, dass sich ein Gen in einer Population sehr schnell ausbreitet. *Abbildung 1* gibt einen Überblick zum regulatorischen Status der einzelnen Techniken in der EU nach dem Urteil des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) aus dem Jahr 2018.



**Abbildung 1:** Regulatorischer Status verschiedener Techniken in der EU nach dem Urteil des Europäischen Gerichtshofs aus dem Jahr 2018.

Zu einer detaillierteren Darstellung der Gene-Editing Techniken wird auf den Bericht an den Landtag zur Drucksache 17/17322 und Band 11 der Schriftenreihe Gentechnik für Umwelt- und Verbraucherschutz des Bayerischen Landesamts für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit zum Thema Genome Editing verwiesen, aus dem auch

Abbildung 1 stammt.

### 1.3 Klassische Mutagenese und Gene-Editing im Vergleich

Klassische Verfahren der Mutagenese beruhen auf der Wirkung bestimmter Chemikalien oder Strahlung, wie zum Beispiel radioaktive oder UV-Strahlung. Diese erhöhen das Auftreten von Veränderungen im Erbgut. Anders als bei Genscheren passiert dies wie bei natürlich auftretenden Mutationen aber an zufälligen Stellen im Erbgut.

#### 1.3.1 Klassische Mutagenesen bewirken zufällige Veränderungen im Erbgut, Genscheren gezielte

Bestimmte mutagene Chemikalien können sich in die DNA-Doppelstruktur einlagern oder sie verändern. Auch Strahlung kann das Erbgut verändern. Bei der Reparatur oder der Vervielfältigung entsprechender Abschnitte kommt es dann vermehrt zu Fehlern. Dabei können zum einen Veränderungen auftreten, bei denen eine Base in der Basenfolge durch eine andere ersetzt wurde. Zum anderen können nach der Reparatur Basen fehlen oder zu viel sein (Deletionen / Insertionen). Dadurch ändert sich der Bauplan für betroffene Eiweiße je nach Veränderung wie in den Kapiteln 1.2.1.1 und 1.2.1.2 beschrieben mehr oder weniger gravierend. Das nachfolgende Beispiel zeigt, wie man sich das vorstellen kann. Im Text wurden das rot gefärbte S im ersten Wort ALS durch ein R ersetzt (Punktmutation) und das rot gefärbte A im sechsten Wort TAT entfernt (Deletionsmutation). Wie ein Pfeil anzeigt, wurden alle folgenden Buchstaben nachgerückt, was dazu führt, dass der Text nicht mehr zu lesen ist.

Original:	<b>ALS</b>	ICH	BEI	EVA	WAR	<b>TAT</b>	SIE	MIR	GUT
Verändert:	ALR	ICH	BEI	EVA	WAR	TTS	IEM	IRG	UT

←

Auch in der Natur entstehen derartige Veränderungen ohne den Einfluss des Menschen. Sie werden zum Beispiel durch starke Sonnenstrahlung hervorgerufen oder treten durch Fehler bei der Vervielfältigung des Erbguts auf. Durch Chemikalien beziehungsweise radioaktive oder UV-Bestrahlung kann man diese Mutationsrate je nach Menge und Einwirkzeit um ein Vielfaches erhöhen. Zu hohe Mutationsraten sind jedoch schädlich für Organismen, da wichtige Gene betroffen sein können, de-

ren Veränderung zu Krankheiten führen kann.

In der Forschung verwendet man die klassische Mutagenese, um vermehrt zufällige Veränderungen im Erbgut zu erzeugen. Dadurch müssen für die gleiche Anzahl von Veränderungen weniger Pflanzen untersucht werden, um darunter eine Neue mit vorteilhafter Veränderung zu finden. Neben einer gewünschten Veränderung haben derartige Pflanzen jedoch immer noch zahlreiche weitere, meist unbekannte Mutationen. Bei der Züchtung von Pflanzen werden diese Verfahren schon seit Anfang des 20. Jahrhunderts genutzt. Nahezu alle in Deutschland gebräuchlichen Braugerste- und Hartweizensorten gehen ursprünglich auf klassische Mutationszüchtung zurück. Auch die Ruby Red Grapefruit und die Pfefferminzsorte „Todd`s Mitcham“ sind so entstanden. Laut internationaler Angaben wurden weltweit schon über 3.000 neue Sorten auf diese Weise gezüchtet<sup>1</sup>.

Über Genscheren erzeugte Veränderungen sind im Gegensatz zu klassisch erzeugten zufälligen Mutationen genau bekannt und besitzen oft ein bereits bekanntes Vorbild in der Natur. Es gibt hier in der Regel neben der gewünschten Veränderung keine oder nur wenige weitere Mutationen. Klassische Mutagenese ist vom Gentechnikrecht ausgenommen, wohingegen Genscheren in Europa dem Gentechnikrecht unterliegen (siehe *Abbildung 1* auf Seite 10).

### **1.3.2 Auf welche Weise eine Mutation genau entstanden ist, kann man derzeit nicht sicher nachweisen**

Wie im Kapitel 1.3.1 beschrieben, können Punkt- und Deletionsmutationen auf natürliche Weise zum Beispiel durch starke Sonneneinstrahlung entstehen. Man kann solche Veränderungen aber auch zufällig durch chemische Mutagenese, über radioaktive oder UV-Bestrahlung erzeugen. Darüber hinaus sind auch Genscheren in der Lage gezielt solche Veränderungen hervorzurufen (siehe Kapitel 1.2.1). Die Veränderungen selbst gleichen sich im Ergebnis dabei wie ein Ei dem anderen, egal auf welche Weise sie entstanden sind.

Wichtig wird dies, da klassische Techniken der Mutagenese vom Gentechnikrecht ausgenommen sind, Genscheren in Europa aber dem Gentechnikrecht unterliegen (vgl. *Abbildung 1*). Gleich aussehende Produkte sind aufgrund der Art und Weise,

---

<sup>1</sup> <https://mvd.iaea.org/> (abgerufen 21.03.2022)

wie sie entstanden sind, somit unterschiedlich reguliert. Dies nennt man eine prozessorientierte Regulation. Klassisch erzeugte Pflanzen benötigen nur eine Sortenzulassung, für den Anbau einer über eine Genschere mutierten Pflanze ist in Europa darüber hinaus eine aufwändige Zulassung nach Gentechnikrecht erforderlich.

Mit aufwändigen Untersuchungen und vorhandenem Vergleichserbgut ist es denkbar, Hinweise auf die Herkunft einer Veränderung zu erhalten. Dazu muss aber sowohl das Erbgut des veränderten als auch des unveränderten Organismus bekannt sein. Findet man sehr viele weitere zufällige Veränderungen, könnte dies ein Hinweis auf klassische Mutagenese sein. Findet man wenige weitere Veränderungen an Stellen mit ähnlicher Basenfolge, könnte eine Genschere die Ursache sein. Findet man nichts von beidem, erscheint eine natürliche Mutation möglich. Auf den ersten Blick klingt das zwar machbar, birgt aber zahlreiche große Probleme:

- Das Erbgut vor der Veränderung muss bekannt sein.
- Seit der Veränderung darf nicht zu viel Zeit vergangen sein, da bei jeder Vermehrung neue Veränderungen entstehen und sich bei sexueller Vermehrung das Erbgut von Vater und Mutter vermischen.
- Die Techniken zum Nachweis sind aufwändig, zeitintensiv und teuer. Auch sie haben darüber hinaus Fehlerraten.
- Es könnten unterschiedliche Mutagenesen vermischt worden sein.

Im Ergebnis führt dies dazu, dass sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler derzeit nicht in der Lage sehen, die Herkunft einer Mutation über Nachweisverfahren sicher angeben zu können. Darüber hinaus wird von Seiten der Analytik die Frage gestellt, ob ein so hoher Aufwand hier gerechtfertigt wäre.

## **2. Politische Entwicklung**

Im Oktober 2020 hat im Bayerischen Landtag eine von den Regierungsfractionen initiierte Sachverständigenanhörung zu den „Neuen molekularbiologischen Techniken“ (Drs. 18/6833) stattgefunden. Im folgenden Kapitel 2 wird über die politischen Entwicklungen nach dieser Anhörung berichtet. Anschließend wird anhand von Beispielen auf neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Entwicklungen eingegangen (Kapitel 3).

### **2.1 Studie der EU-Kommission zu neuen genomischen Techniken**

Nach dem Urteil des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) in der Rechtssache C-528/16 aus dem Jahr 2018 sind anders als z. B. in Nord- und Südamerika alle Produkte neuer genomischer Techniken (NGT) in der EU als gentechnische Produkte anzusehen und bedürfen einer teuren und langwierigen Zulassung. Wissenschaft und Wirtschaft fordern seitdem eine Aktualisierung des EU-Gentechnikrechts, Umwelt- und Ökoverbände lehnen diese ab. Der EU-Rat hatte daher die Kommission um Untersuchung zum Status von NGT im Unionsrechtsrahmen gebeten (Beschluss (EU) 2019/1904). Ende April 2021 hat die Kommission die Ergebnisse ihrer Studie vorgelegt<sup>2</sup>.

In der Studie wurden Limitationen im EU-Gentechnikrecht festgestellt, mit der wissenschaftlichen Entwicklung Schritt zu halten. Dies führt zu Vollzugsproblemen und rechtlichen Unsicherheiten. Es gibt starke Hinweise, dass die derzeitige Rechtslage für einige NGT und ihre Produkte unpassend ist und an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst werden sollte. Bestimmte NGT-Pflanzen sind schwer oder unmöglich von konventionell gezüchteten Pflanzen unterscheidbar, was Zulassung, Nachverfolgung und Kontrolle erschwert. Die derzeitige Gesetzgebung berücksichtigt positive Auswirkungen, z. B. im Bereich der Nachhaltigkeit, zu wenig.

Nach der Studie sollten mögliche politische Instrumente in Erwägung gezogen werden, um die Rechtsvorschriften belastbarer und zukunftssicherer und ihre Anwendung einheitlicher zu machen. Jede weitere politische Maßnahme sollte darauf abzielen, die Vorteile der Innovation zu nutzen und gleichzeitig auf Bedenken einzugehen.

---

<sup>2</sup> [https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern\\_biotech/new-genomic-techniques\\_en](https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech/new-genomic-techniques_en) (abgerufen 16.03.2022)

Eine rein sicherheitsbasierte Risikobewertung reicht dabei möglicherweise nicht aus, um Nachhaltigkeit zu fördern und zur Verwirklichung der Ziele des europäischen ‚Green Deal‘ beizutragen.

Zahlreiche Institutionen (u. a. die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit [EFSA], die Gemeinsame Forschungsstelle der EU-Kommission [JRC], das Europäische Netzwerk der GVO-Labore), die Mitgliedstaaten und Stakeholder wurden für die Studie konsultiert. Die Studie beinhaltet eine Marktanalyse, Untersuchungen zu Umsetzung und Vollzug des EuGH-Urteils, zu Fragen der Sicherheit, zu wissenschaftlichen Aspekten, zu öffentlichem Dialog, zu ethischen Aspekten sowie zu Vor- und Nachteilen der NGT. Zuerst wurden dazu NGT als Techniken definiert, die in der Lage sind, genetisches Material eines Organismus zu verändern, und die sich seit dem Jahr 2001 entwickelt haben, als das derzeit gültige EU-Gentechnikrecht verabschiedet wurde. NGT bezeichnen eine vielfältige Gruppe von Verfahren. Sicherheitserwägungen hängen vom jeweiligen Verfahren ab, davon, wie es angewandt wird, und von den Merkmalen des gewonnenen Erzeugnisses und können nicht für alle Techniken insgesamt gelten. Laut EFSA sind über gezielte Mutagenese und Cisgenese erzeugte Pflanzen ungefährlicher als über klassische Transgenese hergestellte Pflanzen, werden aber gleich reguliert. Einige NGT beinhalten im Vergleich zu klassischer Mutagenese oder konventioneller Pflanzenzucht keine neuen Risiken.

Die Konsultationsteilnehmer äußerten vielfältige, mitunter entgegengesetzte Ansichten zum Sicherheitsniveau von NGT und NGT-Erzeugnissen sowie zu deren Risikobewertungen. Dennoch wird die Einzelfallbewertung allgemein als geeigneter Ansatz anerkannt. Uneinigkeit herrschte, ob die derzeitigen Rechtsvorschriften beibehalten und ihre Umsetzung verstärkt oder ob sie vielmehr angepasst werden sollten, um wissenschaftlichen und technologischen Fortschritten Rechnung zu tragen.

In der EU besteht großes Interesse an der Forschung zu NGT, die Entwicklung findet aber größtenteils außerhalb der EU statt. Mehrere der aus NGT gewonnenen Pflanzenerzeugnisse verfügen über das Potenzial, zur Verwirklichung der Ziele des ‚Green Deal‘ der EU und insbesondere der ‚Farm to Fork‘-Strategie beizutragen. Beispiele hierfür sind u. a. Pflanzen, die widerstandsfähiger gegenüber Krankheiten und Umweltbedingungen oder allgemeinen Auswirkungen des Klimawandels sind, sowie eine schnellere Pflanzenzüchtung. Einige Interessenträger sind jedoch der Ansicht, dass diese Vorteile hypothetisch und anders erreichbar sind.

Aus dem ökologischen/biologischen und gentechnikfreien Premium-Marktsektor wurde berichtet, dass die Koexistenz mit NGT möglicherweise eine Gefahr für diesen Sektor birgt und hier das Vertrauen der Verbraucher aufs Spiel setzen würde.

In den Mitgliedstaaten besteht ein Interesse daran, zu einer besseren Aufklärung der Öffentlichkeit bei NGT beizutragen. Die öffentliche Wahrnehmung neuer Biotechnologien ist entscheidend für deren Marktakzeptanz. Allerdings vertreten die Interessenträger gegensätzliche Ansichten sowohl zur Notwendigkeit, NGT-Erzeugnisse weiter als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) zu kennzeichnen, als auch zur Wirksamkeit einer solchen Kennzeichnung mit Blick auf die Information der Verbraucher.

Die Studie bestätigt, dass das derzeitige Regulierungssystem Schwierigkeiten bei der Umsetzung und Durchsetzung in der EU birgt, insbesondere was den Nachweis von NGT-Erzeugnissen, die kein fremdes genetisches Material enthalten, betrifft; die gleiche Veränderung hätte durch konventionelle Züchtung entstanden sein können, die nicht den Rechtsvorschriften für GMO unterliegt. Außerdem dürften um Zulassung ersuchende Antragsteller kaum und in bestimmten Fällen gar nicht in der Lage sein, wie gesetzlich vorgeschrieben, eine zuverlässige Nachweismethode vorzulegen.

Angesichts der unterschiedlichen Regulierungsaufsicht für NGT in anderen Ländern könnten die genannten Schwierigkeiten zu Beschränkungen und Störungen des Handels führen und die Akteure der EU im Wettbewerb benachteiligen. Rechtliche Hindernisse würden sich vor allem auf kleine und mittlere Unternehmen (KMU) und auf kleine Akteure auswirken.

In der Untersuchung wird der Nutzen von Patenten und Lizenzierung für die Förderung von Innovation anerkannt. Diese können jedoch auch ein Hindernis für den Markteintritt von KMU darstellen und den Zugang zum Beispiel von Züchtern und Landwirten zu NGT und genetischem Material beschränken.

## **2.2 Weitere Entwicklungen auf EU-Ebene**

Ende September 2021 hat die Kommission eine Roadmap zum weiteren Vorgehen bei einer möglichen Gesetzesinitiative zur Kommentierung freigegeben. Die Gesetzesinitiative soll Pflanzen, die durch gezielte Mutagenese oder Cisgenese erhalten wurden, und ihre Produkte umfassen. Tiere, Mikroorganismen oder andere NGT sind

nicht beinhaltet.

Die Studie der Kommission (siehe Kapitel 2.1) zeigt, dass die Problematik negative Auswirkungen auf zahlreiche Akteure in der Nahrungsmittelbranche haben kann. Nichthandeln wird zum Verstärken dieser Probleme führen. Die Gesetzgebungskompetenz liegt auf EU-Ebene und sollte aus Gründen eines reibungslosen Binnenmarktes und der Umsetzung des ‚EU-Green Deal‘ auch dort verbleiben.

Es soll eine verhältnismäßige Regelung entstehen, die den hohen Schutzlevel für Mensch, Tiergesundheit und Umwelt beibehält und es erlaubt, Vorteile von Innovation zu nutzen, insbesondere um die Ziele des ‚Green Deal‘ und mehr Nachhaltigkeit zu erreichen. Die EU soll im Agrarbereich wettbewerbsfähiger werden. Die neue Regelung soll mit der wissenschaftlichen Entwicklung Schritt halten können und Klarheit und Rechtssicherheit für einen einheitlichen Binnenmarkt geben.

Ein Beibehalten des derzeitigen Status Quo wird zu Limitierungen beim Anbau und Import von NGT-Produkten führen, insbesondere wegen der Unterscheidbarkeits-Problematik. Die Regelungen bei wichtigen EU-Handelspartnern sind weniger streng. Dies kann zu negativen Auswirkungen auf die Wettbewerbsfähigkeit von EU-Wissenschaft, dem Agrar-Lebensmittelsektor einschließlich KMU haben. Unterschiedliche nationale Regelungen könnten dies verstärken.

Das Einhalten von Sicherheitsanforderungen soll auch weiterhin die Voraussetzung für Freisetzung und Zulassung bleiben. Es soll eine Nachhaltigkeitsanalyse durchgeführt werden. Implementierbare Nachverfolgungs- und Kennzeichnungssysteme sollen beinhaltet sein, ebenso wie flexible Mechanismen zur Anpassung an den Stand der Wissenschaft. Die Neuregelung soll mit dem o. g. Status Quo verglichen werden.

Basis für die Auswirkungsanalyse, bei der ökonomische und soziale Aspekte sowie Auswirkungen auf die Umwelt und auf Grundrechte berücksichtigt werden, sollen die Studie der Kommission und dabei erhaltene Stellungnahmen sowie Eingaben aus dem Konsultationsprozess sein. Dafür ist eine zwölfwöchige öffentliche Konsultation im 2. Quartal 2022 vorgesehen. Ob ein Plan zur Umsetzung erforderlich ist, soll sich nach der Konsultation zeigen. Mit einem Gesetzesvorschlag ist ggf. im Jahr 2023 zu rechnen.

Das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz (StMUV) hat



sich mit einem Beitrag an der Konsultation zur Roadmap beteiligt: „Das StMUV begrüßt den von der Europäischen Kommission mit ihrer Studie vom 29.04.2021 angestoßenen Diskussionsprozess im Bereich der neuen genomischen Techniken (NGT). Der Studie gemäß gibt es Belege dafür, dass die derzeitige Rechtslage für einige NGT und ihre Produkte unpassend ist und an den wissenschaftlichen und technischen Fortschritt angepasst werden sollte. Überdies wird festgestellt, dass es nicht gerechtfertigt ist, gleich aussehende Produkte unterschiedlich zu regulieren.

Die angestrebte verhältnismäßige Regelung, die ein hohes Schutzlevel beibehält und es gleichzeitig erlaubt, Vorteile der neuen Techniken zu nutzen, wird unterstützt. Bei der Novellierung des EU-Gentechnikrechts gilt es dafür zu sorgen, dass sinnvolle Anwendungen der NGT möglich bleiben. Das StMUV wird sich aktiv in den Diskussionsprozess einbringen.

Aus fachlicher Sicht ist eine teilweise Deregulierung der NGT im EU-Gentechnikrecht in Kombination mit dem Patentrecht sinnvoll. Aufgrund der weltweiten rasanten Entwicklungen im Bereich der NGT wird ein Handeln für dringlich erachtet. Die geplante öffentliche Konsultation sollte bereits im 1. Quartal 2022 begonnen werden.“

### **2.3 Weitere Entwicklungen außerhalb der EU**

Band 56 der Schriftenreihe des „International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications“ (ISAAA) zu neuen Züchtungstechniken beschreibt unter anderem den weltweiten Stand zu deren Regulierung<sup>3</sup>.

Demnach haben bereits acht Länder in Lateinamerika Kriterien etabliert, um den regulatorischen Stand neuer Züchtungstechniken zu bestimmen. Brasilien, Chile, Kolumbien, Ecuador, Guatemala, Honduras, Paraguay und Argentinien haben dabei bemerkenswert ähnliche Ansätze, die zu einem gewissen Teil von der 2015 von Argentinien entwickelten Regulation inspiriert sind. Etwa die Hälfte der Staaten hat laut ISAAA bereits dergestalt Entscheidungen zu bestimmten Produkten getroffen, dass die GVO-Regularien auf sie nicht anzuwenden sind. Der in Lateinamerika und Übersee sehr einflussreiche „Argentinische Ansatz“ beruht auf den Definitionen des

---

<sup>3</sup> ISAAA. 2021. Breaking Barriers with Breeding: A Primer on New Breeding Innovations for Food security. ISAAA Brief No. 56. ISAAA: Ithaca, NY  
<https://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/56/download/isaaa-brief-56-2021.pdf> (abgerufen 16.03.2022)

Cartagena-Protokolls, um von Fall zu Fall zu entscheiden, ob ein Produkt als GVO angesehen werden soll oder nicht. Dies ermöglicht eine Harmonisierung, da das Cartagena-Protokoll weltweit in den meisten Ländern gilt. Ein „lebender veränderter Organismus“, kurz ein „LMO“, ist im Cartagena-Protokoll jeder lebende Organismus, der eine neuartige Kombination genetischen Materials aufweist, die durch die Nutzung moderner Biotechnologie erzeugt wurde.

Nach ISAAA waren die Vereinigten Staaten von Amerika und Kanada unter den ersten Ländern, die konkrete Entscheidungen über den regulatorischen Status mehrerer Produkte der neuen Züchtungstechniken getroffen haben. Dazu war keine Anpassung der bereits existierenden Regularien notwendig. In diesen Ländern gibt es breite Konzepte wie „Pflanzenschädlinge“ oder „neuartige Merkmale“, welche die speziellen regulatorischen Anforderungen auslösen, die für gewöhnlich auf transgene Organismen angewendet werden. Diese Konzepte wurden auch auf mittels Gene-Editing erzeugte Organismen angewandt, die daraufhin in vielen Fällen dereguliert wurden. Bedingt durch die wachsende Zahl an Produkten in der Entwicklung wurden laut ISAAA die Regelungen in beiden Ländern unlängst dahingehend aktualisiert, dass neue Züchtungstechniken klarer ausgenommen wurden.

In Afrika hat nach ISAAA Nigeria 2019 seine Regelungen zur biologischen Sicherheit auf Gene-Editing angepasst. In Kenia existiert ein Richtlinienentwurf zum gleichen Zweck. In Südafrika existieren Empfehlungen des Wissenschafts- an das Landwirtschaftsministerium. In allen Fällen ähnelt laut ISAAA der vorgeschlagene Ansatz dem für Lateinamerika beschriebenen.

Im asiatisch/pazifischen Raum hat Neuseeland laut ISAAA ähnliche Erfahrungen wie die EU gemacht. Nachdem Aufsichtsbehörden eine über Gene-Editing mutierte Pflanze nicht als GVO eingestuft hatten, wurde diese Entscheidung vor Gericht gebracht und dort aufgehoben. Japan und Australien haben laut ISAAA kürzlich ihre Gesetzgebung verfeinert und bereits erste Entscheidungen zum Status einiger Produkte getroffen. Vorläufig ist damit klar, dass dort zumindest mittels SDN-1 erzeugte Produkte von den Regelungen zu transgenen Organismen ausgenommen sind. Wie ISAAA berichtet, hat Israel Kriterien festgelegt, die Produkte von der GVO-Regulierung ausnimmt, in die kein fremdes Erbgut eingebracht wurde. Auch in anderen Ländern dieser Region, einschließlich China und Korea, haben die Behörden laut ISAAA Diskussionen begonnen, wie genomeditierte Organismen reguliert werden

sollen. Auf den Philippinen und in Indien werden bereits fortgeschrittene Entwürfe von Regulierungstexten verbreitet. Der sich nach ISAAA abzeichnende Trend deutet auf einen Konsens hin, dass über SDN-1 erzeugte Änderungen in diesen Ländern klar von der GVO-Regulierung ausgenommen werden, sehr wahrscheinlich auch über SDN-2 erzeugte. SDN-3 hingegen wird von den meisten Ländern gentechnischen Veränderungen gleichgestellt mit Ausnahme der Philippinen, die vorschlagen auch SDN-3 Produkte auszunehmen, wenn damit Erbgut derselben Art eingeführt wurde (Cisgenese).

Nach dem Austritt von Großbritannien aus der EU zeichnet sich dort ein entspannterer Umgang mit genomeditierten Pflanzen ab. So sollen Freisetzungsversuche ohne vorherige Bewilligung erlaubt werden, wenn die Veränderungen auch auf natürliche Weise entstanden sein könnten. Regeln für den kommerziellen Anbau sollen folgen.

Abbildung 2 zeigt den weltweiten regulatorischen Status des Gene-Editings.

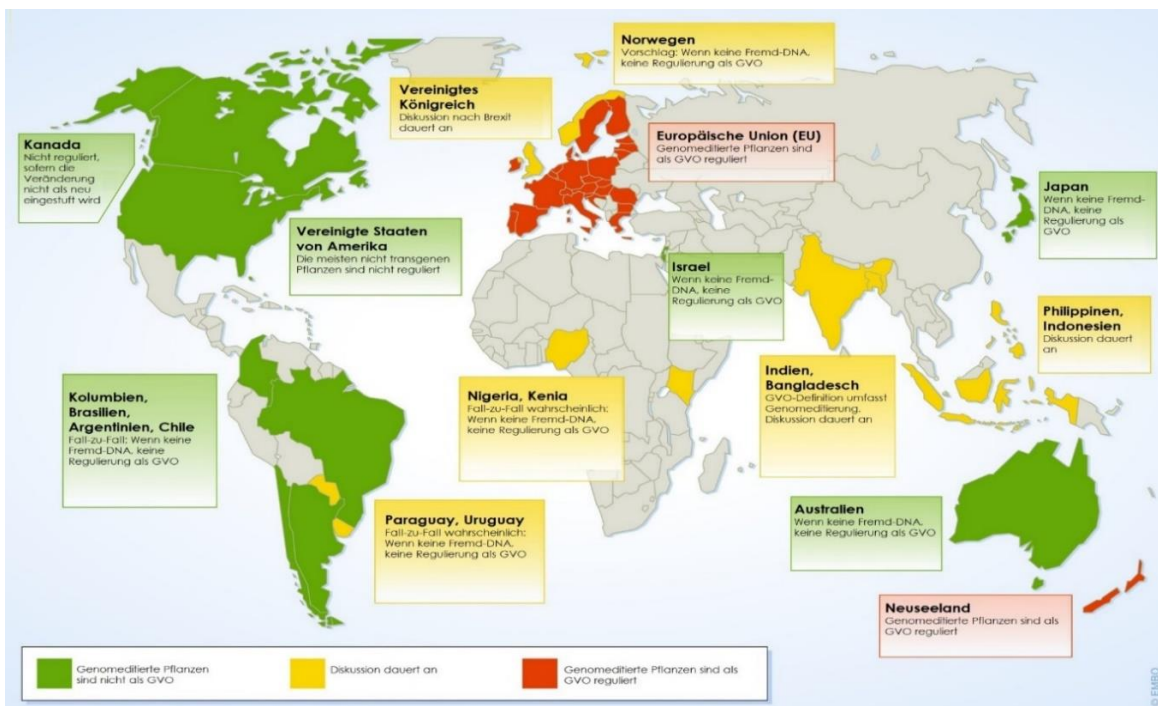


Abbildung 2: Regulatorischer Status des Gene-Editings in verschiedenen Ländern (nach Schmidt et al., 2020<sup>4</sup>).

<sup>4</sup> <https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embr.202050680> (abgerufen 15.02.2022)

## 2.4 Patentrechtliche Situation

Schon seit Jahrzehnten ist es gesicherter Bestandteil des deutschen und europäischen Patentrechts, dass Patente auf Erfindungen, die sich auf Naturstoffe beziehen, möglich sind. Eine Erfindung, die die allgemeinen Patentierungsvoraussetzungen erfüllt, d. h. die neu ist, auf einem erfinderischen Schritt beruht und gewerblich anwendbar ist, kann sich daher nach geltendem Patentrecht auch auf den Bereich der belebten Natur beziehen. Gerade dort gibt es aber seit jeher besondere Grenzen der Patentierung im Hinblick auf die „öffentliche Ordnung“ und die „guten Sitten“. Diese Rechtslage, nach der sich auch die Patentierbarkeit von Erfindungen beurteilt, die auf den genannten neuen molekularbiologischen Verfahren beruhen, ist sowohl in der Richtlinie 98/44/EG über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen vom 06.07.1998 (Biopatent-Richtlinie) als auch im Deutschen Patentgesetz (PatG) sowie im Europäischen Patentübereinkommen (EPÜ) verankert. Regel 26 Abs. 1 Satz 2 der Ausführungsordnung zum Europäischen Patentübereinkommen (EPÜ-AO) bestimmt zudem, dass die Biopatent-Richtlinie für die Anwendung und Auslegung der Bestimmungen des EPÜ zur Patentierbarkeit biotechnologischer Erfindungen ergänzend heranzuziehen ist.

In § 1 Abs. 2 Satz 1 PatG, Art. 3 Abs. 1 Biopatent-Richtlinie und Regel 26 Abs. 2 der EPÜ-AO ist ausdrücklich klargelegt, dass Patente für Erfindungen auch dann erteilt werden, wenn sie ein Erzeugnis, das aus biologischem Material besteht oder dieses enthält, oder wenn sie ein Verfahren, mit dem biologisches Material hergestellt oder bearbeitet wird oder bei dem es verwendet wird, zum Gegenstand haben. Biologisches Material ist dabei definiert als ein Material, das genetische Informationen enthält und sich selbst reproduzieren oder in einem biologischen System reproduziert werden kann (§ 2a Abs. 3 Nr. 1 PatG; Art. 2 Abs. 1 Buchst. a Biopatent-Richtlinie; Regel 26 Abs. 3 EPÜ-AO). Die Patentierung von Pflanzen und Tieren mit durch Gentechnik oder sonstigen technischen Verfahren veränderten Eigenschaften ist somit grundsätzlich möglich.

Von der Patentierbarkeit ausgeschlossen ist nach § 1a PatG, Art. 5 Biopatent-Richtlinie, Regel 29 EPÜ-AO jedoch der menschliche Körper in den einzelnen Phasen seiner Entstehung. Das Verbot umfasst nicht nur menschliche Embryonen von ihren frühesten Stadien an, sondern auch unbefruchtete menschliche Keimzellen. Bestandteile des menschlichen Körpers, zu denen auch Gene, deren Sequenzen

und Teilsequenzen gehören, können dagegen patentfähig sein. Hierbei muss es sich aber um einen isolierten oder auf andere Weise durch ein technisches Verfahren gewonnenen Körperbestandteil handeln. Ein Bestandteil des menschlichen Körpers in seiner natürlichen Umgebung kann nicht Gegenstand eines Patentrechts sein.

Unter dem Gesichtspunkt des Verstoßes gegen die öffentliche Ordnung oder die guten Sitten werden insbesondere keine Patente erteilt für

- Verfahren zum Klonen menschlicher Lebewesen (§ 2 Abs. 2 Nr. 1 PatG; Art. 6 Abs. 2 Buchst. a Biopatent-Richtlinie; Regel 28 Abs. 1 Buchst. a EPÜ-AO),
- Verfahren zur Veränderung der genetischen Identität der Keimbahn des menschlichen Lebewesens (§ 2 Abs. 2 Nr. 2 PatG; Art. 6 Abs. 2 Buchst. b Biopatent-Richtlinie; Regel 28 Abs. 1 Buchst. b EPÜ-AO),
- die Verwendung von menschlichen Embryonen zu industriellen oder kommerziellen Zwecken (§ 2 Abs. 2 Nr. 3 PatG; Art. 6 Abs. 2 Buchst. C Biopatent-Richtlinie; Regel 28 Abs. 1 Buchst. c EPÜ-AO) und
- Verfahren zur Veränderung der genetischen Identität von Tieren, die geeignet sind, Leiden dieser Tiere ohne wesentlichen medizinischen Nutzen für den Menschen oder das Tier zu verursachen, sowie die mit Hilfe solcher Verfahren erzeugten Tiere (§ 2 Abs. 2 Nr. 4 PatG; Art. 6 Abs. 2 Buchst. d Biopatent-Richtlinie; Regel 28 Abs. 1 Buchst. d EPÜ-AO).

Aus sozialetischen und gesundheitspolitischen Gründen schließen § 2a Abs. 1 Nr. 2 PatG und Art. 53 Buchst. c EPÜ ferner bestimmte medizinische Verfahren (chirurgische, therapeutische und Diagnostizierverfahren) von der Patentierbarkeit aus. Erzeugnisse, insbesondere Stoffe und Stoffgemische zur Anwendung in einem dieser Verfahren sind allerdings in der Patentierbarkeit nicht beschränkt.

Schließlich können für Pflanzensorten und Tierrassen sowie im Wesentlichen biologische Verfahren zur Züchtung von Pflanzen und Tieren keine Patente erteilt werden (§ 2a Abs. 1 Nr. 1 PatG; Art. 4 Abs. 1 Biopatent-Richtlinie; Art. 53 Buchst. b EPÜ).

Im deutschen Recht hat der Bundesgesetzgeber mit dem Gesetz zur Novellierung patentrechtlicher Vorschriften und anderer Gesetze des gewerblichen Rechtsschutzes vom 19.10.2013 (BGBl. I S. 3830) durch eine Ergänzung des § 2a Abs. 1 Nr. 1 PatG ausdrücklich geregelt, dass bei der im Wesentlichen biologischen Züchtung

von Pflanzen und Tieren nicht nur die Verfahren selbst, sondern auch die mit solchen Verfahren hergestellten Pflanzen und Tiere nicht patentierbar sind. Die Große Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts hatte dagegen am 25.03.2015 in den verbundenen Verfahren G 2/12 und G 2/13 entschieden, dass der Ausschluss von im Wesentlichen biologischen Verfahren zur Züchtung von Pflanzen in Art. 53 Buchst. b EPÜ der Möglichkeit der Patentierung der aus diesen Verfahren hervorgegangenen Erzeugnisse nicht entgegenstehe.

Als Reaktion auf diese – dem deutschen Patentrecht widersprechende und insbesondere mit den berechtigten Interessen der Landwirtschaft nicht vereinbare – Entscheidung setzten sich sowohl die Bayerische Staatsregierung als auch die Bundesregierung intensiv dafür ein, dass die für das Europäische Patentamt maßgeblichen internationalen Regelungen entsprechend der Rechtslage in Deutschland geändert werden.

Inzwischen ist eine solche Neuregelung erfolgt: In einer Mitteilung vom 03.11.2016 zur Auslegung der Biopatent-Richtlinie hatte die EU-Kommission zunächst klargestellt, dass der EU-Gesetzgeber beim Erlass der Biopatent-Richtlinie die Absicht hatte, Erzeugnisse (Pflanzen/Tiere und Teile von Pflanzen/Tieren) von der Patentierbarkeit auszuschließen, die durch im Wesentlichen biologische Verfahren gewonnen werden. Das Europäische Patentamt hatte daraufhin am 24.11.2016 die Aussetzung aller Prüfungs- und Einspruchsverfahren beschlossen, in denen der Erfindungsgegenstand eine Pflanze oder ein Tier ist, die bzw. das durch ein im Wesentlichen biologisches Verfahren gewonnen wird. Am 29.06.2017 hat schließlich der Verwaltungsrat der Europäischen Patentorganisation eine Änderung der Regeln 27 Buchst. b und 28 EPÜ-AO beschlossen, wonach für Pflanzen und Tiere, die ausschließlich durch im Wesentlichen biologische Züchtungsverfahren gewonnen werden, keine Patente erteilt werden können. Die neuen Bestimmungen sind am 01.07.2017 in Kraft getreten.

Zwar wurde diese Änderung der EPÜ-AO von der Technischen Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts am 05.12.2018 in einem Verfahren (Az. T 1063/18) für unwirksam erklärt. Dies wurde in der Folge aber von der Großen Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts am 14.05.2020 (Az. G 3/19) wieder revidiert. Nach der Entscheidung der Großen Beschwerdekammer vom 14.05.2020 gilt ab dem 01.07.2017 – nicht aber für bereits davor anhängige Patentanmeldungen –, dass sich der Patentierbarkeitsausschluss von im Wesentlichen biologischen Verfah-

ren zur Züchtung von Pflanzen oder Tieren in Art. 53 Buchst. b EPÜ negativ auf die Gewährbarkeit von auf Pflanzen, Pflanzenmaterial oder Tiere gerichteten Erzeugnisansprüchen und Product-by-Process-Ansprüchen auswirkt, wenn das beanspruchte Erzeugnis ausschließlich durch ein im Wesentlichen biologisches Verfahren gewonnen wird oder die beanspruchten Verfahrensmerkmale ein im Wesentlichen biologisches Verfahren definieren.

Auf der Grundlage dieser neuen Regeln wird das Europäische Patentamt wie bisher bei der Prüfung der Patentierbarkeit danach differenzieren, ob die Pflanzen und Tiere durch technische Erzeugungsverfahren oder durch natürliche Verfahren entstehen. Wenn ein Patent für eine technisch hergestellte Pflanze oder ein technisch hergestelltes Tier angemeldet worden ist und diese Pflanze/dieses Tier möglicherweise auch auf konventionelle Weise erzeugt werden kann, wird künftig die Patentanmeldung insgesamt zurückgewiesen werden, falls der Anmelder (im Wege der Selbstbeschränkung) seinen Patentanspruch nicht durch einen so genannten „Disclaimer“ auf den technischen Herstellungsweg beschränkt. Diese „Disclaimerlösung“ dürfte auch für Patente im Zusammenhang mit den gegenständlichen neuen molekularbiologischen Verfahren relevant werden.

Aber auch die eingangs aufgeführten allgemeinen Patentierungsvoraussetzungen spielen im Kontext der neuen molekularbiologischen Verfahren selbstverständlich eine große Rolle. So wurde beispielsweise von der Beschwerdekammer des Europäischen Patentamts am 16.01.2020 (T 844/18) der Widerruf eines Europäischen Patents zur CRISPR Genom-Editierung (EP 2 771 468) wegen fehlender Neuheit bestätigt. Über Einsprüche gegen das Europäische Patent u. a. der Nobelpreisträgerinnen Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna zur Gen-Schere CRISPR/Cas (EP 3 401 400) wird seit Ende 2021 vor dem Europäischen Patentamt mit offenem Ausgang verhandelt.

Von der Frage der Patentierbarkeit zu unterscheiden ist die Frage des Schutzzumfangs von Patenten. Diese richtet sich bei Patenten für biotechnologische Erfindungen insbesondere nach den §§ 9a bis 9c PatG. § 9a PatG regelt im Grundsatz, dass der Patentschutz bei generativer oder vegetativer Vermehrung so lange fortwirkt, wie die mit der Erfindung bewirkten Eigenschaften noch vorhanden sind. Auch die Früchte von Pflanzen und die Folgegenerationen von Tieren können somit vom Patentschutz erfasst sein.

Eine Einschränkung dieser grundsätzlich notwendigen Erweiterung des Patentschutzes bei biotechnologischen Erfindungen beinhaltet das so genannte Landwirteprivileg in § 9c PatG. Nach Abs. 1 der Vorschrift darf ein Landwirt sein Erntegut auch bei patentgeschützten Pflanzen nach dem Ausmaß und den Bedingungen des Art. 14 der Verordnung (EG) Nr. 2100/94 über den gemeinschaftlichen Sortenschutz und der entsprechenden Durchführungsbestimmungen für die generative oder vegetative Vermehrung durch ihn selbst im eigenen Betrieb verwenden. Insoweit hat das Patent keine Verbotswirkung. Vielmehr gelten hierfür die Bedingungen des Sortenschutzrechts. Nach § 9c Abs. 2 PatG darf der Landwirt Nutztiere oder tierisches Vermehrungsmaterial, das vom Patentinhaber in den Verkehr gebracht wurde, in seinem Betrieb zu landwirtschaftlichen Zwecken verwenden, auch wenn er damit ansonsten gegen den Patentschutz verstoßen würde. Dies gilt z. B. hinsichtlich der Nachzucht für den eigenen Betrieb oder die Verwertung eines Tieres. Darüber hinaus ist auch die Überlassung der in Ausübung des Landwirteprivilegs erzeugten Tiere an Dritte im Rahmen der Fortführung des landwirtschaftlichen Betriebs zulässig. Unzulässig ist die Veräußerung nur im Rahmen oder zum Zwecke der Tierzucht.

§ 9c Abs. 3 PatG bestimmt weiter, dass die Ansprüche des Patentinhabers nach § 9a PatG nicht gelten für biologisches Material, das im Bereich der Landwirtschaft zufällig oder technisch nicht vermeidbar gewonnen wurde. Die Vorschrift stellt darüber hinaus klar, dass ein Landwirt im Regelfall nicht in Anspruch genommen werden kann (z. B. auf Unterlassung, Schadensersatz, Entschädigung, Vernichtung), wenn er patentfreies Saat- oder Pflanzengut angebaut hat, das nunmehr nach zufälliger Vermehrung dem Patentschutz gemäß § 9a PatG unterliegt. Macht sich der Landwirt allerdings die Auskreuzung gezielt zu Nutze, so greift die Privilegierung nicht. Dies müsste allerdings der Patentinhaber nachweisen.

Eine von der Agrarministerkonferenz mit Beschluss vom 11.06.2021 eingesetzte Bund-Länder-Arbeitsgruppe hat geeignete Finanzierungsstrategien für die Refinanzierung der mittelständischen Pflanzenzüchtungswirtschaft überprüft und bewertet. Entsprechend des gemeinsamen Berichts vom 04.02.2022 stellt das Sortenschutzrecht als das bestehende zentrale Schutzsystem zur Wahrung der geistigen Eigentumsrechte in der Pflanzenzüchtung grundsätzlich die effizienteste Möglichkeit für eine nachhaltige Finanzierung einer innovativen mittelständischen Pflanzenzüchtung dar. Für die Bayerischen Pflanzenzüchter ist dieses Züchterprivileg die Grundvo-



oraussetzung für den einzigartigen „open source“ Zugang zur Genetik seiner Wettbewerber, bereits unmittelbar nach der Zulassung einer Sorte. Diese Errungenschaft hat das hohe Innovationstempo in der Branche erst möglich gemacht.

Patente sind vor allem sinnvoll, wenn hohe Investitionskosten anfallen, um Anreize für entsprechende Entwicklungen zu bieten. Als Beispiel sei hier die Entwicklung und Zulassung von klassischen gentechnisch veränderten Pflanzen genannt. Allerdings mag diese Situation im Bereich der Grünen Gentechnik zu einer Konzentrierung auf multinationale Konzerne beigetragen haben, die allein in der Lage sind, diese hohen Investitionskosten zu tragen. Die neuen Verfahren des Gene-Editings zeichnen sich gerade dadurch aus, dass sie schnell und kostengünstig anzuwenden sind. Bei einer möglichen Deregulierung bestimmter Verfahren des Gene-Editings sollten daher auch mögliche Anpassungen im Patentrecht geprüft werden. Die Nutzung der patentierten Gene-Editing-Verfahren und die Nutzung der damit erzeugten Merkmale sollte auch für KMU zu fairen Bedingungen möglich sein.

### 3. Wissenschaftliche Entwicklung

Die Gemeinsame Forschungsstelle der EU-Kommission (JRC) ermittelte im Rahmen der in Kapitel 2.1 beschriebenen Studie den wissenschaftlichen Sachstand zu NGT<sup>5</sup>. NGT haben Anwendungen im Pflanzenbereich, in der Medizin oder der Grundlagenforschung. Der Bericht bezieht sich hauptsächlich auf die Pflanzen- und Tierzucht.

NGT sind demnach sich sehr dynamisch entwickelnde Techniken, die gezielt DNA verändern, trotzdem aber nicht jede Zielsequenz verändern können. Das Experimentdesign ist wichtig, um unerwünschte Nebeneffekte, sogenannte off-target-Effekte, zu verringern. Die Reichweite der NGT geht von kleinen Deletionen/Insertionen über Basenaustausche bis zu großen Genomänderungen. Änderungen können dabei zufällig oder geplant sein, teilweise können mehrere Veränderungen gleichzeitig hervorgerufen werden. CRISPR/Cas ist die wichtigste Technik und wird als gute Basis für weitere zukünftige Entwicklungen betrachtet.

Eine Klassifizierung seitens JRC wurde nach den Auswirkungen auf das Erbgut in vier Gruppen vorgenommen: 1: Gene-Editing durch Doppelstrangbrüche, 2: Gene-Editing ohne Doppelstrangbrüche, 3: Epigenetische Veränderungen, 4: RNA-Editing. Zu Gruppe 1 zählen u. a. SDN-Techniken, die einen gezielten Schnitt im Erbgut hervorrufen. Veränderungen entstehen dann durch zelluläre Reparaturmechanismen. In Kombinationen mit DNA-Vorlagen können präzise Mutationen, Deletionen oder Insertionen erzeugt werden. Base-Editing zählt zur Gruppe 2, CRISPR-basierte Demethylierung fällt in Gruppe 3. Da das Feld sich schnell weiterentwickelt, kann die Studie nur einen zeitlich begrenzten Einblick geben. Es gibt Bemühungen, die Effizienz, die Reichweite und die Spezifität zu erhöhen, bzw. off-target-Effekte zu verringern.

Daneben erstellte JRC im gleichen Zusammenhang einen „Science for Policy“-Bericht zu Marktanwendungen von NGT<sup>6</sup>. Es sollten alle Organismen in den Sektoren Landwirtschaft, Biotechnologie und Medizin betrachtet werden. Es wurde die zuvor vorgestellte Klassifizierung genutzt. NGT der Gruppe 1 werden dabei sehr breit verwendet (>90 %). Im Rahmen der Marktstudie wurde eine Datenbank zu NGT-Anwendungen erstellt. Dabei wurde in 4 Stufen nach dem Entwicklungsstand von ‚früher Forschung‘ bis ‚auf dem Markt befindlich‘ unterschieden.

---

<sup>5</sup> <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC121847> (abgerufen: 18.03.2022)

<sup>6</sup> <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/8940fa16-a17e-11eb-b85c-01aa75ed71a1/language-en> (abgerufen: 18.03.2022)

Die Datenbank<sup>7</sup> mit 645 Einträgen kann eigenständig genutzt werden, dabei kann u. a. nach Ländern, Organismen oder Techniken gefiltert werden. Pflanzen waren zum Studienzeitpunkt der weltweit am stärksten bearbeitete Sektor, gefolgt von menschlichen Zellen und Tieren. CRISPR nahm dabei fast 70 % ein. Die aktivsten Länder waren China und USA, aber weltweit wurde in vielen weiteren Ländern mit NGT gearbeitet. Im Pflanzenbereich wurde häufig mit Getreide (162 Anwendungen) gefolgt von Öl- und Faserpflanzen (71) und Gemüse (53) gearbeitet. Hauptsächlich wurden dabei die Zusammensetzung (115 Anwendungen), die biotische Stresstoleranz (113) und der Ertrag (88) bearbeitet. Zum Zeitpunkt der Studie gab es jedoch erst zwei Pflanzen, die auf dem Markt waren; Calyxt Soja mit verändertem Ölsäuregehalt (siehe Kapitel 3.1.2) und die sogenannte GABA-Tomate (siehe Kapitel 3.1.4).

Im Tierbereich wurden hauptsächlich Haustiere (36 Anwendungen) bearbeitet, gefolgt von Nagern/Primaten (9) und Insekten (9). Hier gab es noch keine Marktanwendungen. Gene Drive (17 Anwendungen) stellte hier das Hauptforschungsgebiet dar.

Im Bereich Medizin wurde hauptsächlich der Bereich Krebs (48 Anwendungen) gefolgt von Viruserkrankungen (23) und Blutkrankheiten (16) bearbeitet. Weltweit liefen bereits zahlreiche klinische Studien.

NGT-Mikroorganismen wurden hauptsächlich im geschlossenen System genutzt und fanden sich bereits im kommerziellen Einsatz für die Bioproduktion industriell relevanter Moleküle. Sie werden dort mehr und mehr zum Standard. Mit Pivot Bio Bakterien zur Stickstoff-Fixierung ist weltweit bereits ein kommerzielles Produkt für Freisetzung vorgesehen (siehe Kapitel 3.4.2.3).

Im Folgenden sind für die Bereiche Pflanzenzucht, Tierzucht/Tiermedizin, Humanmedizin und industrielle Biotechnologie einzelne Beispiele konkreter ausgeführt. In den Überschriften der Unterkapitel ist, sofern eindeutig möglich, angegeben, mit welcher Gene-Editing-Technik entsprechende Produkte hergestellt wurden. Dies ist in den meisten Fällen die SDN-1-Technik, bei der, wie im Kapitel 1.2.1.1 beschrieben, keine fremde DNA im Produkt verbleibt, welches daher wie in Kapitel 2.3 dargestellt in vielen Ländern der Welt nicht unter eine Gentechnikregulierung fällt. Auf Beispiele transgener SDN-3-Technik wurde weitestgehend verzichtet, da hier eine Regulierung

---

<sup>7</sup> [https://datam.jrc.ec.europa.eu/datam/embed/NEW\\_GENOMIC\\_TECHNIQUES/](https://datam.jrc.ec.europa.eu/datam/embed/NEW_GENOMIC_TECHNIQUES/)  
(abgerufen: 21.03.2022)

(abgerufen:

vergleichbar der bei klassischer Gentechnik unbestritten ist. Beispielsweise werden daher Gene Drive Anwendungen nicht erwähnt.

### **3.1 Gene-Editing bei Pflanzen**

Die neuen genomischen Techniken (NGT) finden in der Pflanzenzucht immer mehr Anwendung. Dies belegen auch Anträge auf Freisetzungen in der EU, die immer öfter Pflanzen betreffen, die über NGT modifiziert wurden. 2022 wurden laut [www.transgen.de](http://www.transgen.de) sechs Anträge auf Freisetzung in der EU gestellt, vier davon für durch NGT veränderte Pflanzen. Drei dieser Anträge kamen aus Belgien, wo Mais mittels CRISPR/Cas verändert wurde, um eine bessere Stress- oder Trockentoleranz bzw. eine verbesserte Verdaulichkeit zu erreichen. In Spanien soll versuchsweise Brokkoli angebaut werden, der Trockenheit und hohe Salzkonzentrationen im Boden besser übersteht<sup>8</sup>. Vor allem im Bereich Forschung und Entwicklung werden oftmals NGT eingesetzt. Es gibt bereits Anwendungen bei Kultur- und Nutzpflanzen, die schon sehr weit fortgeschritten sind und im Folgenden beispielhaft dargestellt sind.

#### **3.1.1 Cibus-Raps (SDN-1)**

Unter dem Begriff „Cibus-Raps“ werden verschiedene Rapslinien zusammengefasst, die tolerant gegenüber einem bestimmten Herbizid sind und von der Firma Cibus US LLC in den USA kommerziell vermarktet werden. Diese Herbizidtoleranz kann sowohl durch herkömmliche Züchtungsmethoden, wie auch durch Genomeditierung (verwendete Technik hier ODM) erzeugt werden. Die neue Eigenschaft der Pflanze beruht dabei auf einer Punktmutation, also dem Austausch eines einzigen DNA-Bausteins an einer ganz bestimmten Stelle des *AHAS*-Gens. So enthält z. B. der durch herkömmliche Züchtung erzeugte Clearfield-Raps ebenfalls diese Punktmutation im *AHAS*-Gen.

Der Cibus-Raps erhielt 2020 erneut besondere Aufmerksamkeit, da eine Forschergruppe um John Fagen eine Methode zur spezifischen Detektion und Quantifizierung der ersten kommerziellen, genomeditierten Pflanze – eben diesem Cibus-Raps – präsentierten [1]. Die Studie wurde dabei von diversen Verbänden wie dem Verband Lebensmittel ohne Gentechnik und Greenpeace finanziert.

---

<sup>8</sup>

[https://www.transgen.de/anbau/1455.freilandversuche-deutschland.html?fbclid=IwAR2VtnTq8\\_ZL44JCs5-jwwJ8DKW-a9DrNAcu8s-3Tg11\\_f8LujQ4DeQ0pHk](https://www.transgen.de/anbau/1455.freilandversuche-deutschland.html?fbclid=IwAR2VtnTq8_ZL44JCs5-jwwJ8DKW-a9DrNAcu8s-3Tg11_f8LujQ4DeQ0pHk)

Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) hat daraufhin diese Veröffentlichung und die darin vorgestellte Methode geprüft und bewertet. Die Überprüfung der Methode zeigte, dass diese zwar sehr sensitiv ist, jedoch alle herbizidtoleranten Rapslinien mit dieser bestimmten Punktmutation detektiert, also auch jene, die über herkömmliche Züchtungsmethoden hergestellt wurden. Die Spezifität der Methode ist folglich nicht hoch genug für die Detektion einer bestimmten genomeditierten Rapslinie. Diese und weitere Charakteristiken der Methode führten dazu, dass das BVL diese als derzeit nicht anwendbar in der Gentechniküberwachung eingestuft hat<sup>9</sup>.

Die § 28b GenTG Arbeitsgruppe „Methodensammlung“ überprüft derzeit verschiedene molekularbiologische Methoden bezüglich deren Eignung für eine spezifische Detektion von genomeditiertem Cibus-Raps und zur Unterscheidung von herkömmlich erzeugten Varianten. Auch das Bayerische Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) beteiligt sich an der Entwicklung dieser Methoden im Rahmen eines vom StMUV geförderten Projekts.

### **3.1.2 Calyxt-Soja (SDN-1)**

Die Firma Calyxt (USA) nutzt vor allem die TALEN-Technologie (TALEN = Transcription activator-like effector nucleases), die neben CRISPR/Cas9 eine der wichtigsten Techniken zur Genomeditierung darstellt.

Diese Technik wurde genutzt, um einen kleinen Teil eines Gens (*FAD2*) in der Sojabohne zu entfernen und dadurch dieses Gen auszuschalten. Die genetische Modifikation führte zu einer veränderten Fettsäurezusammensetzung. Gewöhnliche Sojabohnen enthalten ca. 20 % Ölsäure. In der genomeditierten Sojabohne konnte dieser Anteil auf 80 % erhöht werden. Gleichzeitig wurde der natürliche Anteil der Linolsäure von ca. 50 % durch die Genomeditierung auf unter 5 % gesenkt [2].

Die Veränderungen in der Fettsäurezusammensetzung haben einige positive Effekte:

- a) Die Erhöhung des Ölsäuregehalts führt zu einer verbesserten Stabilität

---

<sup>9</sup>

[https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06\\_Gentechnik/Ergebnisbericht\\_Ueberpr%C3%BCfung-und-Beurteilung-Nachweismethode-fuer-herbizidtoleranten-Raps.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/Ergebnisbericht_Ueberpr%C3%BCfung-und-Beurteilung-Nachweismethode-fuer-herbizidtoleranten-Raps.pdf?__blob=publicationFile&v=4)

(abgerufen 13.12.2021)

des Öls und damit zu einer längeren Haltbarkeit/Lagerfähigkeit.

- b) Beim Erhitzen von Ölen kommt es generell zu chemischen und physikalischen Veränderungen des Öls (z. B. Verdickung). Durch die Erhöhung des Ölsäuregehalts werden diese Veränderungen reduziert.
- c) Die Reduzierung des Linolsäureanteils führt zu einem besseren Verhältnis von Omega-3-Fettsäuren zu Omega-6-Fettsäuren (z. B. Linolsäure). Das Bundesinstitut für Risikobewertung verweist auf ein Verhältnis von 1:5 (Omega-3 zu Omega-6), um eine gesunde Balance zu schaffen<sup>10</sup>. Durch die moderne Ernährung wird meist ein zu hoher Anteil an Omega-6-Fettsäuren mit der Nahrung aufgenommen.

Die durch die Firma Calyxt genomeditierte Sojabohne wurde zunächst nur für industrielle Zwecke produziert. Auch ein neues, aus dieser Sojabohne hergestelltes Öl (Calyno; *Abbildung 3*) soll zunächst nicht an den Verbraucher direkt abgegeben werden. Es darf in den USA als gentechnikfrei beworben werden.



**Abbildung 3:** Calyxt Sojaöl der Firma Calyxt. Hergestellt wird dieses Öl aus genomeditierten Sojabohnen und enthält einen deutlich reduzierten Linolsäureanteil bei gleichzeitig hohem Ölsäureanteil (Bildquelle: [www.transgen.de](http://www.transgen.de)). Aufgrund der Deregulierung von genomeditierten Organismen in den USA kann das Sojaöl in Amerika als GVO-frei verkauft werden.

<sup>10</sup> [https://www.bfr.bund.de/de/gesundheitsliche\\_bewertung\\_von\\_fettsaeuren-54422.html](https://www.bfr.bund.de/de/gesundheitsliche_bewertung_von_fettsaeuren-54422.html) (abgerufen 03.12.2021)

Die § 28b GenTG Arbeitsgruppe erarbeitet unter Federführung des LGL derzeit ein Nachweisverfahren für die in diese Sojabohne eingebrachte genetische Veränderung. Die Arbeiten hierzu finden größtenteils im Rahmen eines vom StMUV geförderten Projekts am LGL statt. Ein Problem hierbei ist, wie generell bei der Entwicklung von Nachweisverfahren für genomeditierte Organismen, das Fehlen von geeignetem Referenzmaterial. Daher kann die Entwicklung und Testung des Nachweisverfahrens derzeit nur auf Basis von theoretischen Sequenzinformationen erfolgen. Dennoch ist ein nationaler Ringversuch zur Validierung der Methode im Rahmen der § 28b GenTG Arbeitsgruppe für 2022 geplant.

### **3.1.3 Wachsmais (SDN-1)**

Der Wachsmais (engl. waxy corn) ist ein vor allem für industrielle Zwecke entwickelter Mais der Firma Corteva Agriscience (USA; *Abbildung 4*). Feldversuche zeigen einen höheren Ertrag, aber, noch viel wichtiger, eine Verschiebung der Stärkezusammensetzung. Die Stärke im Mais verteilt sich auf Amylose und Amylopektin. Normaler Hartmais weist einen Amyloseanteil von etwa 25-30 % auf. Der Wachsmais hingegen besitzt nur etwa 0-5 % Amylose und entsprechend einen Amylopektinanteil von 95-100 %. Amylopektin ist vor allem in der industriellen Produktion (z. B. Papier, Klebstoffe, Schmierstoffe) sehr wichtig. Amylose wird hingegen eher in der Lebensmittelproduktion eingesetzt<sup>11</sup>. Folglich muss im Verlauf der industriellen Produktion eine Trennung von Amylose und Amylopektin erfolgen, was aufwändig und teuer ist.

Im Wachsmais wurde unter Verwendung der CRISPR/Cas9-Technologie ein Teil eines Gens entfernt, wodurch sich die Stärkezusammensetzung noch weiter in Richtung Amylopektin verschiebt.

---

<sup>11</sup> <https://www.transgen.de/lexikon/1662.amylose-amylopektin-staerke.html> (abgerufen 03.12.2021)





**Abbildung 4:** Schild an einem Maisfeld, auf dem Wachsmais (Waxy Corn) der Firma Corteva (Ausgründung von DuPont; Vertrieb durch Pioneer) angebaut wird<sup>12</sup>.

Das LGL ist auch bei der Etablierung eines Nachweises für diese genomeditierte Pflanze federführend. Die Etablierung erfolgt im Rahmen eines vom StMUV geförderten Projektes in Kooperation mit der § 28b GenTG Arbeitsgruppe. Auf Bemühungen des BVL hin konnte über die Firma Corteva Referenzmaterial für den Wachsmais beschafft werden, dessen Nutzung durch ein sehr strenges ‚Material Transfer Agreement‘ jedoch stark eingeschränkt ist. Dennoch können die theoretischen Informationen bezüglich der eingebrachten Modifikationen nun auch praktisch erarbeitet werden und die durch den Hersteller veröffentlichte Nachweismethode an authentischem Material getestet werden. Sobald diese Informationen vorliegen und die Methode den Anforderungen der GVO-Analytik entspricht, soll auch ein nationaler Ringversuch zur Etablierung und Validierung des Nachweisverfahrens durchgeführt werden.

### 3.1.4 GABA-Tomate (SDN-1)

GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) ist einer der wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im menschlichen Körper. Diese Stoffe blockieren bestimmte Signale im Gehirn und reduzieren dadurch die Erregbarkeit von Nervenzellen, weshalb GABA z. B. therapeutisch bei der Behandlung von Epilepsien eingesetzt wird. In Studien wurde ge-

<sup>12</sup> <https://grain.org/en/article/6640-gm-waxy-maize-the-gene-edited-trojan-horse-is-moving-through-the-gates> (abgerufen 08.12.2021)



zeigt, dass Menschen, die an ADHS [3] oder Depressionen [4] leiden, eine geringere GABA-Konzentration aufweisen. GABA soll zudem positive Effekte bei Bluthochdruck [5], Schlaflosigkeit [6] und Stress [7] haben.

Mittels Gene-Editing (CRISPR/Cas9) wurden Tomaten verändert, um den natürlichen GABA-Anteil zu erhöhen [8, 9]. Hierfür wurde ein DNA-Baustein entfernt, der dazu führt, dass ein Teil des Proteins nicht mehr gebildet wird. Dieser fehlende Teil sorgt normalerweise für die Regulierung der GABA-Produktion, wodurch nun mehr GABA in der Tomate angereichert wird.

Diese Tomate wird seit 2021 in Japan durch die Firma Sanatech Seed Co., Ltd. als Sorte "Sicilian Rouge High GABA" kommerziell vertrieben. Anfangs wurden Samen in Japan kostenlos an Hobbygärtner abgegeben. Mittlerweile werden die Tomaten selbst<sup>13</sup> und Garten-Kits mit vier Setzlingen<sup>14</sup> (umgerechnet für 65 €) in Japan angeboten (*Abbildung 5*). Auch als Tomatenpüree ist das Produkt bereits auf dem Markt.

Die § 28b GenTG Arbeitsgruppe beschäftigt sich auch bei der GABA-Tomate mit der Entwicklung eines Nachweisverfahrens. Über Mitglieder der Arbeitsgruppe konnte Material dieser Tomate besorgt werden, um die theoretischen Informationen bezüglich der genetischen Veränderungen in der GABA-Tomate zu bestätigen. Anschließend kann an der Entwicklung eines Nachweisverfahrens gearbeitet werden. Auch hier ist das LGL an der Methodenentwicklung beteiligt.



**Abbildung 5:** GABA-Tomate als Frucht (links) und als Setzling (rechts), angeboten durch die Firma Sanatech Seed Co., Ltd..

<sup>13</sup> <https://sanatech-seed.com/en/20210915-2/> (abgerufen 03.12.2021)

<sup>14</sup> <https://sanatech-seed.com/en/211011-2/> (abgerufen 03.12.2021)

## 3.2 Gene-Editing in der Tierzucht und Tiermedizin

Die neuen Methoden des Gene-Editings finden in den letzten Jahren auch vermehrt Anwendungen in der Tierzucht. Typische Forschungsschwerpunkte des Gene-Editings im Bereich der Tierzucht sind insbesondere die Verbesserung des Tierwohls (einschließlich der Entwicklung krankheitsresistenter Nutztiere), die Optimierung von Produktivität und Produkteigenschaften sowie die Züchtung von Tieren mit einem biomedizinischen Nutzen für den Menschen. Im Folgenden sind einige prominente Beispiele kurz skizziert.

### 3.2.1 Rote Goldbrasse (SDN-1)

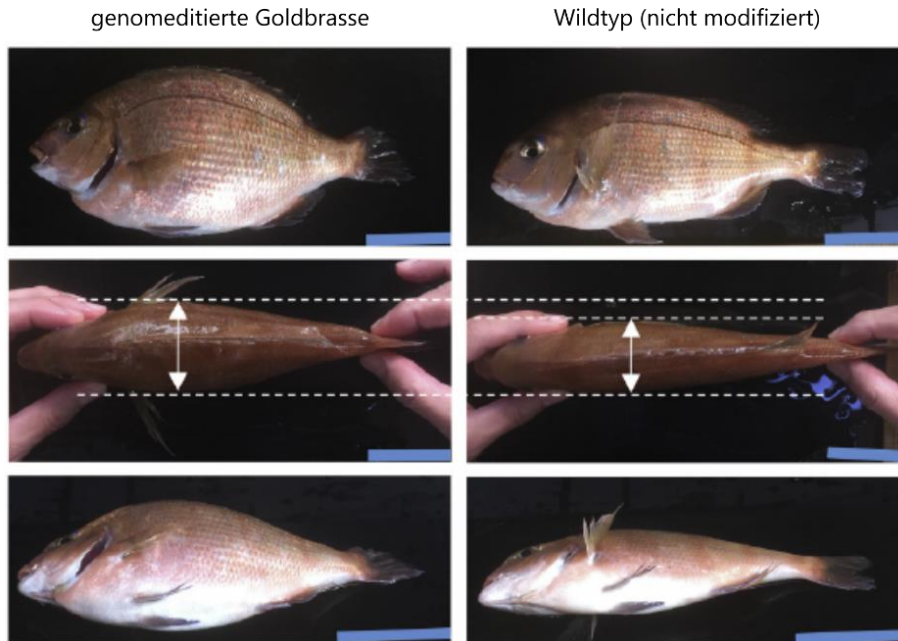
Die Rote Goldbrasse (*Pagrus major*) ist ein vor allem im nordwestlichen Pazifik vorkommender Speisefisch. In Europa wird eine andere Art verwendet als in Asien. Hier spielt die Goldbrasse oder Dorade (*Sparus aurata*) im Bereich der Aquakultur eine große Rolle. Diese wird im Mittelmeerraum vor allem in Griechenland und Spanien in Netzgehegen gezüchtet und machte im Jahr 2020 mehr als 10 % des Gesamtwerts der EU-Aquakulturproduktion aus [10].

Ein japanisches Forschungsteam hat das Genom der Roten Goldbrasse unter Verwendung des CRISPR/Cas9-Systems an einer Stelle modifiziert [11]. Dabei wurde durch das Entfernen eines einzelnen DNA-Bausteins ein Gen ausgeschaltet, das für die Regulierung der Bildung der Skelettmuskulatur verantwortlich ist. Dies führt dazu, dass Fische im Verlauf der Zucht bis zu 20 % mehr Skelettmuskulatur ausbilden, wodurch mehr Fleisch für den Verzehr zur Verfügung steht (*Abbildung 6*).

Diese genomeditierte Rote Goldbrasse ist in Japan nun als erstes genomeditiertes Tier zugelassen worden. Eine Sicherheitsbewertung wurde durch das japanische Gesundheitsministerium nicht verlangt, da keine Fremdgene hinzugefügt wurden<sup>15</sup>.

---

<sup>15</sup> <https://www.keine-gentechnik.de/nachricht/34459/> (abgerufen 03.12.2021)



**Abbildung 6:** Erscheinungsbild der genomeditierten Roten Goldbrasse (links) im Vergleich zur nicht modifizierten Roten Goldbrasse (Wildtyp; rechts) [11].

### 3.2.2 Hornlose Rinder

Die Hörner von Rindern stellen sowohl für Artgenossen, wie auch für in der Landwirtschaft Arbeitende eine potentielle Gefahr dar. Die Enthornung ist für Rinder mit Schmerzen und Stress verbunden, weshalb diese immer wieder Bedenken bezüglich Tierwohl hervorruft.

Es gibt bei Rindern zwei natürlich vorkommende genetische Genvarianten, die für die Zucht hornloser Rinder verwendet werden können. Bei diesen genetischen Varianten ist in einem bestimmten Gen, das für die Ausbildung der Hörner notwendig ist, ein kleines DNA-Fragment entfernt bzw. eingefügt. Dadurch ist die Funktion dieses Gens zerstört und die Ausbildung der Hörner findet nicht mehr statt. In der bayerischen Fleckviehzucht wird seit über 20 Jahren gezielt auf Hornlosigkeit gezüchtet. Rund 9 % der in den Zuchtbetrieben stehenden Milchkühe sind natürlich hornlos (Stand April 2021). Der Anteil der hornlosen Fleckvieh-Besamungsbullen beträgt in Bayern knapp 37 % (Stand August 2020) <sup>16</sup>.

Allerdings sind nicht in allen Rinderrassen günstige Voraussetzungen für die Zucht auf Hornlosigkeit gegeben, da z. B. beim Braunvieh die erwünschte Variante relativ

<sup>16</sup> <https://www.lfl.bayern.de/itz/rind/019880/index.php>

selten ist. Verschiedene Arbeitsgruppen arbeiten daher daran, diese genetische Variation mittels neuer molekularbiologischer Methoden in Rinder zu übertragen. Dabei kommen verschiedene Varianten des Gene-Editings zum Einsatz. Es gibt Arbeitsgruppen, die mit TALEN [12] arbeiten (*Abbildung 7*; SDN-1), andere nutzen das CRISPR/Cas-System [13] (SDN-1 bis -3). Eine kommerzielle Nutzung ist derzeit aber noch nicht in Sicht.



**Abbildung 7:** Hornlose Rinder – die Eigenschaft der Hornlosigkeit wurde durch die neuen molekularbiologischen Techniken in die Rinder eingebracht [12].

### 3.2.3 Xenotransplantation

Da der Bedarf an Spenderorganen weitaus höher ist als das Angebot, wird intensiv nach Alternativen gesucht. Eine Lösung des Problems könnte Xenotransplantation sein - die Übertragung von Zellen, Geweben und Organen vom Tier auf den Menschen. Das Hausschwein ist hierfür besonders geeignet, da die Organe von Schwein und Mensch in etwa gleich groß sind und ähnliche anatomische und physiologische Merkmale aufweisen. Dabei kommt es jedoch oft zu teilweise sehr starken Immunreaktionen beim Menschen und zur Abstoßung des transplantierten Organs. An vielen Stellen wird derzeit an Modellen geforscht, um die Nutzung der Xenotransplantation zu verbessern und die Abstoßungsreaktionen zu reduzieren.

An der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) wird an Schweinen geforscht<sup>17</sup>, die über Gene-Editing mehrfach genetisch verändert wurden, damit diese Proteine erzeugen, die den menschlichen Varianten entsprechen, wodurch eine Immunantwort auf Seiten des Menschen bei einer Transplantation reduziert wird (SDN-

<sup>17</sup>

<https://www.genzentrum.uni-muenchen.de/research-groups/wolf/research/xenotransplantation/index.html> (abgerufen: 07.01.2022)

3). Auch wurde ein Gen (*GGTA1*) durch Gene-Editing ausgeschaltet, um ein langfristiges Überleben des Transplantats im Menschen zu gewährleisten (SDN-1).

Am 11.01.2022 berichtete die Süddeutsche Zeitung von der erstmals erfolgreichen Transplantation eines Schweineherzens<sup>18</sup>. Das Herz stammt aus einem gentechnisch veränderten Tier. Details zur gentechnischen Veränderung sind noch nicht bekannt, da dieser Erfolg noch nicht in einem wissenschaftlichen Journal publiziert wurde. Der Patient verstarb zwei Monate nach der Transplantation trotz anfänglich sehr positiver Entwicklung<sup>19</sup>.

Generell ist die Entwicklung von Tiermodellen durch die Anwendung des Gene-Editings deutlich einfacher geworden, wodurch auch komplexe Krankheitsmodelle mit zahlreichen veränderten Genen relativ schnell in Versuchstieren erzeugt werden können. Die häufigsten Tiermodelle basieren auf dem Schwein, dem Rind und dem Schaf [14].

### **3.2.4 PRRS-Virusresistenz bei Schweinen (SDN-1)**

Eine der bedeutsamsten Erkrankungen beim Schwein ist das *Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome*, auch PRRS genannt. Diese Erkrankung verursacht alleine in Europa und Amerika jedes Jahr Kosten in Höhe von 2,5 Milliarden US\$<sup>20</sup>. Das verantwortliche Virus dringt in die Lunge des Tieres ein und zerstört dort die Immunzellen (Lungenmakrophagen). Dies führt zu Atemwegserkrankungen und kann auch Probleme bei der Fortpflanzung bedingen.

Für die Infektion nutzen die Viren eine bestimmte Bindestelle auf der Zelloberfläche, die als CD163 bezeichnet wird. Diese Bindestelle ist das Ziel der genetischen Veränderung in Schweinen, um eine geringere Anfälligkeit bzw. vollständige Resistenz zu erzeugen. Die neuen molekularbiologischen Techniken (meist das CRISPR/Cas-System) werden genutzt, um diese Bindestelle vollständig auszuschalten, oder nur Teile so zu verändern, dass das Virus nicht mehr andocken kann und dennoch die grundlegende, natürliche Funktion dieser Bindestelle erhalten bleibt [15, 16]. Dies schützt vor einer Infektion der Schweine.

---

<sup>18</sup> <https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/schweineherz-transplantation-usa-1.5504840> (abgerufen: 11.01.2022)

<sup>19</sup> <https://www.sueddeutsche.de/wissen/transplantation-schweineherz-patient-tod-1.5544508>

<sup>20</sup> <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/06/180620150139.htm> (abgerufen 13.12.2021)



### 3.2.5 Afrikanische Schweinepest

Die Afrikanische Schweinepest (ASP) stellt eine große Gefahr für das Hausschwein dar. Die durch Wildschweine eingeschleppte Krankheit wurde auch schon in Deutschland nachgewiesen. Es wird daher intensiv an Möglichkeiten zur Bekämpfung dieser Krankheit geforscht. Dabei ist auch das Gene-Editing als Methode in den Fokus gerückt und es haben sich zwei Herangehensweisen herauskristallisiert:

- a) Erzeugung resistenter Hausschweine
- b) Herstellung von Impfstoffen

Wissenschaftler des Friedrich-Löffler-Instituts haben ein CRISPR/Cas-System in Zellen von Wildschweinen eingebracht. Dieses CRISPR/Cas-System ist gegen ein Gen des ASP-Virus gerichtet und zerstört diese bei einer Infektion der Zelle, wodurch sich das Virus nicht mehr vermehren kann<sup>21</sup>. (SDN-3-Technik). Einen anderen Ansatz haben Kollegen aus Großbritannien gewählt, die über Zink-Finger-Nukleasen (ZFN; SDN-2) eine Genvariante des Hausschweins durch eine Genvariante des afrikanischen Warzenschweins ersetzt haben, welches natürlicherweise resistent gegenüber dem ASP-Virus ist. Die editierten Hausschweine erwiesen sich in den Tests zwar nicht so widerstandsfähig wie erhofft, doch bei einigen Tiere dauerte es länger, bis sich Krankheitssymptome zeigten<sup>22</sup>.

### 3.3 Gene-Editing in der Humanmedizin

Im Bereich der Humanmedizin wird eine Anpassung des Gentechnikrechts bezüglich des Gene-Editings allgemein nicht für so dringlich erachtet wie in den zuvor beschriebenen Bereichen der Pflanzen- und Tierzucht. Hintergrund ist, dass Forschungsarbeiten in gentechnischen Laboren stattfinden, die in der Regel bereits vorhanden sind, und meist nur einer Aufzeichnungspflicht unterliegen. Nach Artikel 5 Absatz 1 der Richtlinie 2001/18/EG (Freisetzungsrichtlinie) gilt diese zudem nicht für die absichtliche Freisetzung von für zum menschlichen Gebrauch bestimmten Arzneimittelwirkstoffen und Kombinationspräparaten, die aus einem GVO oder einer Kombination von GVO bestehen oder solche enthalten.

---

<sup>21</sup> <https://www.agrarheute.com/tier/schwein/genveraenderte-schweine-versprechen-asp-resistenz-568652> (abgerufen: 07.01.2022)

<sup>22</sup> <https://www.transgen.de/tiere/2687.afrikanische-schweinepest-genome-editing.html> (abgerufen: 07.01.2022)

Das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag wurde im Frühjahr 2017 vom Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung mit einer Sachstandserhebung sowohl zur Keimbahntherapie als auch zur somatischen Gentherapie mithilfe von Gene-Editing-Verfahren beauftragt, um dem Deutschen Bundestag eine fundierte Informationsgrundlage zu den Potenzialen und Herausforderungen bieten zu können. Ziel dieses Monitoring-Projektes war eine interdisziplinäre Darstellung des aktuellen Sachstands zu den Anwendungsbereichen möglicher Keimbahntherapien sowie der somatischen Gentherapie mithilfe von Gene-Editing-Verfahren. Während bei der Keimbahntherapie eine Analyse des bisherigen und laufenden ethischen und rechtlichen, fachwissenschaftlichen und öffentlichen Diskurses im Vordergrund stand, sollte bei der somatischen Gentherapie vor allem der naturwissenschaftlich-medizinische Sachstand erhoben werden. Der 300 Seiten umfassende Endbericht zum Monitoring „Gene-Editing am Menschen“ (Arbeitsbericht Nr. 191) wurde im September 2021 veröffentlicht<sup>23</sup>.

### **3.3.1. Somatische Gentherapie**

In den letzten fünf bis zehn Jahren wurden mehrere erfolgreiche klinische Studien zu „klassischen“ Gentherapien z. B. gegen Hämophilie (Bluterkrankheit), vererbare Blindheit, spinale Muskelatrophie oder Krebserkrankungen durchgeführt. Die Verfahren des Gene-Editings eröffnen nun weitere Möglichkeiten für optimierte und neue Gentherapieansätze.

Über die neuen genomischen Techniken können z. B. Eintrittspforten (Rezeptoren) für Viren gezielt inaktiviert oder virale Gene zerstört werden. So konnte mit Hilfe dieser Techniken die Inaktivierung des CCR5 Co-Rezeptors des humanen Immundefizienzvirus (HIV) [17], die Zerstörung von Onkogenen humaner Papillomaviren (HPV) [18] bzw. das Ausschneiden integrierter HIV-Genome mittels SDN-1-Technik erreicht werden ([19]).

Auch können unter Verwendung der SDN-2-Technik defekte Genabschnitte korrigiert werden, um die genetische und physiologische Funktion dieser Gene wiederherzustellen. Über die SDN-3-Technik können auch therapeutische Gene gezielt an Positionen im Genom eingebaut werden, die als sichere Umgebung („safe harbour“) ange-

---

<sup>23</sup> <https://www.tab-beim-bundestag.de/news-2021-12-14-genome-editing-am-menschen-hoffnungen-oder-hybris.php> (abgerufen am 16.03.2022)

sehen werden. An derartigen Positionen führt der Einbau nicht zur Schädigung der Zelle.

### **3.3.1.1 Lebersche kongenitale Amaurose (LCA)**

Ein konkretes Beispiel für die Gentherapie mit Hilfe der neuen genomischen Technik findet sich bei der Therapie der Leberschen kongenitalen Amaurose (LCA). Die LCA ist eine frühkindliche Netzhautdystrophie, die sich in Form einer ausgeprägten Sehbehinderung oder Blindheit bei der Geburt oder den ersten Lebensjahren auszeichnet. Oftmals kann Licht noch wahrgenommen werden und über viele Jahre bleibt auch noch ein Sehrest erhalten. Bisher wurde eine Reihe von Genen beschrieben, deren Veränderung (Genmutation) die LCA verursacht. Durch die Genmutation wird ein Enzym, welches bei der Regeneration des Sehfärbstoffes eine entscheidende Rolle spielt, nicht oder nur fehlerhaft produziert. Dadurch kommt es zu einer umfassenden Funktionsstörung im Pigmentepithel der Netzhaut. Die LCA kann durch eine Reihe von unterschiedlichen Genmutationen ausgelöst werden. Bei Patienten des LCA Typs 10 (LCA10) ist das Gen *CEP290* betroffen<sup>24</sup>. Die genetische Veränderung in diesem Gen beruht auf dem Austausch einer einzelnen Base, nämlich der Austausch eines A (Adenin) durch ein G (Guanin). Dadurch wird ein fehlerhaftes CEP290-Protein gebildet. Für LCA10-Patienten mit der Mutation im CEP290-Gen befindet sich eine neue Methode der Gentherapie mittels Gene-Editing im Testlauf. Bei dieser klinischen Studie wird die fehlerhafte Stelle im Gen mit Hilfe der CRISPR/Cas9-Gentherapie (SDN-1 Technologie) zerschnitten und dadurch korrigiert. Das Gentherapeutikum wird als EDIT-101 bezeichnet.

### **3.3.1.2 Huntington-Krankheit**

Die Huntington-Krankheit (alternativ Chorea Huntington oder Veitstanz) ist eine bislang unheilbare dominant vererbte Erkrankung des Gehirns, die durch unwillkürliche, unkoordinierte Bewegungen bei gleichzeitig schlaffem Muskeltonus gekennzeichnet ist, mit Verhaltensänderungen sowie einem Verlust der geistigen Fähigkeiten einhergeht und zum Tod führt. Betroffene leiden an der fortschreitenden Zerstörung eines Bereichs des Gehirns, der für Muskelsteuerung und grundlegende mentale Funktionen wichtig ist. Durch einen Defekt im Huntingtin-Gen (HTT-Gen) wird ein fehlerhaftes Protein (Huntingtin; HTT) gebildet, das zur Zerstörung von Gehirnzellen führt.

---

<sup>24</sup> [https://www.kindernetzwerk.de/images/glossar/KB-70-Lebersche-cong--Amourose-SH\\_0.pdf](https://www.kindernetzwerk.de/images/glossar/KB-70-Lebersche-cong--Amourose-SH_0.pdf) (abgerufen am 07.03.2022)



Das HTT-Gen enthält dabei eine Sequenzabfolge von drei Nukleotiden, Cytosin-Adenin-Guanin (CAG), die mehrmals wiederholt wird. Die Wiederholung dieser Abfolge kann in der Anzahl variieren. So wird in der Normalbevölkerung die Abfolge CAG etwa 16 – 20 Mal wiederholt. Ob sich die Huntingtonsche Krankheit entwickelt, hängt vorrangig von der Anzahl der CAG-Wiederholungen ab. Im Durchschnitt tritt die Erkrankung umso früher in Erscheinung, je häufiger die Wiederholungen sind. Bei über 60 CAG-Wiederholungen kann sich eine jugendliche Form der Huntington-Krankheit manifestieren; ein Ausbruch im vierten Lebensjahr wurde beschrieben<sup>25</sup>.

Die CRISPR/Cas9-Technologie eröffnet in präklinischen Studien erstmals die Möglichkeit der Heilung der Huntington-Krankheit. So konnten Ekman *et al.* [20] im Jahr 2019 durch Anwendung einer CRISPR/Cas9-Gentherapie (SDN-1) im Tiermodell eine Verlängerung der Lebensdauer sowie eine Verbesserung der motorischen Defizite der behandelten Versuchsmäuse erzielen. Dazu wurde das HTT-Gen vor den CAG-Wiederholungen mit der Genschere CRISPR/Cas9 geschnitten, was zu einer gestörten Produktion des HTT-Proteins und damit einhergehend zu einer eingeschränkten Ausbildung des Huntington-Krankheitsbildes führt.

### **3.3.1.3 CRISPR/Cas9-Gentherapie für Patienten mit Beta-Thalassämie**

Hämoglobin ist der eisenhaltige Proteinkomplex, der als Blutfarbstoff in den roten Blutkörperchen enthalten ist. Es bindet den Sauerstoff und transportiert diesen so im Blutkreislauf. Während der Fötalperiode (ab der 9. Woche nach Befruchtung bis Geburt) bis einige Monate nach der Geburt wird vorwiegend das Hämoglobin F (F für fötal) gebildet, welches aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\gamma$ -Globin-Untereinheiten besteht ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Beim erwachsenen Menschen hingegen findet sich überwiegend das Hämoglobin A (A für adult), welches aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Globin-Untereinheiten besteht ( $\alpha_2\beta_2$ ). Bei der Umstellung von Hämoglobin F ( $\alpha_2\gamma_2$ ) zu Hämoglobin A ( $\alpha_2\beta_2$ ) spielt der Transkriptionsfaktor BCL11A eine zentrale Rolle, der die Produktion der  $\gamma$ -Globin-Untereinheit hemmt.

Die Beta-Thalassämie ist eine Erkrankung, der ein erblich bedingter Gendefekt zugrunde liegt, welcher die Hämoglobinbildung hemmt. Bei dieser Erkrankung werden zwei defekte  $\beta$ -Globin-Gene (eines von jedem Elternteil) vererbt, weshalb nur sehr wenig oder gar kein adultes Hämoglobin A gebildet werden kann. Für Patienten, die

---

<sup>25</sup> <http://www.ehdn.org/about-hd/> (abgerufen am 07.03.2022)

an Beta-Thalassämie leiden, war die Hoffnung auf Heilung bislang stets mit einer Blutstammzelltransplantation bzw. Knochenmarktransplantation verbunden. Findet sich jedoch kein passender Spender oder ist eine solche Transplantation aufgrund diverser Risikofaktoren nicht durchführbar, sind betroffene Thalassämie-Patienten auf regelmäßige Bluttransfusionen von gespendeten roten Blutzellen (Erythrozyten), die gesundes Hämoglobin besitzen, angewiesen.

Ende 2019 wurde im Rahmen einer industriegesponsorten klinischen Studie bei einer Beta-Thalassämie-Patientin am Universitätsklinikum Regensburg durch Professor Dr. Selim Corbacioglu die CRISPR/Cas9-Gentherapie angewandt. Hierfür wurden der Patientin Blutstammzellen entnommen und im Labor so verändert, dass die Blockade der Bildung des fötalen Hämoglobins F, die natürlicherweise nach der Geburt einsetzt, wieder aufgehoben wird, um statt des defekten Hämoglobins A wieder Hämoglobin F zu erhalten. Unter Verwendung der CRISPR/Cas-Technologie (SDN-1-Technik) wurde ein genetischer Abschnitt des BCL11A gebunden und inaktiviert [21]. Dadurch wird nun weniger BCL11A erzeugt und das fötale Hämoglobin F wird wieder gebildet. Nach dieser Behandlung wurden der Patientin die genomeditierten Blutstammzellen wie bei einer regulären Stammzelltransplantation wieder zugeführt. Funktioniert das Gene-Editing wie in den bisherigen Studienergebnissen, hätte dies zur Folge, dass sich die Patientin keiner Bluttransfusion und dementsprechend auch keiner Blutstammzelltransplantation mehr unterziehen müsste. Prof. Corbacioglu schreibt zu den Ergebnissen: „Bislang wurden alle unsere Erwartungen mehr als erfüllt. Unsere Thalassämie-Patientin, weltweit der erste Patient, die mit dieser Methode geheilt werden konnte, benötigt seit der Gen-Editierung keine Bluttransfusionen und auch keine Blutstammzelltransplantation mehr.“<sup>26</sup>

### **3.3.2 Anwendungen bei menschlichen Embryonen**

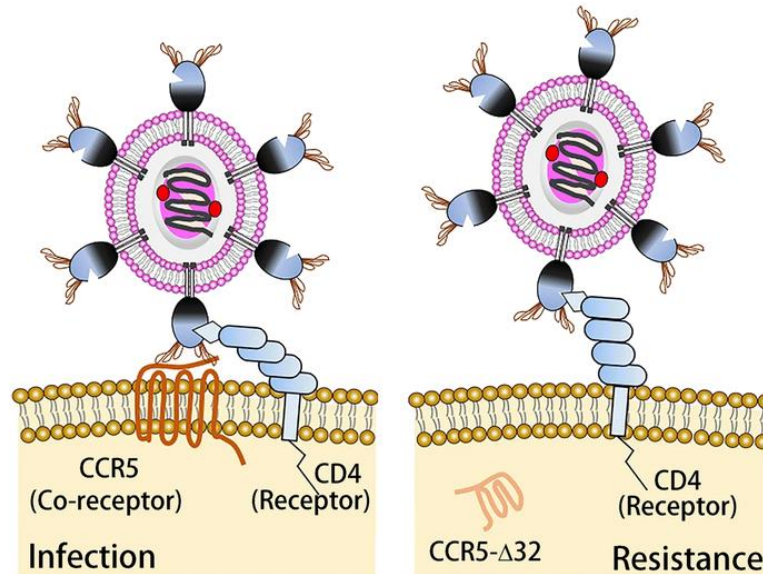
Im April 2015 wurden von einer chinesischen Forschungsgruppe erstmals Ergebnisse von Experimenten zur Einführung genetischer Veränderungen in menschliche Embryonen veröffentlicht. In diesen, wie in allen der nachfolgenden, bis heute öffentlich gemachten Experimente von Forscherteams aus China, den USA, Südkorea und Großbritannien, wurde das CRISPR/Cas9-System oder darauf basierende Systeme zur Einführung von gezielten Genomveränderungen verwendet.

---

<sup>26</sup> <https://www.ukr.de/service/aktuelles/06606.php>

Die Mehrzahl der Versuche zielte darauf ab zu zeigen, dass Mutationen, die monogene Erbkrankheiten (wie z. B. Beta-Thalassämie) hervorrufen, über Gene-Editing korrigiert werden können. In Experimenten zum Gene-Editing über homologe Rekombination war die Erfolgsrate der angestrebten Sequenzkorrekturen bzw. -veränderungen relativ klein (typischerweise unter 20 % der injizierten Embryonen), es kam zu Mosaikbildungen (d. h., die Sequenzveränderung fand nicht in allen Zellen der Embryonen statt), und es traten Off-Target-Mutationen auf. Die Experimente mit den kürzlich entwickelten auf CRISPR/Cas9 aufbauenden Genomeditierungsverfahren deuten darauf hin, dass – zumindest für manche Gene – sehr hohe Editierungseffizienzen (bis zu 100%) erreicht werden könnten. Off-target-Effekte und Mosaikbildungen konnten jedoch auch in diesen Versuchen nicht vermieden oder ausgeschlossen werden (aus TAB-Arbeitsbericht Nr. 191 – Gene-Editing am Menschen).

Am 25.11.2018 berichtete die Zeitschrift MIT Technology Review online über einen Eintrag im chinesischen Register für klinische Studien, wonach über künstliche Befruchtung und Gene-Editing Embryonen im CCR5-Gen so verändert werden sollten, dass sie resistent gegen Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) werden. Wenig später gab der chinesische Forscher He Jiankui in Interviews und über Video bekannt, dass aus diesen Versuchen zwei gesunde Mädchen (Zwillinge) geboren worden seien, deren Erbgut bei der Befruchtung durch Gene-Editing so verändert worden war, dass HIV nicht in ihre Zellen eindringen konnte. Am 28.11.2018 präsentierte der Forscher auf dem ‚Second International Summit on Human Genome Editing‘ in Hongkong Daten aus diesen Versuchen, die nicht publiziert oder fachlich begutachtet worden waren. Insgesamt waren demnach sieben Paare beteiligt. Die Männer waren jeweils HIV-positiv, ihre Partnerinnen dagegen gesund. Die Versuchspersonen wurden unter den Mitgliedern einer Community von Aidskranken rekrutiert. Bei den Experimenten wurde CRISPR-Cas9 verwendet, um an einer bestimmten Stelle des Gens für das CCR5-Zelloberflächenmolekül – einem Co-Rezeptor, den das HIV häufig zur Infektion benötigt – kleine Mutationen hervorzurufen (SDN-1-Technik). Diese sollen die Effekte einer bekannten natürlich vorkommenden Deletionsmutation des CCR5-Gens (CCR5delta32) nachahmen, die (wenn beide Genkopien betroffen sind) eine Resistenz gegenüber bestimmten HIV-Stämmen zur Folge hat (*Abbildung 8*).



**Abbildung 8:** CCR5 ist ein sogenannter „Co-Rezeptor“ für die Infektion mit bestimmten HIV-Stämmen. Beim HIV-Infektionsprozesses lagert sich das virale Protein GP-120 sowohl an den Rezeptor CD4 als auch den Co-Rezeptor CCR5 auf der Oberfläche der Zielzelle an. Beide Interaktionen sind wichtig, damit das HIV-Viruspartikel nah genug an die Zelloberfläche kommen kann, um mit dieser zu „Verschmelzen“ (linke Abbildung). In 10 % der europäischen Bevölkerung findet sich eine 32-Basenpaar-Deletion (CCR5-delta32), wodurch dieser Co-Rezeptor nicht mehr korrekt gebildet wird und daher nicht mehr an der Zelloberfläche zur Verfügung steht. Das HIV-Viruspartikel kommt nicht mehr nah genug an die Zelloberfläche, um mit dieser zu „Verschmelzen“ (rechte Abbildung). Dies führt zu einer Resistenz des Mutations-trägers gegenüber bestimmten HIV-Stämmen [22].

Die präsentierten Daten legen nahe, dass nur bei einem der beiden Mädchen (Nana) in beiden Genkopien entsprechende Mutationen ausgelöst wurden. Bei dem anderen Mädchen (Lulu) scheint nur eine Genkopie durch eine Deletion verändert worden zu sein, wobei sich die Deletion auch etwas anders darstellt, als bei der CCR5delta32-Mutation. Darüber hinaus scheinen die gezeigten DNA-Sequenzdaten darauf hinzuweisen, dass die Mutationen nicht in allen Zellen der beiden Babys vorhanden sind, also Mosaikbildung aufgetreten ist. Versuche zur Überprüfung einer Resistenz gegenüber HIV-Infektionen mit Zellen der Zwillinge sowie Langzeitmonitoring-Studien zur Gesundheit der Kinder waren laut Auskunft des Forschers geplant. Eine zweite Schwangerschaft in frühem Stadium wurde bei der Konferenz bestätigt; ob das Kind inzwischen geboren wurde, ist jedoch unklar. Inwiefern die Genveränderung erfolg-

reich war und welche Auswirkungen die Eingriffe hatten, ist bisher nicht sicher, da eine unabhängige wissenschaftliche Aufarbeitung und Veröffentlichung der Versuche bislang (Stand: März 2021) nicht erfolgt sind. Die Forschungsarbeiten wurden lediglich von einem Filmteam begleitet, deren Interviews zum Teil veröffentlicht wurden; darüber hinaus stellt der Vortrag von He bei der Konferenz die bisher einzige Dokumentation des Vorgangs dar (aus TAB-Arbeitsbericht Nr. 191 – Genome Editing am Menschen).

He Jiankui, der chinesische Forscher, der die beiden genomeditierten Zwillinge „erschaffen“ hat, wurde im Dezember 2019 von einem Bezirksgericht in der chinesischen Provinz Guandong zu drei Jahren Gefängnis und einer Geldstrafe von knapp 400.000 Euro verurteilt. Das Verfahren gegen den Forscher wurde dabei geheim durchgeführt, um „bestimmte beteiligte Personen“ zu schützen.

### **3.4 Gene-Editing in der industriellen Biotechnologie**

Vergleichbar dem medizinischen Bereich scheint auch in der industriellen Biotechnologie eine Anpassung des Gentechnikrechts bezüglich des Gene-Editings nicht so dringlich. Auch hier finden Arbeiten in oft bereits vorhandenen gentechnischen Anlagen statt und unterliegen meist nur einer Aufzeichnungspflicht. Sofern sie nicht aus einem GVO bestehen oder noch GVO enthalten, bedürfen mithilfe von GVO hergestellte Produkte zudem keiner gentechnischen Zulassung und Kennzeichnung.

Die universelle Einsetzbarkeit und die Vielseitigkeit der CRISPR/Cas-Technologie trägt auch im Bereich der industriellen Biotechnologie zu einer immensen Innovationsbeschleunigung bei. Dies ist für Außenstehende mit geringen molekularbiologischen bzw. gentechnologischen Grundkenntnissen nicht unbedingt direkt nachvollziehbar. Die CRISPR/Cas-Revolution findet hier im Stillen bzw. im Labor statt. Im Folgenden sind zwei Anwendungsvorteile im Bereich der industriellen Biotechnologie kurz skizziert und drei konkrete Beispiele der Anwendung dargestellt.

#### **3.4.1 Anwendungsvorteile**

##### **3.4.1.1 Die universelle Einsetzbarkeit der CRISPR/Cas-Technologie**

Das CRISPR/Cas-System wurde ursprünglich in dem Bakterium *Streptococcus pyo-*

genes entdeckt. In der Zwischenzeit weiß man, dass dieses bzw. ähnliche Systeme (zur Abwehr von Viren) in einer Vielzahl von Bakterien vorkommen. Von besonderem Interesse für die industrielle Biotechnologie ist in diesem Zusammenhang die fast universelle und effiziente Einsetzbarkeit dieser Systeme in allen bekannten Organismen. Im Bereich der mikrobiellen Biotechnologie wurde die CRISPR/Cas-Technologie u. a. erfolgreich für das Gene-Editing der folgenden industriell relevanten bakteriellen Mikroorganismen eingesetzt: *Escherichia coli*, *Bacillus spp.*, *Clostridium spp.*, *Corynebacterium glutamicum*, *Cyanobacterium spp.*, *Halomonas spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Pseudomonas spp.* und *Streptomyces spp.* [23, 24]. Neben den genannten Bakterien wurde die CRISPR/Cas-Technologie auch erfolgreich in den industriell relevanten Pilzen *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.*, *Penicillium chrysogenum*, *Saccharomyces cerevisiae* und *Trichoderma reesei* [25] sowie den Mikroalgen *Chlamydomonas reinhardtii*, *Coccomyxa spp.*, *Nannochloropsis spp.* und *Volvox carteri* [26] eingesetzt. Die Gene-Editing Anwendungen in den oben beschriebenen Mikroorganismen umfassten dabei die Technologien SDN-1, SDN-2 und SDN-3.

#### **3.4.1.2 Multi(plex)-Loci Editing**

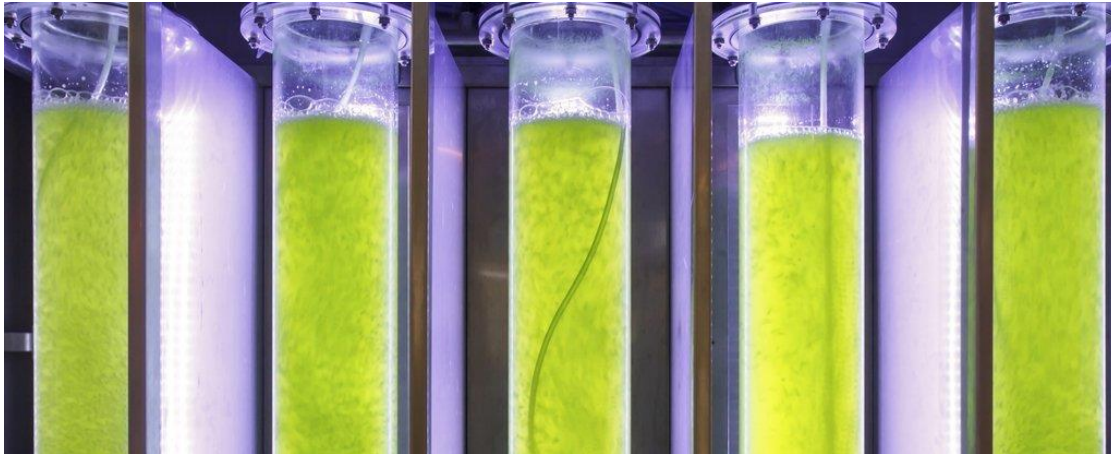
Eine charakteristische Eigenschaft des CRISPR/Cas-Systems ist, dass der Komplex aus Cas-Protein und guide-RNA gleichzeitig an verschiedene (multiple) Stellen (Loci) im Genom binden kann, wenn mehrere geeignete Guide-RNAs für ein bestimmtes Cas-Protein bereitgestellt werden. Dies ermöglicht das einfache, effiziente und simultane Editieren von zwei oder mehreren spezifischen Stellen im Genom mit hoher Präzision. Das parallele Editieren von verschiedenen Stellen im Genom kann auch bewerkstelligt werden, wenn unterschiedliche CRISPR/Cas-Systeme verwendet werden, die aus verschiedenen Bakterienarten isoliert wurden; man spricht hier von „orthogonalen“ Systemen [27]. Die parallelen (multiplen) Gene-Editing Anwendungen können auch hier die Technologien SDN-1, SDN-2 und SDN-3 umfassen.

#### **3.4.2 Anwendungsbeispiele**

##### **3.4.2.1 Biofuel (SDN-1)**

Bei der Produktion von Biomasse für die Biokraftstoffgewinnung werden viele Hoffnungen auf Algen gesetzt. Um Algen jedoch ökonomisch sinnvoll nutzen zu können,

sind Anpassungen bezüglich des Wachstums, der Produktivität und der Resistenz gegenüber Krankheitserregern notwendig. Im Bereich der Biokraftstoffe (Biofuels) ist vor allem die Menge an Fett im Vergleich zu Biomasse von großer Bedeutung, da Fett eine besonders gute Energiequelle darstellt.



**Abbildung 9:** Algen zur Produktion von Biokraftstoff<sup>27</sup>.

Forscherinnen und Forschern ist es unter Verwendung des CRISPR/Cas9-Systems gelungen, den produzierten Fettanteil der Alge *Nannochloropsis* (Abbildung 9) deutlich zu erhöhen, wobei der generelle Biomasseanteil unverändert bleibt [28]. Dies wurde durch die Deaktivierung von 18 regulatorischen DNA-Sequenzen erreicht, wodurch das aufgenommene CO<sub>2</sub> verstärkt in den Fettstoffwechsel verschoben wird. Die produzierte Fettmenge von ~5 g/m<sup>2</sup>/Tag ist zwar immer noch deutlich unter den für die industrielle Anwendung notwendige Menge von ~30 g/m<sup>2</sup>/Tag, aber die Nutzung des Gene-Editings hat die Entwicklung bei Algen deutlich vorangebracht, die unter Verwendung klassischer Techniken bislang eher schwierig war.

Die von diesen Algen hergestellten Produkte könnten neben der Verwendung als Biokraftstoff auch in der Lebensmittelproduktion Anwendung finden.

### 3.4.2.2 „Guided Biotics“ (SDN-3)

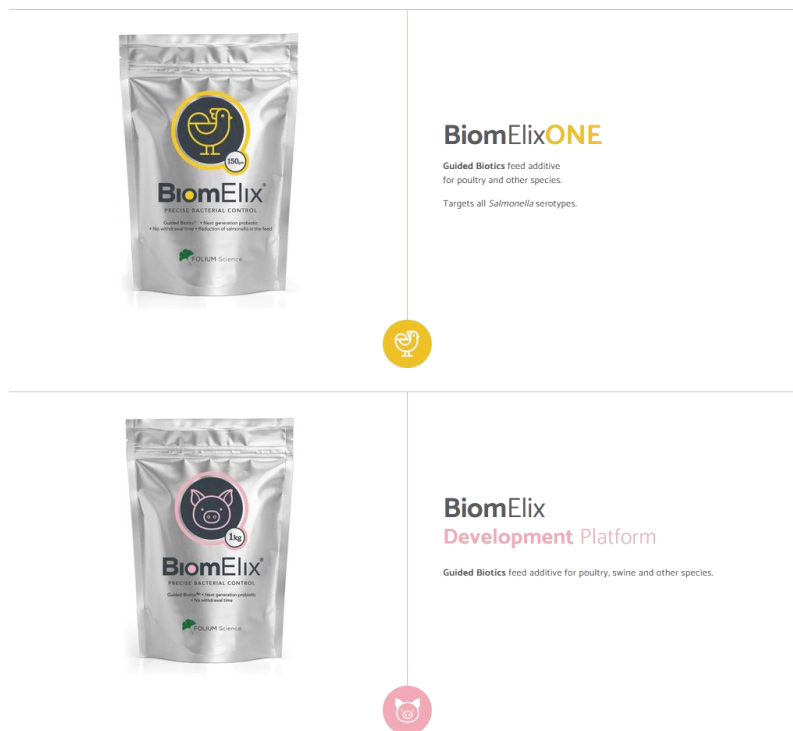
Die britische Firma Folium Science Ltd. hat einen Futtermittelzusatz („Guided Biotics“) entwickelt, der speziell Krankheitserreger im Tier bekämpfen soll. Das erste Produkt ist für die Anwendung in der Hühnerzucht bestimmt und zielt auf die Bekämpfung von Salmonellen. In diesem Futtermittelzusatz sind ungefährliche *E. coli*-

---

<sup>27</sup> <https://www.sciencealert.com/gene-editing-algae-doubles-biofuel-output-potential> (abgerufen: 07.01.2022)



Bakterien vorhanden, die das CRISPR/Cas-System und spezielle Genomsequenzen von Salmonellen enthalten. Diese Sequenzen lenken das CRISPR/Cas-System spezifisch an DNA von Salmonellen im Tier, die dann geschnitten und die Salmonellen dadurch inaktiviert werden. Laut Hersteller führt die Nutzung dieses Produktes zu einer reduzierten Anwendung von Antibiotika. Zudem soll „Guided Biotics“ wesentlich spezifischer wirken als Antibiotika, die neben den Salmonellen auch andere Bakterienarten im Tier angreifen.



**Abbildung 10:** Produkte der Firma Folium Science Ltd., präsentiert auf deren Website<sup>28</sup>.

Diese „Guided Biotics“ können den Tieren über das Trinkwasser oder direkt mit dem Futter zugeführt werden. Derzeit gibt es dieses Produkt für Geflügel, jedoch ist bereits ein Produkt für Schweine und andere Spezies in der Entwicklungsphase (Abbildung 10). In der EU ist für den Verkauf derartiger Produkte, die GVO enthalten, eine Genehmigung zum Inverkehrbringen erforderlich.

### 3.4.2.3 Pflanzenassoziierte Mikroorganismen

Pflanzen benötigen für das Wachstum Stickstoff, den sie aber nicht direkt aus der Luft aufnehmen können. Stattdessen müssen sie Stickstoff in anderer chemischer

<sup>28</sup> <https://foliumscience.com/products> (abgerufen: 07.01.2022)



Form aus dem Boden aufnehmen, weswegen Stickstoff in der Landwirtschaft meist in Form von Gülle oder Kunstdünger zugeführt wird. Um die Stickstoffversorgung der Pflanzen zu verbessern und die Anwendung von Kunstdünger zu reduzieren, arbeitet die Firma Pivot Bio an Bakterien, die den Stickstoff aus der Luft in für Pflanzen nutzbares Ammonium effizient umbauen und den Pflanzen zur Verfügung stellen. Hierfür wurden verschiedene Gene aus diversen Bakterien identifiziert, die ebenfalls an Pflanzen wachsen, und diese Genvarianten unter Verwendung der CRISPR/Cas-Technologie in ein Bakterium eingebracht bzw. bestehende Genvarianten verändert. Es wurden folglich keine fremden Gen-Abschnitte sondern lediglich bakterielle Genvarianten eingefügt. Dadurch konnten ganze Stoffwechselwege im pflanzenassoziierten Bakterium angepasst werden, um das industriell genutzte chemische Haber-Bosch-Verfahren zur Herstellung von Ammoniak aus Stickstoff und Wasserstoff in diesen Mikroorganismen nachzuahmen [29]. Das Ausbringen dieser modifizierten Mikroorganismen soll potentiell den gesamten Bedarf an synthetischem Stickstoff für die wichtigsten Nutzpflanzen ersetzen, wodurch nach Angaben der Hersteller die CO<sub>2</sub>-Produktion bei der industriellen Ammonium-Produktion nahezu vollständig reduziert werden kann, die Nitratauswaschung in Böden vermindert wird und für Landwirte niedrigere Kosten und geringerer logistischer Aufwand entstehen<sup>29</sup>.

### **3.5 EUginus - Die europäische GVO-Datenbank**

EUginus (Die Abkürzung steht für englisch: European GMO Initiative for a unified database system) ist eine Initiative des BVL und des Wageningen Food Safety Research (WFSR) Instituts. Das Ziel von EUginus ist es, Behörden und Verbraucher mit detaillierten Informationen bzgl. des Vorkommens, des Nachweises und der Identifikation genetisch veränderter Organismen (GVO) europa- und weltweit zu unterstützen. Da die Europäische Union Organismen, die mit den „neuen genomischen Techniken (NGT)“ entwickelt wurden, als GVO klassifiziert, listet die EUginus-Datenbank auch Informationen über kommerzialisierte sowie gerade veröffentlichte genomeditierte (GE) Organismen mit marktrelevanten Eigenschaften (*Abbildung 11*).

---

<sup>29</sup> <https://blog.g2vp.com/replacing-synthetic-nitrogen-why-we-invested-in-pivot-bio-256f1937aa91>

GMO	UID	Species	Traits	Companies	Developers	Tradenames	EU authorisation	Relevance
GE-Ting		Oryza sativa (rice)	Bacterial resistance		Iowa State University (ISU - Ames, USA)		✗	100%
GE-J2 Tomato		Solanum lycopersicum (tomato)	Improved fruit abscission		University of Liège, University of Paris-Saclay (Paris, France)		✗	98%
GE-WRKY19 Rapeseed		Brassica napus (canola, oilseed rape, rapeseed)	Sclerotinia sclerotiorum resistance		Yangzhou University (YZU - Yangzhou, China)		✗	84%
GE-Cyb1.5.R		Oryza sativa (rice)	ALS/AHAS inhibitor tolerance		Iowa State University (ISU - Ames, USA)		✗	84%
GE-Low PPO Potato		Solanum tuberosum (potato)	Reduced black spot bruising	J.R. Simplot	J.R. Simplot		✗	84%
GE-COIL Potato		Solanum tuberosum (potato)	Salinity tolerance, Potato virus Y resistance		Moscow State University, Deka Gene Technologies Ltd		✗	84%
GE-Sweet Rice		Oryza sativa (rice)	Xanthomonas oryzae pv. oryzae (Xoo) resistance		University of Missouri (UM, USA)		✗	84%
GE-FAE1 Pennycress		Thlaspi arvense (field pennycress)	Altered fatty acids and oils		Illinois State University (ISU - Normal, USA)		✗	84%
GE-LOB1 Orange		Citrus sinensis (sweet orange)	Xanthomonas citri subsp. citri (Xcc) resistance	Soil Culture Solutions	University of Florida (UF - Gainesville, USA)		✗	84%
GE-Qsd1 Wheat		Triticum aestivum (wheat)	Altered seed dormancy		Okayama University (Okayama, Japan)		✗	84%
GE-PT4 Rice		Oryza sativa (rice)	Reduced arsenate uptake		Huazhong Agricultural University (HUAU - Wuhan, China)		✗	84%
GE-PPQ Potato		Solanum tuberosum (potato)	Alteration in growth development or product quality	Calyxt	Calyxt		✗	84%
			Reduced browning, Increased ascorbate (vitamin C)		Chinese Academy of Sciences		✗	84%

**Abbildung 11:** Ausschnitt aus der EUGenius-Datenbank<sup>30</sup>, die neben Informationen zu klassischen GVO auch Informationen zu genomeditierten Organismen enthält.

Oftmals basieren die Informationen auf Informationen aus Veröffentlichungen und Patentschriften. Die darin enthaltenen Sequenzinformationen entsprechen nicht zwangsläufig den tatsächlichen Sequenzen in den Organismen, die dann kommerziell vertrieben werden. Um diese theoretischen Informationen mit der realen Situation abzugleichen, sind entsprechende Referenzmaterialien notwendig, die den Überwachungsbehörden in der EU jedoch i. d. R. nicht zur Verfügung stehen.

<sup>30</sup> <https://www.euginius.eu/euginius/pages/home.jsf>

## Literatur

1. **P. CHHALLIYIL, H. ILVES, S. A. KAZAKOV, S. J. HOWARD, B. H. JOHNSTON AND J. FAGAN** (2020) - *A real-time quantitative PCR method specific for detection and quantification of the first commercialized genome-edited plant.* Foods, 9; 9: 1245.
2. **W. HAUN, A. COFFMAN, B. M. CLASEN, Z. L. DEMOREST, A. LOWY, E. RAY, A. RETTERATH, T. STODDARD, A. JUILLERAT AND F. CEDRONE** (2014) - *Improved soybean oil quality by targeted mutagenesis of the fatty acid desaturase 2 gene family.* Plant biotechnology journal, 12; 7: 934.
3. **R. A. EDDEN, D. CROCETTI, H. ZHU, D. L. GILBERT AND S. H. MOSTOFKY** (2012) - *Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder.* Archives of general psychiatry, 69; 7: 750.
4. **R. H. GERNER AND T. A. HARE** (1981) - *CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenia, mania, and anorexia nervosa.* The American journal of psychiatry.
5. **M. SHIMADA, T. HASEGAWA, C. NISHIMURA, H. KAN, T. KANNO, T. NAKAMURA AND T. MATSUBAYASHI** (2009) - *Anti-hypertensive effect of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)-rich *Chlorella* on high-normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study.* Clinical and experimental hypertension, 31; 4: 342.
6. **J.-I. BYUN, Y. Y. SHIN, S.-E. CHUNG AND W. C. SHIN** (2018) - *Safety and efficacy of gamma-aminobutyric acid from fermented rice germ in patients with insomnia symptoms: a randomized, double-blind trial.* Journal of Clinical Neurology, 14; 3: 291.
7. **T. KANEHIRA, Y. NAKAMURA, K. NAKAMURA, K. HORIE, N. HORIE, K. FURUGORI, Y. SAUCHI AND H. YOKOGOSHI** (2011) - *Relieving occupational fatigue by consumption of a beverage containing  $\gamma$ -amino butyric acid.* Journal of nutritional science and vitaminology, 57; 1: 9.
8. **J. LEE, S. NONAKA, M. TAKAYAMA AND H. EZURA** (2018) - *Utilization of a genome-edited tomato (*Solanum lycopersicum*) with high gamma aminobutyric acid content in hybrid breeding.* Journal of agricultural and food chemistry, 66; 4: 963.
9. **S. NONAKA, C. ARAI, M. TAKAYAMA, C. MATSUKURA AND H. EZURA** (2017) - *Efficient increase of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) content in tomato fruits by targeted mutagenesis.* Scientific reports, 7; 1: 1.
10. **EUMOFA** (2020) - *Der EU-Fischmarkt - Ausgabe 2020.* Luxemburg: Amt für Veröffentlichungen der Europäischen Union, 2020, doi: 10.2771/41999.
11. **K. KISHIMOTO, Y. WASHIO, Y. YOSHIURA, A. TOYODA, T. UENO, H. FUKUYAMA, K. KATO AND M. KINOSHITA** (2018) - *Production of a breed of red sea bream *Pagrus major* with an increase of skeletal muscle mass and reduced body length by genome editing with CRISPR/Cas9.* Aquaculture, 495: 415.
12. **D. F. CARLSON, C. A. LANCTO, B. ZANG, E.-S. KIM, M. WALTON, D. OLDESCHULTE, C. SEABURY, T. S. SONSTEGARD AND S. C. FAHRENKRUG** (2016) - *Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines.* Nature Biotechnology, 34: 479.
13. **F. SCHUSTER, P. ALDAG, A. FRENZEL, K.-G. HADELER, A. LUCAS-HAHN, H. NIEMANN AND B. PETERSEN** (2020) - *CRISPR/Cas12a mediated knock-in of the Polled Celtic variant to produce a polled genotype in dairy cattle.* Scientific reports, 10; 1: 1.
14. **I. V. PERISSE, Z. FAN, G. N. SINGINA, K. L. WHITE AND I. A. POLEJAEVA** (2021) - *Improvements in gene editing technology boost its applications in livestock.* Frontiers in genetics: 1713.
15. **C. BURKARD, T. OPRIESSNIG, A. J. MILEHAM, T. STADEJEK, T. AIT-ALI, S. G. LILICO, C. B. A. WHITELAW AND A. L. ARCHIBALD** (2018) - *Pigs lacking the scavenger receptor cysteine-rich domain 5 of CD163 are resistant to PRRSV-1 infection.* Journal of virology: JVI. 00415.
16. **K. M. WHITWORTH, R. R. R. ROWLAND, C. L. EWEN, B. R. TRIBLE, M. A. KERRIGAN, A. G. CINO-OZUNA, M. S. SAMUEL, J. E. LIGHTNER, D. G. MCLAREN, A. J. MILEHAM, K. D. WELLS AND R. S. PRATHER** (2015) - *Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus.* Nature Biotechnology, 34: 20.
17. **A. KWARTENG, S. T. AHUNO AND G. KWAKYE-NUAKO** (2017) - *The therapeutic landscape of HIV-1 via genome editing.* AIDS research and therapy, 14; 1: 1.
18. **S. ZHEN AND X. LI** (2017) - *Oncogenic human papillomavirus: application of CRISPR/Cas9 therapeutic strategies for cervical cancer.* Cellular Physiology and Biochemistry, 44; 6: 2455.

19. **R. KAMINSKI, Y. CHEN, T. FISCHER, E. TEDALDI, A. NAPOLI, Y. ZHANG, J. KARN, W. HU AND K. KHALILI** (2016) - *Elimination of HIV-1 genomes from human T-lymphoid cells by CRISPR/Cas9 gene editing*. Scientific reports, 6; 1: 1.
20. **F. K. EKMAN, D. S. OJALA, M. M. ADIL, P. A. LOPEZ, D. V. SCHAFFER AND T. GAJ** (2019) - *CRISPR-Cas9-mediated genome editing increases lifespan and improves motor deficits in a Huntington's disease mouse model*. Molecular Therapy-Nucleic Acids, 17: 829.
21. **H. FRANGOUL, D. ALTSHULER, M. D. CAPPELLINI, Y.-S. CHEN, J. DOMM, B. K. EUSTACE, J. FOELL, J. DE LA FUENTE, S. GRUPP AND R. HANDGRETINGER** (2021) - *CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and  $\beta$ -thalassemia*. New England Journal of Medicine, 384; 3: 252.
22. **M. XU** (2020) - *CCR5- $\Delta$ 32 biology, gene editing, and warnings for the future of CRISPR-Cas9 as a human and humane gene editing tool*. Cell & bioscience, 10; 1: 1.
23. **W. DING, Y. ZHANG AND S. SHI** (2020) - *Development and application of CRISPR/Cas in microbial biotechnology*. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 8: 711.
24. **R. YAO, D. LIU, X. JIA, Y. ZHENG, W. LIU AND Y. XIAO** (2018) - *CRISPR-Cas9/Cas12a biotechnology and application in bacteria*. Synthetic and Systems Biotechnology, 3; 3: 135.
25. **R. SONG, Q. ZHAI, L. SUN, E. HUANG, Y. ZHANG, Y. ZHU, Q. GUO, Y. TIAN, B. ZHAO AND H. LU** (2019) - *CRISPR/Cas9 genome editing technology in filamentous fungi: progress and perspective*. Applied microbiology and biotechnology, 103; 17: 6919.
26. **G. KUMAR, A. SHEKH, S. JAKHU, Y. SHARMA, R. KAPOOR AND T. R. SHARMA** (2020) - *Bioengineering of microalgae: recent advances, perspectives, and regulatory challenges for industrial application*. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology: 914.
27. **G. LIU, Q. LIN, S. JIN AND C. GAO** (2021) - *The CRISPR-Cas toolbox and gene editing technologies*. Molecular Cell.
28. **M. C. POSEWITZ** (2017) - *Algal oil productivity gets a fat bonus*. Nature biotechnology, 35; 7: 636.
29. **S. E. BLOCH, R. CLARK, S. S. GOTTLIEB, L. K. WOOD, N. SHAH, S.-M. MAK, J. G. LORIGAN, J. JOHNSON, A. G. DAVIS-RICHARDSON AND L. WILLIAMS** (2020) - *Biological nitrogen fixation in maize: optimizing nitrogenase expression in a root-associated diazotroph*. Journal of experimental botany, 71; 15: 4591

## Abkürzungen

A	DNA-Base <b>A</b> denin, bildet mit Thymin (T) Basenpaare
ASP	<b>A</b> frikanische <b>S</b> chweine <b>p</b> est
BVL	<b>B</b> undesamt für <b>V</b> erbraucherschutz und <b>L</b> ebensmittelsicherheit
C	DNA-Base <b>C</b> ytosin, bildet mit Guanin (G) Basenpaare
Cas	Nuklease des CRISPR/Cas-Systems; <b>CRISPR-assoziert</b>
CRISPR/Cas	Wichtigste Genomeditierungstechnik (SDN), RNA-gelenkt; <b>Clustered regularly interspaced short palindromic repeats</b> (bestimmte wiederkehrende DNA-Sequenzen im Genom von Bakterien)/ <b>CRISPR-assoziert</b>
DNA	Erbgutträger Desoxyribonukleinsäure; <b>deoxyribonucleic acid</b>
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit; <b>European Food Safety Authority</b>
EPÜ	<b>E</b> uropäisches <b>P</b> atent <b>ü</b> bereinkommen
EPÜ-AO	<b>A</b> usführungs <b>o</b> rdnung zum <b>E</b> uropäisches <b>P</b> atent <b>ü</b> bereinkommen
EuGH	<b>E</b> uropäischer <b>G</b> erichtshof
G	DNA-Base <b>G</b> uanin, bildet mit Cytosin (C) Basenpaare
GenTG	<b>G</b> entechnik <b>g</b> esetz
GVO	<b>G</b> entechnisch <b>v</b> eränderter <b>O</b> rganismus
HIV	<b>H</b> umaner <b>I</b> mmundefizienz <b>v</b> irus
ISAAA	<b>I</b> nternational <b>S</b> ervice for the <b>A</b> cquisition of <b>A</b> gri-Biotech <b>A</b> pplications
JRC	Gemeins. Forschungsstelle der EU-Kommission, <b>J</b> oint <b>R</b> esearch <b>C</b> entre
KMU	<b>K</b> leine und <b>M</b> ittlere <b>U</b> nternehmen
LCA	Lebersche kongenitale Amaurose, <b>l</b> eber's <b>c</b> ongenital <b>a</b> maurosis
LMO	' <b>L</b> iving <b>M</b> odified <b>O</b> rganism' nach dem Cartagena-Protokoll
mRNA	Boten RNA zur Proteinherstellung; <b>m</b> essenger <b>r</b> ibonucleic <b>a</b> cid
NGT	<b>N</b> eue <b>G</b> enomische <b>T</b> echniken
ODM	Genomeditierungstechnik mit Nutzung der oligonukleotid-gelenkten Mutagenese; <b>o</b> ligonucleotide <b>d</b> irected <b>m</b> utagenesis
PatG	Deutsches <b>P</b> atent <b>g</b> esetz
PRRS-Virus	Schweine-Virus; <b>p</b> orcine <b>r</b> eproductive and <b>r</b> espiratory <b>s</b> yndrome <b>v</b> irus
RNA	Einsträngige Ribonukleinsäure-Kopie eines DNA-Abschnitts, <b>r</b> ibonucleic <b>a</b> cid
SDN	Genomeditierungstechniken mit Nutzung sequenzspezifischer Nukleasen, <b>s</b> ite- <b>d</b> irected <b>n</b> ucleases
T	DNA-Base <b>T</b> hymine, bildet mit Adenin (A) Basenpaare
TALEN	Protein-gelenkte SDN-Technik, transkriptionsaktivatorartige Effektronuklease; <b>t</b> ranscription <b>a</b> ctivator- <b>l</b> ike <b>e</b> ffector <b>n</b> uclease
ZFN	Protein-gelenkte SDN-Technik, <b>Z</b> inkfinger <b>n</b> ukleasen