

Bericht zum Beschluss des Bayerischen
Landtags vom 21.06.2017 (Drs. 17/17322) über
neue Verfahren in der Gentechnologie

Bericht über neue Verfahren in der Gentechnologie

**Beschluss des Bayerischen Landtags
vom 21.06.2017 (Drs. 17/17322)**

Inhalt

1.	Einführung	4
2.	Neue molekularbiologische Verfahren der Genomeditierung – insbesondere CRISPR/Cas	5
2.1	Sequenzspezifische Nukleasen	5
2.1.1	RNA-gelenkte sequenzspezifische Nuklease CRISPR/Cas	5
2.1.2	Protein-gelenkte sequenzspezifische Nukleasen	7
2.1.3	Nutzung sequenzspezifischer Nukleasen zur Genomeditierung	7
2.2	Oligonukleotid-gelenkte Mutagenese	10
2.3	Gene Drive	10
2.4	Base Editing (Basen-Editierung)	11
2.5	Transiente Modifikation der Genexpression	12
3.	Genomeditierung bei Pflanzen	13
4.	Genomeditierung bei Nutztieren	14
5.	Genomeditierung in der Medizin	15
5.1.	Gentherapie humaner Erkrankungen	16
5.2.	Eingriffe in die Keimbahn, ethische Fragen	18
6.	Genomeditierung bei industriell genutzten Mikroorganismen	18
7.	Genomeditierung im Einsatz gegen die „Antibiotikakrise“	19
8.	Patentrechtliche Situation	19
9.	Mögliche Risiken für Umwelt und Verbraucher	23
9.1	Anwendung der neuen Techniken in der Pflanzenzüchtung	23
9.2	Anwendung des Gene Drive	25
9.3	Mögliche Auswirkungen auf den Verbraucherschutz – Kennzeichnung und Wahlfreiheit des Verbrauchers	26
10.	Rechtliche Situation	27
11.	Positionen verschiedener Institutionen bzw. Interessensverbände	30
12.	Nachweisbarkeit und Nachverfolgbarkeit	36
	Abkürzungen	37
	Anhang	38

1. Einführung

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 immer paarweise aneinander binden (sogenannte Basenpaare, A-T bzw. G-C). 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 der Doppelstrang stellenweise voneinander getrennt und eine einzelsträngige Kopie dieses Abschnitts mit einem leicht anderen Aufbau, eine sogenannte Ribonukleinsäure (RNA), erstellt. Diese sogenannte Boten-RNA (mRNA) kann dann in einem zweiten Schritt in ein Protein umgeschrieben werden. Dabei bestimmt die Folge von drei Basen bei allen Lebewesen den gleichen Eiweißbaustein (Aminosäure).

Neuere molekularbiologische Verfahren zur zielgenauen Veränderung des Erbguts von Organismen werden unter dem Begriff „Gen-Chirurgie“ auch „Genome Editing“ oder Genomeditierung zusammengefasst.

Die höhere Präzision der wichtigsten Genomeditierungstechnik CRISPR/Cas, der geringere Aufwand an Ressourcen (Finanzen und Arbeitszeit) sowie die einfachere Handhabung werden diese Technologie sehr schnell weltweit verbreiten. Die Potenziale werden als groß bewertet, sind derzeit noch nicht abschließend erforscht und noch nicht annähernd vollständig zu überblicken. Bayerische Forscher sollten in die Lage versetzt werden, diese Technologie zu nutzen, um in unterschiedlichen Anwendungsbereichen eigene Daten zu erheben und Expertisen zu vertiefen. Die Forschung darf auf diesem Gebiet auch im Hinblick auf die verfassungsmäßig garantierte Forschungsfreiheit nicht grundsätzlich eingeschränkt werden.

Gleichwohl ist eine ergebnisoffene Debatte zu den durch „Genome Editing“ neueröffneten Möglichkeiten und Risiken für Umwelt und Gesundheit sowie zu einer Risikobewertung des Verfahrens und der damit hergestellten Produkte notwendig. Um sich dem Thema über diesen Bericht hinaus weiter anzunähern, könnten vom Landtag verschiedene Experten gehört werden.

2. Neue molekularbiologische Verfahren der Genomeditierung – insbesondere CRISPR/Cas

Bisherige Verfahren erlauben oft nur ungerichtete Veränderungen des Erbguts (Genom), die in der Natur so nicht zu finden sind. Bei Verfahren wie der Genkanone, der Übertragung mittels eines Bakteriums oder mittels Viren erfolgt der Einbau der artfremden DNA in der Regel an einer zufälligen Stelle im Erbgut des Empfängers. Sie werden zur Herstellung gentechnisch veränderter Organismen (GVO) verwendet, die im Gentechnikgesetz (GenTG) geregelt sind.

Die neuen molekularbiologischen Verfahren zur zielgenauen Veränderung des Genoms können grundlegend in zwei Bereiche unterteilt werden:

- Sequenzspezifische Nukleasen
(engl.: site-directed nucleases [SDN])
- Oligonukleotid-gelenkten Mutagenese
(engl.: Oligonucleotide directed mutagenesis [ODM])

2.1 Sequenzspezifische Nukleasen

SDN, die sequenzspezifisch zu einem Doppelstrangbruch im Genom führen, haben der Genomeditierung zum Durchbruch verholfen. SDN werden generell in Protein-gelenkte und RNA-gelenkte Nukleasen unterteilt.

2.1.1 RNA-gelenkte sequenzspezifische Nuklease CRISPR/Cas

In den letzten Jahren hat vor allem ein RNA-gelenktes Verfahren große Bedeutung erlangt, das CRISPR/Cas-System. Bei CRISPR/Cas handelt es sich um eine molekularbiologische Methode, die es erlaubt hocheffizient DNA an genau zuvor bestimmten Stellen zu schneiden. Je nach Anwendung können in der Folge Gene abgeschaltet, deren Nukleinsäuresequenz verändert oder auch fremde DNA eingefügt werden.

Ursprünglich handelt es sich hierbei um einen Teil des natürlichen Immunsystems von Bakterien gegen bakterienbefallende Viren (sogenannte Bakteriophagen). Durch Viren eingeschleuste DNA wird erkannt und durch anschließendes Schneiden unschädlich gemacht, so dass es nicht zu einer Infektion des Bakteriums kommt.

CRISPR steht für „clustered regularly interspaced short palindromic repeats“ und be-

schreibt bestimmte Bereiche im Genom von Bakterien, in denen sich wiederkehrende DNA-Sequenzen anhäufen. Die CRISPR-Sequenzen befinden sich stets in der Nähe von Cas-(CRISPR-assoziierten-) Genen. Die Cas-Gene kodieren dabei insbesondere für „DNA-Scheren“, sogenannte Nukleasen, die mit Hilfe kurzer, spezifischer RNA-Moleküle an bestimmte DNA-Sequenzen im Genom der Bakteriophagen gelenkt werden. Das CRISPR/Cas-System besteht somit aus der Nuklease Cas, welche die DNA schneidet und einem RNA-Molekül, welches für die Erkennung und Bindung der Zielsequenz in der DNA benötigt wird. Nach Bindung des Komplexes aus RNA und Cas an die DNA wird diese durch Cas nahe der Bindungsstelle an beiden Strängen geschnitten.

Durch künstliche Veränderung der beteiligten Proteine und RNA-Moleküle wurde das System so angepasst, dass es auch in bzw. zur Veränderung von Zellen höherentwickelter Lebewesen verwendet werden kann. Das CRISPR/Cas9-System des Bakteriums *Streptococcus pyogenes* wurde dazu so umprogrammiert, dass es nahezu jede beliebige DNA-Sequenz schneiden kann. Ein kurzes RNA-Stück, welches komplementär zu der zu schneidenden DNA-Sequenz ist, lenkt die Cas9-Nuklease an die gewünschte Zielsequenz im Genom der zu verändernden Zelle. Diese setzt dort einen gezielten Schnitt und erzeugt dadurch einen Doppelstrangbruch.

In der Praxis zeichnet sich das CRISPR/Cas-System somit durch einige Besonderheiten gegenüber den bisher verwendeten Methoden der Gentechnik aus: das an der Sequenzerkennung und DNA-Bindung beteiligte RNA-Molekül kann im Labor künstlich hergestellt und dessen Sequenz so gewählt werden, dass der Schnitt durch den DNA-Doppelstrang an einer genau zuvor bestimmten Stelle erfolgt. Dadurch unterscheidet sich das CRISPR/Cas-System von gentechnischen Methoden, bei denen ein DNA-Strangbruch je nach Methode an einer mehr oder weniger zufälligen Stelle erzeugt wird. Durch die vorherige Festlegung der Zielsequenz in der DNA kann ein bestimmtes Gen wunschgemäß verändert werden, ohne dass eine Vielzahl von unbeabsichtigten Nebeneffekten entsteht und man aus der Vielzahl der zufällig entstehenden Mutanten die gewünschten erst durch aufwendige Methoden herausselektieren muss. Dadurch ist diese molekularbiologische Methode kostengünstiger als gentechnische Verfahren und hocheffektiv. Durch Zugabe unterschiedlicher RNA-Moleküle ist es auch möglich, mehrere Zielsequenzen parallel zu bearbeiten.

Zusammenfassend ist anzumerken, dass das CRISPR/Cas-System präziser, einfa-

cher, schneller und deutlich kostengünstiger ist, als Genomeditierungsverfahren, die auf Protein-gelenkten Nukleasen (siehe Kapitel 2.1.2) basieren. Durch die hohe Flexibilität und Präzision ist das CRISPR/Cas-System mittlerweile das am häufigsten angewandte System zur Genomeditierung.

2.1.2 Protein-gelenkte sequenzspezifische Nukleasen

Beispiele für Protein-gelenkte SDN sind Zinkfingernukleasen (ZFN) oder transkriptionsaktivatorartige Effektor-nukleasen (engl.: transcription activator-like effector nucleases; TALEN). In beiden Fällen handelt es sich um künstlich hergestellte Fusionsproteine, die eine sequenzspezifische DNA-Bindedomäne und eine DNA-Schneidedomäne besitzen. Sowohl ZFN als auch TALEN bestehen dabei aus zwei unterschiedlichen Untereinheiten, welche nur in Kombination aktiv sind. Protein-gelenkte Nukleasen sind sehr aufwändig und teuer in der Herstellung.

2.1.3 Nutzung sequenzspezifischer Nukleasen zur Genomeditierung

Allen für die Genomeditierung eingesetzten SDN ist gemein, dass sie die DNA der Zelle an einer bestimmten Stelle schneiden, um das Genom dort gezielt zu verändern. Sie werden daher auch oft als „Designer-Nukleasen“ bezeichnet.

SDN können auf vielfältige Art in das Genom der zu verändernden Zellen eingebracht werden:

- auf DNA-Ebene (ggf. unter Verwendung von viralen Vektoren bzw. Plasmidvektoren oder bei Pflanzen auch mit Hilfe von Bakterien oder Genkanonen)
- auf Ebene der mRNA
- auf Protein-Ebene

Die Anwesenheit des SDN-Systems in der Zelle ist für eine erfolgreiche Genomeditierung i. d. R. nur für eine begrenzte Zeit erforderlich. Die das SDN-System bereitstellenden Nukleinsäuren, die innerhalb der Zelle zu den funktionellen Komponenten des Systems umgeschrieben werden, werden meist ebenfalls nur zeitlich begrenzt in die zu verändernde Zelle eingebracht. Die SDN bereitstellende DNA ist in der final genomeditierten Zelle i. d. R. nicht mehr nachweisbar. Genomeditierte Zellen, in denen sich noch DNA-Elemente der ggf. verwendeten Vektoren oder der SDN nach-

weisen lassen, werden i. d. R. als gentechnisch veränderte Organismen eingestuft. Bei der Verwendung von RNA oder Proteinen zum Einbringen der SDN in die Zelle ist ein Nachweis derselben in den final genomeditierten Zellen i. d. R. nicht möglich.

Die „DNA-Scheren“ schneiden jedoch nicht immer nur an der gewünschten Zielsequenz („On-Target“), sondern zum Teil auch unerwünscht in anderen DNA-Bereichen fernab der Zielsequenz („Off-Target“). Die Optimierung der gewünschten „On-Target-Effekte“ sowie die Reduzierung der unerwünschten „Off-Target-Effekte“ sind Gegenstand der Grundlagenforschung zur Verbesserung der jeweiligen SDN.

Ein durch SDN erzeugter Doppelstrangbruch kann im Wesentlichen dazu benutzt werden, um entweder durch fehlerhafte Reparatur das betroffene Gen auszuschalten (SDN1), durch gezielten Austausch einzelner DNA-Bausteine das betroffene Gen zu verändern (SDN2) oder durch Einfügen künstlicher DNA-Stücke völlig neue Gene in die Zelle einzuschleusen (SDN3). Bei der Anwendung der SDN lassen sich somit drei Varianten beschreiben:

SDN1-Technik:

Bei der SDN1-Technik wird nur die SDN in die zu verändernde Zelle eingebracht und führt dort zum Einfügen eines Doppelstrangbruchs. Dieser kann dann von der zelleigenen DNA-Reparaturmaschinerie repariert werden („non-homologous end joining“, NHEJ). Dabei können an der Zielsequenz zufällige Mutationen entstehen, die i. d. R. ein bis wenige DNA-Basenpaare betreffen oder es können wenige DNA-Basenpaare zusätzlich eingebaut oder entfernt werden. Die SDN1-Technik führt i. d. R. zum Abschalten eines Gens („knock-out“) oder zu dessen zufälliger Veränderung. Das gezielte Verändern von Genen und das Einfügen von fremder DNA in das Genom von Zellen sind mit Hilfe der SDN1-Technik nicht möglich. Eine schematische Übersicht der SDN1-Technik ist in der Abbildung im Anhang dargestellt.

Fazit: die SDN1-Technik führt an der Zielsequenz zum Einfügen zufälliger Mutationen, die ein bis wenige DNA-Basenpaare betreffen.

SDN2-Technik:

Bei der SDN2-Technik wird neben der SDN auch noch ein einzel- oder doppelsträngiges DNA-Molekül in die zu verändernde Zelle eingebracht. Die eingebrachte DNA

kann mehrere tausend Basenpaare umfassen und ist homolog, d. h. in der DNA-Sequenz übereinstimmend, zu den Flanken des eingeführten Doppelstrangbruchs. Die eingebrachte DNA unterscheidet sich an der Stelle des Doppelstrangbruchs lediglich durch ein bis wenige DNA-Basenpaare von der ursprünglichen DNA-Sequenz. Bei der Reparatur des Doppelstrangbruchs durch die zelleigene DNA-Reparaturmaschinerie mittels „homologer Rekombination“ (HR) wird mit Hilfe der eingeführten homologen DNA die gewünschte, ein bis wenige DNA-Basenpaare betreffende Veränderung gezielt im Genom der Zelle verankert.

Mit dieser SDN2-Technik kann man Gene gezielt abschalten, aktivieren oder verändern. Ein Anwendungsgebiet der SDN2-Technik ist die gezielte Reparatur „defekter“ Gene, z. B. im Bereich der Gentherapie. Das Einfügen von fremder DNA in das Genom von Zellen ist mit Hilfe der SDN2-Technik nicht möglich. Die Reparatur defekter Gene mittels eingebrachtem, homologem DNA-Molekül und HR läuft im Regelfall mit geringerer Effizienz ab, als die Erzeugung von zusätzlich eingebauten oder entfernten DNA-Basenpaaren als Nebenprodukt der NHEJ-Reparatur, die bei der SDN1-Technik genutzt wird. Dies schränkt die Anwendung der SDN2-Technik in der Gentherapie teilweise ein. Eine schematische Übersicht der SDN2-Technik ist in der Abbildung im Anhang dargestellt.

Fazit: die SDN2-Technik führt an der Zielsequenz zum Einfügen vorab definierter genetischer Veränderungen, die ein bis wenige DNA-Basenpaare betreffen.

SDN3-Technik:

Bei der SDN3-Technik wird neben der SDN ein fremdes doppelsträngiges DNA-Molekül in die zu verändernde Zelle eingebracht. Dieses DNA-Molekül kann mehrere tausend Basenpaare umfassen und ist von Abschnitten flankiert, die homolog zu der DNA um die Zielsequenz des eingeführten Doppelstrangbruchs sind. Bei der Reparatur des Doppelstrangbruchs durch die zelleigene DNA-Reparaturmaschinerie mittels HR wird die fremde DNA gezielt an dieser Stelle des Zellgenoms verankert. Mit der SDN3-Technik werden somit fremde DNA-Bereiche in das Genom von Zellen eingefügt. Integriert diese DNA wie beabsichtigt im Zellgenom, dann ist der resultierende Organismus ein GVO. Eine schematische Übersicht der SDN3-Technik ist in der Abbildung im Anhang dargestellt.

Fazit: die SDN3-Technik führt an der Zielsequenz zum Einfügen von fremder DNA, die mehrere tausend Basenpaare umfassen kann.

2.2 Oligonukleotid-gelenkte Mutagenese

Bei der ODM werden kurze, synthetisch hergestellte, einzelsträngige Nukleinsäure-Stücke, sogenannte Oligonukleotide, mit einer Länge von ca. 20 bis 100 Nukleotiden in die zu verändernde Zelle eingebracht. Diese Oligonukleotide passen zu der zu verändernden, spezifischen DNA-Sequenz im Genom der Zelle. Dort dienen sie als Vorlage für das gezielte Einfügen von Veränderungen, welche nur ein bis wenige DNA-Basenpaare betreffen, sogenannte Mutationen. Die zellulären Mechanismen, die zu den Mutationen führen sind nicht völlig verstanden; es wird davon ausgegangen, dass DNA-Reparaturenzyme eine wichtige Rolle spielen. Mit der ODM kann man Gene gezielt abschalten, aktivieren oder verändern. Das Einfügen von fremder DNA, z. B. aus einem artfremden Organismus in das Genom von Zellen ist mit Hilfe der ODM nicht möglich.

Fazit: Die ODM-Technik führt an der Zielsequenz zum Einfügen gezielter Mutationen, die ein bis wenige DNA-Basenpaare betreffen.

2.3 Gene Drive

Eine spezielle Anwendung der SDN-Technik ist die Konstruktion eines sogenannten Gene Drive Systems. Das Besondere an einem Gene Drive („Gen-Antrieb“) ist, dass das SDN-System selbst in das Genom der Zielzelle integriert wird. Alle funktionellen Elemente des SDN-Systems liegen, neben eventuellen weiteren fremden Genen, auf dem DNA-Molekül, welches in das Genom der Zielzelle eingebracht wird. Das zu integrierende DNA-Molekül ist somit stets fremd. Es kann mehrere tausend Basenpaare umfassen und ist von Abschnitten flankiert, die homolog zu der DNA um die Zielsequenz des durch die SDN eingeführten Doppelstrangbruchs sind. Der Einbau des transgenen DNA-Moleküls in das Genom der Zielzelle erfolgt mit Hilfe der zelleigenen DNA-Reparaturmaschinerie (homologe Rekombination). Bei Organismen mit mehreren Chromosomensätzen bewirkt der Gene Drive das gezielte und parallele Einbauen des SDN-kodierenden DNA-Moleküls in alle SDN-Zielsequenzen der entsprechenden Chromosomen, d. h. in alle Kopien dieser Zielsequenz. Im Falle von

Keimbahnzellen, deren Information weitervererbt wird, bewirkt der Gene Drive eine überproportionale Vererbung des SDN-kodierenden DNA-Moleküls, ggf. mit fremden Genen, an alle Nachkommen. Die Regeln der Mendelschen Vererbungslehre, nach denen ein Gen nur in 50 % der Fälle an die Nachkommen weitergegeben wird, werden ausgehebelt. Dies führt dazu, dass sich ein Gene Drive in einer Population sehr schnell ausbreitet. Der resultierende Organismus ist Träger einer gentechnischen Veränderung und somit ein GVO.

Derzeit wird die Anwendung von Gene Drive zur Bekämpfung der Malaria diskutiert. Dies könnte z. B. durch die Reduzierung des Malaria-Überträgers erfolgen, indem der Gene Drive in Fruchtbarkeitsgene der Anopheles Mücken springt und diese abschaltet. Ein weiterer Ansatzpunkt für die Bekämpfung der Malaria mit Hilfe von Gene Drive ist die Herstellung von Anopheles Mücken, die unempfindlich für den Malaria-Erreger *Plasmodium falciparum* sind. Bei diesen Forschungsansätzen trägt der Gene Drive zusätzliche Fremdgene, die z. B. die Vermehrung von *Plasmodium falciparum* in der Anopheles Mücke hemmen. Im Labor wurden bereits Resistenzbildungen von Mücken gegenüber Gene Drive Systemen beobachtet. Eine schematische Übersicht der Gene Drive-Technik ist in der Abbildung im Anhang dargestellt.

Fazit: Die Gene Drive-Technik führt an der Zielsequenz zum Einfügen von fremder DNA, die mehrere tausend Basenpaare umfassen können. Die fremde DNA enthält dabei die Gene bzw. funktionellen Elementen der SDN sowie ggf. noch weitere Fremdgene. Der Gene Drive integriert dabei stets gezielt in alle Kopien eines Gens, d. h. sowohl in die vom Vater als auch in die von der Mutter erhaltenen Kopien, und hebt dadurch in Keimbahnzellen die Regeln der Mendelschen Vererbung aus, da er an alle Nachkommen weitervererbt wird.

2.4 Base Editing (Basen-Editierung)

Durch Kopplung des Enzyms „Cytidindesaminase“ an ein inaktiviertes Cas9-Enzym, das noch in der Lage ist eine DNA-Zielsequenz zu binden, aber nicht mehr zu zerschneiden, ist es gelungen, das CRISPR/Cas9-System zu einem Werkzeug für das gezielte Verändern einzelner Basen umzubauen. Die an das inaktivierte Cas9-Enzym gekoppelte Cytidindesaminase verursacht dabei den chemischen Umbau einer Cytidin- (C-) in eine Uracil- (U-) Base an der Zielsequenz. Aus dem zueinander passen-

den C-G Basenpaar wird somit ein nicht zueinander passendes U-G Basenpaar. Eine weitere an das inaktivierte Cas9-Enzym angehängte Enzymdomäne, der sogenannte „Uracil Glycosylase Inhibitor“, verhindert dabei, dass die Basenveränderung (C → U) durch das zelleigene Reparatursystem wieder korrigiert wird. Bei der nächsten Zellteilung wird gegenüber dem U ein Adenin (A) eingebaut, so dass ein T-A Basenpaar entsteht. So entstehen Zellen, bei denen das ursprüngliche C-G Basenpaar gegen ein T-A Basenpaar ausgetauscht ist. Der Vorteil des Base Editing-Ansatzes ist, dass er ohne potentiell destabilisierende Schnitte im Erbgut der zu verändernden Zelle auskommt und das Resultat daher noch besser vorhersagbar ist (Abbildung 1).

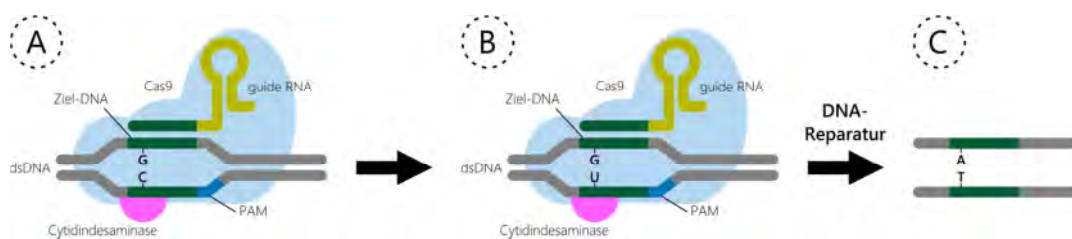


Abbildung 1: Kopplung des Enzyms „Cytidinesaminase“ an ein Nuklease-inaktives CRISPR-Cas9-System (A) verursacht den chemischen Umbau einer C- in eine U-Base an der Zielsequenz (B). Bei der nächsten Zellteilung wird dann gegenüber dem U ein A eingebaut, so dass schließlich ein T-A Basenpaar entsteht (C).

2.5 Transiente Modifikation der Genexpression

Über das CRISPR/Cas9-System lassen sich nicht nur Modifikationen der DNA durchführen, sondern auch vorübergehend das Ablesen der genetischen Information zur Produktion von Proteinen beeinflussen. Dabei werden Regulatoren der Genexpression an ein inaktiviertes Cas9-Enzym gekoppelt. Aktivatoren erlauben dabei ein verstärktes Ablesen der genetischen Information, Repressoren unterdrücken das Ablesen. Welches Gen dabei betroffen ist, lässt sich durch die Sequenzspezifität des CRISPR/Cas9-Systems vorab definieren. Da die Nukleaseaktivität des Cas9-Enzyms in diesem Fall inaktiviert ist, findet keine stabile Veränderung der DNA statt. Mittlerweile ist es auch möglich, Regulatoren direkt an das RNA-Molekül zu koppeln, so dass Cas für die Anwendung nicht mehr zwingend erforderlich ist (Abbildung 2).

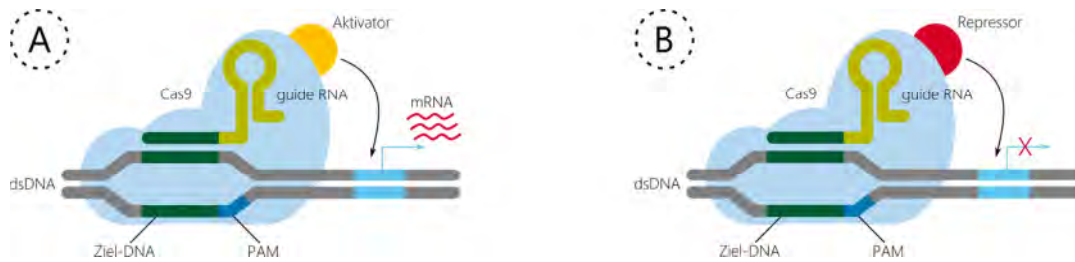


Abbildung 2: Fusion eines Nuklease-inaktiven CRISPR/Cas9-Systems mit Regulatoren der Genexpression ermöglicht eine sequenzspezifische Interaktion mit der chromosomalen DNA. Aktivatoren (A) verstärken das Ablesen eines Genabschnitts und führen dadurch zu einer zeitweise verstärkten mRNA-Produktion, während Repressoren (B) das Ablesen eines Genabschnitts für eine bestimmte Zeit verhindern.

3. Genomeditierung bei Pflanzen

Die Entwicklung genomeditierter Nutzpflanzen ist Gegenstand intensiver Forschung bei Pflanzenzüchtungsunternehmen und an Universitäten. Im Nachfolgenden sind einige Beispiele genomeditierter Nutzpflanzen genannt, die mit Hilfe der ODM- oder SDN1-Technik hergestellt wurden.

Das bekannteste Beispiel einer genomeditierten Nutzpflanze ist vermutlich der mit Hilfe der ODM-Technik hergestellte herbizidtolerante Raps der Firma Cibus. Die Firma Dow AgroSciences entwickelt derzeit eine Mais-Linie mit veränderten Inhaltsstoffen (hier: reduzierte Phytinsäureproduktion). Die Firma Celectis Plant Sciences arbeitet an zwei mit Hilfe der SDN1-Technik hergestellten Soja-Linien mit veränderten Inhaltsstoffen (hier: erhöhte Ölsäureproduktion). Ebenfalls mit Hilfe der SDN1-Technik wird an der Iowa State University (USA) an einer Krankheitsresistenz (hier: Bakterienbrand) im Reis geforscht. Und auch Weizen ist Gegenstand intensiver Forschung, z. B. bei der Firma Calyxt, die mit Hilfe der SDN1-Technik eine krankheitsresistente Weizenlinie (hier: Mehltau) entwickelt.

Neben diesen Beispielen, finden sich in der wissenschaftlichen Literatur auch Informationen über Kartoffeln mit veränderten Inhaltsstoffen (z. B. vermindertem Gehalt an reduzierenden Zuckern) Tomaten mit verlangsamten Fruchtreifungseigenschaften oder auch Gerste mit veränderten Inhaltsstoffen (hier: reduzierte Phytinsäureproduktion). Kürzlich wurde berichtet, dass eine Veränderung des Genoms eines tetraploiden Ölraps gelungen wäre, was zu erheblichen Ertragssteigerungen führen könnte.

Auch die Anpassung von Pflanzen an den Klimawandel und die teilweise schwierigen regionalen Klima- und Bodenbedingungen sind im Fokus der Forschung. Die neuen Techniken werden dabei genutzt, um einzelne Nukleotide auszutauschen und damit Eigenschaften von Pflanzen zu verändern. Beim Reis kann zum Beispiel durch einen einzigen Nukleotidaustausch ein steileres Wurzelwachstum erzeugt werden, was die Wasseraufnahme erhöht. Auch die bessere Stickstoffverwertung kann durch einen einzelnen Nukleotidaustausch im Reis erreicht werden. Im Gegensatz zu den bisherigen gentechnologischen und konventionellen Verfahren, lassen sich Erkenntnisse bei der Verwendung der neuen Techniken an einer Pflanzenspezies meist recht einfach auf andere Spezies übertragen. Dies kann zu schnelleren Ergebnissen im Bereich der Pflanzenforschung führen.

Die neuen Techniken, insbesondere CRISPR/Cas, sind zielsicher, preiswert und einfach in der Anwendung. Für kleine und mittelständische Züchter böten diese neuen Methoden deshalb eine interessante Erweiterung der bestehenden Züchtungswerkzeuge, die nicht mehr nur ausschließlich den Großunternehmen vorbehalten sind. Ihre Anwendung in mittelständischen Betrieben oder in bäuerlichen Zuchtorganisationen wird jedoch schwierig, weil diese häufig nicht über die biotechnologischen Kenntnisse verfügen, z. B. an welcher Stelle im Genom hinsichtlich des Züchtungsziels Veränderungen vorgenommen werden müssen.

Ob neue Züchtungstechniken in bäuerlichen und genossenschaftlichen Strukturen genutzt werden könnten, wenn bestimmte Anwendungen nicht unter das Gentechnikrecht fielen, kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Fallen alle Anwendungen der neuen Techniken unter das Gentechnikrecht, erscheint eine Nutzung in bäuerlichen und genossenschaftlichen Strukturen aber unwahrscheinlich.

Nach unserem Kenntnisstand findet derzeit keine kommerzielle Nutzung genomeditierter Nutzpflanzen in der EU statt.

4. Genomeditierung bei Nutztieren

Auch im Bereich der Züchtung von Nutztieren wird intensiv am Einsatz neuer Genomeditierungsverfahren geforscht. In der wissenschaftlichen Literatur sind z. B. hornlose Rinder beschrieben, die auf diesen Techniken basieren. Hornlose Rinder sind allerdings auch aus klassischer Züchtung bekannt. Weitere Beispiele sind Schafe

und Schweine mit vermehrter Muskelfleischbildung, Ziegen mit einer Unempfindlichkeit gegen die Prionenerkrankung oder aber auch Schweine mit einer Unempfindlichkeit gegenüber einer Infektion mit dem PRRS-Virus (engl.: Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus). Ziele der Anwendung der neuen Techniken bei Nutztieren sind Einblicke in die generelle Funktionsweise einzelner Gene, Erzeugung von Tiermodellen für die Forschung und Verbesserungen im Bereich Tiergesundheit/Tierwohl. So wurden z. B. Eber ohne Ebergeruch gezüchtet. Eber ohne Ebergeruch müssen nicht mehr kastriert werden.

Im Bereich der Tierzucht werden diese modernen Züchtungsmethoden von den Verbrauchern wahrscheinlich noch kritischer gesehen als im Bereich der Pflanzenzüchtung. Solange der rechtliche Status der neuen Techniken nicht geklärt ist, sollte der Einsatz von neuen Züchtungstechniken in der Nutztierzucht unterbleiben.

Nach unserem Kenntnisstand findet derzeit keine kommerzielle Nutzung genomeditierter Nutztiere in der EU statt.

5. Genomeditierung in der Medizin

Das gesteuerte „Editieren“ ausgewählter Gene kann wissenschaftlich betrachtet unterschiedlichen Zielen dienen. Neben der gesteuerten Veränderung des Erbgutes von Organismen und der Zucht von „optimierten“ Nutzpflanzen und Nutztieren ist auch eine vielfältige Anwendung in der Medizin denkbar.

Im rein pharmazeutischen Umfeld bietet die Technik einen effektiven Weg, Arzneimittel in Wirtsorganismen wie Bakterien oder Zellkulturen herzustellen (z. B. Antikörper, Insuline etc.). Die Vorteile sind hier am ehesten bei der Produktentwicklung und der Herstellung der transgenen Produktions-Zellkulturen zu sehen. Hier können die künstlichen DNA-Konstrukte effektiver in die Wirtsorganismen eingeschleust werden, ein aufwendiger Selektionsprozess kann im Vergleich zu gentechnischen Methoden theoretisch reduziert durchgeführt werden, da bei CRISPR/Cas, wie oben bereits erwähnt, weniger unerwünschte Nebeneffekte entstehen als bei anderen Verfahren. Dazu findet sich jedoch bisher nichts in der publizierten und allgemein zugänglichen wissenschaftlichen Literatur. Ob sich die neue Methode im pharmazeutischen Umfeld gegen die gut charakterisierten und beherrschten bisher angewendeten Verfahren durchsetzen kann und welche Vorteile sie dabei bietet, muss derzeit noch abgewartet

tet werden.

Durch die Abschaltung von Genen mit bisher unbekannter Funktion in Zellkulturen oder Embryonen und der Untersuchung der entstandenen Knock-out-Zellen oder Knock-out-Tiere kann zudem die Funktion dieser Gene erforscht werden. Viele solcher Gene stehen im Verdacht an der Krebsentstehung oder am Ablauf anderer Krankheiten beteiligt zu sein. Vom tieferen Verständnis ihrer Aufgaben erhoffen sich die Wissenschaftler neue Möglichkeiten, in den Ablauf der entsprechenden Krankheiten einzugreifen.

Daneben stellt sich die Wissenschaft vor, durch CRISPR/Cas in Patienten solche Gene gezielt zu eliminieren, deren Beteiligung am Ablauf von Erbkrankheiten oder der Bildung von Tumoren bereits bekannt ist und die betroffenen Patienten durch das „Abschalten“ der krankmachenden Gene zu heilen, etwa die Sichelzellanämie oder die Duchenne Muskeldystrophie.

Eine weitere Hoffnung für Ärzte besteht darin, Viruserkrankungen wie mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder Hepatitis B zu heilen, bei denen virale DNA in menschlichen Zellen persistiert. Wird die Virus-DNA geschnitten, so könnten die persistierenden Viren aus den Zellen entfernt und die Krankheit so möglicherweise geheilt werden.

Anders herum stellt die Einschleusung künstlicher Gene in das Erbgut für die Medizin eine hoffnungsträchtige Möglichkeit dar, krankmachende Gendefekte von Patienten zu beseitigen und so ebenfalls eine Reihe von schwersten Krankheiten zu heilen. Zu nennen wären hier etwa die Bluterkrankheit oder die cystische Fibrose.

Ein weiterer Aspekt im Bereich der Medizin ist die Züchtung von tierischen Organ Spendern (z. B. Schweinen), um den Mangel an verfügbaren Spenderorganen auszugleichen (Xenotransplantation). Ziel der Züchtung ist u. a. die Verminderung des Risikos von Abstoßungsreaktionen der tierischen Organe im Menschen.

5.1. Gentherapie humaner Erkrankungen

In der somatischen Gentherapie humaner Erkrankungen gibt es vielfältige Ansatzpunkte für den Einsatz der modernen Genomeditierungsverfahren. So konnte z. B. in der Grundlagenforschung gezeigt werden, dass es möglich ist, mit Hilfe der SDN-

Technik, defekte Gene zu reparieren. Dadurch könnten sich neue Ansatzpunkte für die Gentherapie genetischer Erkrankungen, wie z. B. der Diabetes mellitus, der Cystischen Fibrose oder der Duchenne Muskeldystrophie ergeben. Auch in der Gentherapie humaner Infektionskrankheiten, z. B. im Bereich der Gentherapie von Infektionen mit HIV, gibt es diverse Einsatzmöglichkeiten der modernen Genomeditierungsverfahren: So konnte gezeigt werden, dass es mit Hilfe der SDN-Technik möglich ist, den zellulären Korezeptor für HIV (CCR5) zu zerstören, was eine Resistenz der Zelle gegenüber der HIV-Infektion zur Folge hatte. Andere Forschungsarbeiten konnten zeigen, dass es mit Hilfe der SDN-Technik möglich ist, das HI-Provirus vollständig aus den infizierten Zellen „herauszuschneiden“, was eine „Heilung“ zur Folge hätte. Im Bereich der Gentherapie von Tumorerkrankungen gibt es Ansatzpunkte für die SDN-Technik, die z. B. darauf abzielen, Tumor-induzierende Gene abzuschalten, Tumor-unterdrückende Gene anzuschalten oder rekombinante tumorspezifische T-Zellen zu entwickeln.

Dabei werden unterschiedliche Ansätze verfolgt. Grundsätzlich können dem Patienten Zellen entnommen, „umprogrammiert“ und wieder verabreicht werden. Dieses Verfahren wird hauptsächlich bei den relativ leicht zugänglichen und teilungsaktiven Zellen des Blutes angewandt. Andererseits sollen auch Zellen in anderen Organen gezielt verändert werden können. Hier steht die Wissenschaft noch überwiegend vor dem großen Problem, die benötigten Proteine und das künstliche Erbgut in die betroffenen Zellen einzuschleusen, ohne auch andere, nicht beabsichtigte Veränderungen in anderen als den zu behandelnden Körperzellen zu verursachen. Hier bietet auch das CRISPR/Cas-System noch nicht die erwünschte Lösung, da auch bei dieser Methode die Proteine, die steuernde RNA und eventuell einzubauende künstliche Gene erst durch den Körper transportiert und in die Zielzellen eingebracht werden müssen. Grundsätzlich stehen die Wissenschaftler hier vor denselben Problemen, wie sie sich bereits in der Vergangenheit bei anderen Ansätzen der „Gentherapie“ herauskristallisiert haben. Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass die Gentherapie im Allgemeinen bzw. Genomeditierungsansätze im Bereich der Gentherapie im Speziellen noch keine Standardtherapien humaner Erkrankungen darstellen und sich vielmehr im Stadium klinischer bzw. präklinischer Forschung befinden.

5.2. Eingriffe in die Keimbahn, ethische Fragen

Beim Einsatz molekularbiologischer Verfahren in der Gentherapie ist eine umfassende ethische Bewertung immer dann angebracht, wenn nicht ausgeschlossen werden kann, dass das veränderte Erbgut auch in die Keimbahn gelangen und von den behandelten Patienten an ihre Nachkommen weiter gegeben werden kann. Hier sind die Folgen oft nur schwer oder gar nicht abschätzbar.

Insbesondere in China, Großbritannien und jüngst in den USA haben Forscher bei menschlichen Embryonen versucht, mit Hilfe von CRISPR/Cas9 Gendefekte zu beheben. In Portland/USA wurde eine Mutation korrigiert, die zur Herzmuskelverdickung führt. Die Embryonen wurden nach wenigen Tagen zerstört. In Deutschland sind solche Versuche verboten.

Das neue Verfahren mit der Gen-Schere CRISPR/Cas9 könnte einerseits Chancen bieten bei der Heilung von zahlreichen genetisch bedingten Krankheiten, beinhaltet andererseits aber auch Risiken und wirft zahlreiche ethische und soziale Fragen auf. Es ist bislang nicht klar, welche Auswirkungen die gezielten Veränderungen der genetischen Informationen in der menschlichen Keimbahn mit sich bringen. Ein weiteres Problem sind die Off-Target-Effekte, bei denen DNA an anderen als der beabsichtigten Stelle zerschnitten wird. Außerdem kann die Technik im Extremfall zur Schaffung von Designer-Babys verwendet werden.

Die weitere Forschung auf dem Gebiet der Genomchirurgie ist daher aufmerksam zu verfolgen und durch einen breiten gesellschaftlichen Diskurs zu begleiten. Ethisch problematisch ist in diesem Zusammenhang einerseits die Möglichkeit zu sehen, auch menschliche Embryonen genetisch zu verändern und so möglicherweise nicht nur krankheitsrelevante Gene, sondern auch andere Eigenschaften wunschgemäß zu beeinflussen.

6. Genomeditierung bei industriell genutzten Mikroorganismen

Seit Jahrzehnten werden Methoden zur genetischen Veränderung von Mikroorganismen für industrielle Verfahren entwickelt und genutzt. Inzwischen wurde der Einsatz von Genomeditierungsverfahren auch bei den biotechnologisch relevanten Bakteriengattungen *Escherichia*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Corynebacterium*

terium und *Lactobacillus* sowie bei den biotechnologisch relevanten Pilzgattungen *Penicillium*, *Saccharomyces* und *Aspergillus* beschrieben. GVO für industrielle Anwendungen in der Biotechnologie (z. B. in Bioraffinerien) werden in geschlossenen Anlagen verwendet und nicht freigesetzt.

7. Genomeditierung im Einsatz gegen die „Antibiotikakrise“

Unter „Antibiotikakrise“ versteht man die weltweite Zunahme von Infektionen mit z. T. multiresistenten Erregern gegen die keine Antibiotika mehr zur Verfügung stehen. Im Kampf gegen die Antibiotikakrise gibt es Ansatzpunkte, die den Einsatz der modernen Genomeditierungsverfahren, z. B. in Kombination mit einer Phagentherapie, beinhalten. So konnte z. B. gezeigt werden, dass es durch Anwendung der SDN-Technik möglich ist, Antibiotikaresistenz-Gene in resistenten Bakterien gezielt zu „zerschneiden“. Dies hat zur Folge, dass die resistenten Bakterien entweder abgetötet werden, wenn das entsprechende Antibiotikaresistenz-Gen auf dem Bakterienchromosom lokalisiert ist, oder aber auch für das entsprechende Antibiotikum wieder empfänglich gemacht werden, wenn das entsprechende Antibiotikaresistenz-Gen auf einem bakteriellen Zusatzchromosom, einem sogenannten Plasmid, lokalisiert ist. Diese Ansätze sollten aber nicht mit Strategien konkurrieren, die darauf zielen, Antibiotika insgesamt weniger und effektiver einzusetzen.

8. 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 klargestellt, 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 Buchst. a EPÜ-AO), für 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 Buchst. b EPÜ-AO), für 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 Buchst. c EPÜ-AO) und für Verfahren zur Veränderung der genetischen Identität

von Tieren, wenn Leiden dieser Tiere ohne wesentlichen medizinischen Nutzen für den Menschen oder das Tier verursacht werden (§ 2 Abs. 2 Nr. 4 PatG; Art. 6 Abs. 2 Buchst. d Biopatent-Richtlinie; Regel 28 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 (Art. 2 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 hat die EU-Kommission zunächst klargestellt, dass der EU-Gesetzgeber beim Erlass der Biopatent-Richtlinie die Absicht hatte, Er-

zeugnisse (Pflanzen/Tiere und Teile von Pflanzen/Tieren) von der Patentierbarkeit auszuschließen, die durch im Wesentlichen biologische Verfahren gewonnen werden. Das Europäische Patentamt hat 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, die zu einer Änderung der Patentierungspraxis beim Europäischen Patentamt führen dürften, sind am 01.07.2017 in Kraft getreten. Die ausgesetzten Fälle werden nach Mitteilung des Europäischen Patentamts wieder aufgenommen und nach Maßgabe der klargestellten Praxis geprüft.

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.

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.

9. Mögliche Risiken für Umwelt und Verbraucher

9.1 Anwendung der neuen Techniken in der Pflanzenzüchtung

Als Basis für die Bewertung von Risiken, die mit der Anwendung der neuen Techniken in der Pflanzenzüchtung einhergehen, kann der Bericht des „Scientific Advice Mechanism“ der EU-Kommission mit dem Titel „New techniques in agricultural biotechnology“ (Explanatory Note 02/2017) herangezogen werden. In diesem Bericht werden die neuen Züchtungstechniken mit den konventionellen Züchtungstechniken und den etablierten Verfahren zur genetischen Veränderung in der Biotechnologie

verglichen. Es wird der Standpunkt vertreten, dass die Risikobewertung der veränderten Organismen einzelfallbezogen zu erfolgen hat und vor allem die neu hinzugekommenen Eigenschaften berücksichtigt werden müssen. Eine generelle Aussage zur Sicherheit der behandelten neuen Züchtungstechniken wird deshalb nicht für sinnvoll gehalten. In Bezug auf Risikobewertung sollte generell der veränderte Organismus im Fokus stehen und nicht die für die Herstellung genutzte Technik. Dies beträfe dann auch Organismen, die über konventionelle Methoden oder klassische gentechnische Verfahren erzeugt wurden. Für Organismen, die mit klassischen gentechnischen Verfahren hergestellt wurden, gibt es bereits Vorgaben zur Durchführung von Risikobewertungen, die als Grundlage für neue Techniken und konventionelle Züchtungsverfahren herangezogen werden können. Welche Auswirkungen die mit neuen Techniken veränderten Pflanzen auf die Umwelt (z. B. auf Nicht-Zielorganismen oder ganze Ökosysteme) haben, kann über entsprechende Untersuchungen im Labor/Gewächshaus oder in Freilandversuchen bestimmt werden. Wichtige Aspekte sind auch das Auskreuzen oder Verbreiten von veränderten Genen auf andere Lebewesen, sowie Resistenzbildungen, oder der Verlust an Biodiversität.

Ein für die Risikobewertung wichtiger Aspekt sind unbeabsichtigte Effekte, die mit der Anwendung einer bestimmten Züchtungstechnik verbunden sein können. Besonders zu nennen ist in diesem Zusammenhang das Auftreten möglicher „Off-Target“-Effekte. Unter „Off-Target“-Effekten versteht man unbeabsichtigte Veränderungen des Genoms (z. B. Mutationen außerhalb der Zielsequenz) oder der Genexpression (z. B. aktivierende oder unterdrückende Einflüsse auf benachbarte Gene). Im Vergleich zu konventionellen Züchtungsmethoden und klassischen gentechnischen Verfahren ist bei den neuen Techniken mit deutlich weniger „Off-Target“-Effekten zu rechnen, da die Veränderungen gelenkt, d. h. sequenzspezifisch, vorgenommen werden. Die Anzahl der unbeabsichtigten Mutationen ist daher vergleichsweise gering, vor allem im Verhältnis zu konventionellen Züchtungsmethoden wie z. B. der Mutationszüchtung. Bei klassischen gentechnischen Verfahren erfolgt die Integration des gewünschten DNA-Fragments an einer zufälligen Stelle im Genom. Hier sind „Off-Target“-Effekte wesentlich wahrscheinlicher als bei den neuen Techniken. Die sequenzspezifischen Nukleasen erlauben eine Integration der Fremd-DNA an einer vorher definierten Stelle im Genom. Dadurch lassen sich Vorhersagen zum Auftreten potentieller „On-Target“- und „Off-Target“-Effekte leichter treffen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Hinblick auf die „Off-Target“-Effekte bei den mit den neuen Techniken veränderten Pflanzen im Vergleich zu mit konventionellen Züchtungsmethoden oder klassischen gentechnischen Verfahren veränderten Pflanzen von einem geringeren Risiko ausgegangen werden kann. Außerdem lassen sich die eingebrachten „Off-Target“-Effekte bei Pflanzen durch Rückkreuzung wieder eliminieren, bevor eine Pflanze auf den Markt gelangt. Zudem müssen „Off-Target“-Effekte nicht zwangsläufig negative Auswirkungen haben. In jedem Fall sind derartige Effekte bei der Risikobewertung sorgfältig zu berücksichtigen.

9.2 Anwendung des Gene Drive

Gegenwärtig wird vor allem die Anwendung von Gene Drive zur Bekämpfung der Malaria diskutiert. Ziel der Anwendung ist die Ausrottung der Mücken, die Malaria übertragen oder eine genetische Veränderung der Mücken, die ihre Fähigkeit zur Übertragung von Malaria eliminiert. Aus den bisherigen Forschungen im Labor ergeben sich Zweifel, ob der Gene Drive in Wildpopulationen funktionieren kann. Bei Laborexperimenten wurde die Entstehung von Resistenzen gegen den Gene Drive beobachtet, weshalb der Gene Drive nach wenigen Generationen zum Stillstand kam.

Sollten die technischen Probleme überwunden werden und der Gene Drive tatsächlich funktionieren, ist u. a. mit folgenden Fragestellungen zu rechnen:

- Der Gene Drive könnte auf verwandte Arten übertragen werden, so dass neben der eigentlichen Zielart auch andere Arten dezimiert werden.
- Es ist möglich, dass nach erfolgreicher Ausrottung des Infektionsüberträgers der Erreger eine andere bislang nicht dominierende Mückenart als Wirt findet.
- Es könnten weitere Mückengene mutieren, wobei unerwünschte Varianten entstehen könnten; ein Auslöser könnten „Off-Target“-Effekte von CRISPR/Cas sein.
- Es ist bekannt, dass sich Parasiten schnell und unvorhersehbar in Wechselwirkung mit ihren Wirten evolutiv verändern können. Der Eingriff kann unerwartete, auch negative Folgen haben.
- Die ökologischen Folgen, die die Eliminierung einer Art aus einem Ökosystem verursacht, sind kaum abschätzbar. Beispielsweise sind Auswirkungen auf die Nahrungskette möglich, so dass auch eine Art, die sich von der eliminierten

Art ernährt, betroffen sein könnte.

Aktuell gibt es keine Anwendungen des Gene Drive im Freiland, jedoch werden Gene Drive Systeme im Labor erprobt. Die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) hat eine Stellungnahme zu gentechnischen Arbeiten mit rekombinanten Gene Drive Systemen im geschlossenen System herausgegeben¹:

Vor allem beim Gene Drive ist die Untersuchung der Auswirkungen einer Freisetzung von großer Bedeutung. Da Gene Drive Systeme derzeit hauptsächlich bei Insekten und Pflanzen Anwendung finden, ist es wichtig zu untersuchen, ob ein Kontakt zu kreuzungskompatiblen Partnern möglich ist. Sofern ein Kontakt mit kreuzungskompatiblen Partnern ausgeschlossen werden kann, kann ein Organismus mit Gene Drive System nach Einschätzung der ZKBS wie ein Organismus behandelt werden, der mit klassischen gentechnischen Verfahren hergestellt wurde. Auch verweist die ZKBS darauf, dass es selbst bei einem Kontakt mit kreuzungskompatiblen Partnern nicht zwingend zu einer Ausbreitung und funktionellen Expression des Gene Drive Systems kommen muss. Außerdem ist eine freie Verpaarung erforderlich, um eine Ausbreitung des Gene Drive Systems zu erhalten. Bei Nutztieren ist dies nicht gegeben, da im Rahmen der Züchtung eine gezielte Verpaarung vorgenommen wird. Folglich ist das Risiko einer Ausbreitung bei domestizierten Populationen laut ZKBS deutlich geringer als bei Wildpopulationen, wie z. B. bei Insekten. Um einem potentiellen Entweichen eines Gene Drive Systems in die Umwelt entgegenzuwirken, stuft die ZKBS die Herstellung und den Umgang mit Gene Drive Systemen vorsorglich in die Sicherheitsstufe 2 ein. Da die gegenwärtige Datenlage es jedoch noch nicht erlaubt, gentechnische Arbeiten mit Gene Drive Systemen als vergleichbar im Sinne des GenTG anzusehen, sind Einzelfallbewertungen durch die ZKBS erforderlich.

9.3 Mögliche Auswirkungen auf den Verbraucherschutz – Kennzeichnung und Wahlfreiheit des Verbrauchers

Viele Verbraucher stehen der Anwendung der neuen Techniken bei Lebensmitteln kritisch gegenüber und wünschen sich deshalb eine Kennzeichnungspflicht bei Lebensmitteln, die mit diesen Techniken produziert wurden. Zurzeit ist umstritten, ob

¹ *Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung von gentechnischen Arbeiten zur Herstellung und Verwendung von höheren Organismen mit rekombinanten Gene-Drive-Systemen (2016); Az. 45310.0111*

alle Produkte, die mit den neuen Techniken hergestellt wurden, in den Anwendungsbereich des geltenden Gentechnikrechts fallen und somit einer Kennzeichnungspflicht unterliegen (siehe Kapitel 10).

10. Rechtliche Situation

Eine wichtige Frage in Zusammenhang mit den neuen Züchtungstechniken ist, ob prozess- oder produktorientiert bewertet wird. D. h. sollen Züchtungsprodukte als gentechnisch veränderte Pflanzen reguliert werden, wenn deren Veränderungen nicht von Veränderungen unterscheidbar sind, die auf natürlichem Wege oder über sogenannte Mutagenese-Verfahren entstehen können? Chemische oder radioaktive Mutagenese-Verfahren, die im Ergebnis zu gleichen Produkten führen können, werden schon lange in der konventionellen Pflanzenzüchtung verwendet und sind vom Gentechnikgesetz ausgenommen.

In der Frage der Regulierung nehmen Umweltverbände (alle Anwendungen als Gentechnik regulieren) und Wirtschaft (bestimmte Anwendungen ausnehmen) unterschiedliche Positionen ein, die sich auf die ein oder andere Weise wissenschaftlich und rechtlich begründen lassen.

Nach unserem Kenntnisstand besteht bei allen Institutionen bzw. Interessengruppen ein Konsens darüber, dass die Anwendung der SDN3-Technik sowie des Gene Drive zu Organismen führt, die Träger einer gentechnischen Veränderung sind und somit GVO darstellen. Beide Techniken führen dabei zum gezielten Einfügen von fremder DNA, die mehrere tausend Basenpaare umfassen kann.

Unterschiede in der rechtlichen Einstufung durch verschiedene Institutionen bzw. Interessenverbände gibt es v. a. bei Organismen, die durch die Anwendung der Techniken ODM, SDN1 und SDN2 erzeugt wurden. Die Anwendung dieser drei Techniken führt i. d. R. zu gezielten Punktmutationen, die nur ein bis wenige DNA-Basenpaare betreffen. Ein wesentlicher Punkt bei der rechtlichen Einstufung ist dabei sicherlich die Einschätzung, ob die besagten Techniken als Methode der „Mutagenese“ anerkannt werden. In diesem Falle würden die resultierenden Organismen gemäß Anhang I B nicht in den Regelungsbereich der Richtlinie 2001/18/EG (Freisetzungsrichtlinie) bzw. die resultierenden Mikroorganismen gemäß Anhang II Teil A nicht in den Regelungsbereich der Richtlinie 2009/41/EG (Systemrichtlinie) fallen.

Einen Überblick über den aktuellen regulatorischen Status der neuen Techniken gibt Abbildung 3. Die Einstufung der Techniken erfolgt aufgrund der Art der Veränderung, wobei die Methode des Einbringens der SDN (auf DNA-Basis, RNA-Basis, Protein-Basis) in die Zelle nicht berücksichtigt wird.

Die Abbildung verdeutlicht den regulatorischen Status der neuen Genomeditierungstechniken SDN1, SDN2, SDN3 sowie des Gene Drive. Bei der regulatorischen Eingruppierung ist das Einbringen der SDN in die Zelle nicht berücksichtigt. Natürliche Mutationen sowie die „klassische“ Mutagenese mit Chemikalien oder Strahlung lösen ungezielte Veränderungen (z. B. Insertionen, Deletionen oder Punktmutationen) im Genom der Zelle aus. Die Anwendung dieser Techniken stellt keine Gentechnik dar und die resultierenden Organismen sind keine GVO. Die Anwendung der SDN3-Technik sowie des Gene Drive führt zu Organismen, die Träger einer gentechnischen Veränderung sind und somit GVO darstellen. Beide Techniken führen dabei zum gezielten Einfügen von fremder DNA, die mehrere tausend Basenpaare umfassen kann. Es ist im Falle der SDN3-Technik jedoch anzumerken, dass, wenn es sich bei der mit Hilfe der SDN3-Technik gezielt in das Genom des Organismus eingefügten „fremden“ DNA um eine DNA derselben Art handelt, ggf. der Sachverhalt der „Selbstklonierung“ (gemäß § 3 Nr. 3c Buchstabe c GenTG) erfüllt ist. Derzeit ungeklärt ist der Status der ODM-, SDN1- und SDN2-Techniken. Mit Hilfe dieser Techniken können gezielte Veränderungen im Genom der Zelle durchgeführt werden.

Im Falle der Anwendung der SDN1-Technik können dabei insbesondere Insertionen und Deletionen hervorgerufen werden und im Falle der ODM- und SDN2-Technik gezielte Punktmutationen. Im Falle der SDN1-Technik wird dabei kein DNA-Molekül als Matrize zugegeben, im Falle der ODM- und SDN2-Techniken erfolgt die Zugabe einer entsprechenden DNA-Reparaturvorlage.

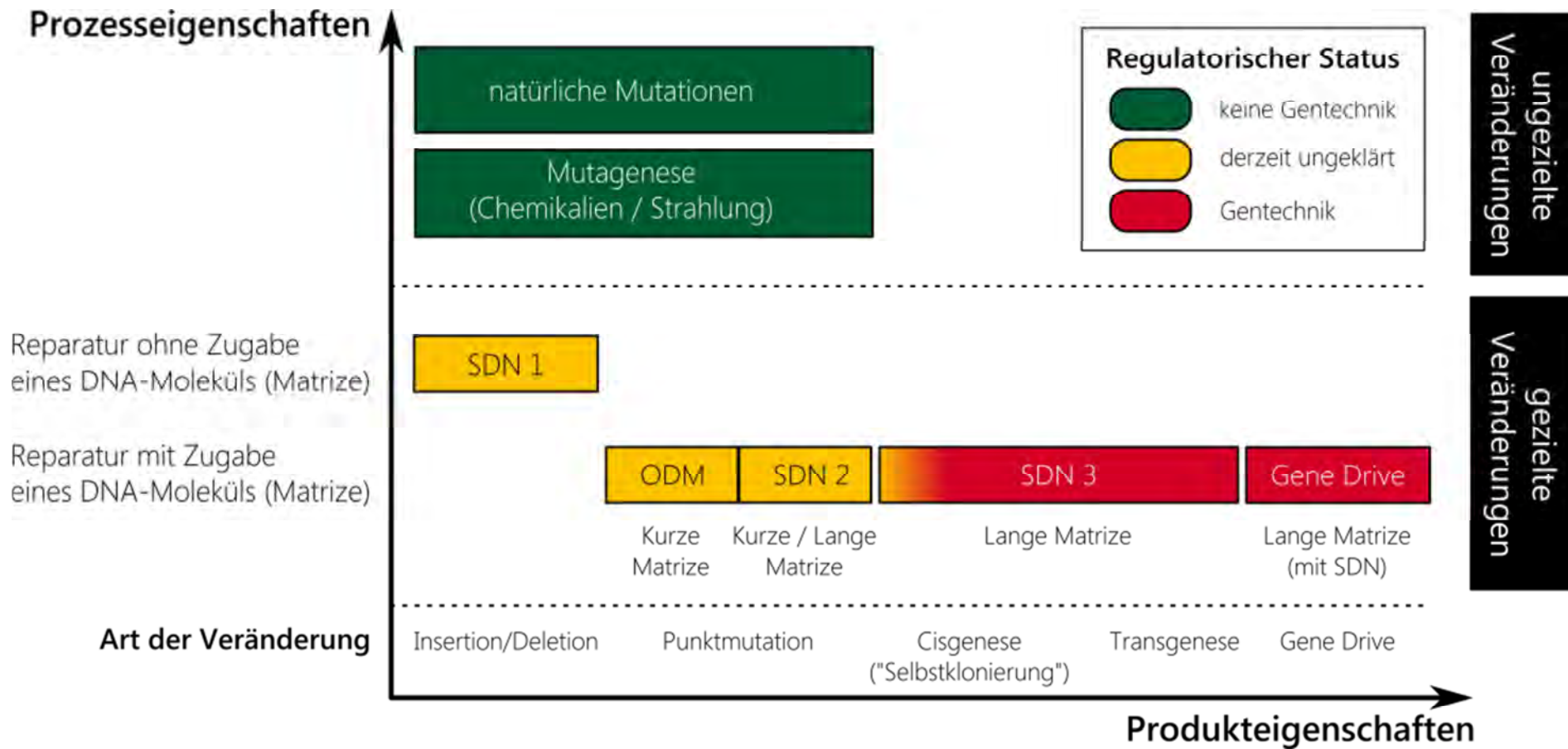


Abbildung 3: Regulatorischer Status der neuen Genomeditierungstechniken SDN1, SDN2, SDN3 sowie des Gene Drive.

Werden mit den neuen molekularbiologischen Techniken gezüchtete Pflanzen als gentechnisch verändert angesehen, ist für ihre Vermarktung eine aufwändige Zulassung notwendig. Zudem hätten sie keine Chance auf dem EU-Markt, da Umweltverbände und ein Großteil der Bevölkerung gentechnisch veränderte Pflanzen ablehnen. In den USA werden Pflanzen, die aus bestimmten Anwendungen der neuen Techniken entstanden sind, nicht reguliert.

11. Positionen verschiedener Institutionen bzw. Interessensverbände

Im Folgenden sind die Positionen verschiedener Institutionen bzw. Interessensverbände kurz skizziert:

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit:

Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit stellt in seiner „Stellungnahme zur gentechnikrechtlichen Einordnung von neuen Pflanzenzüchtungstechniken, insbesondere ODM und CRISPR-Cas9“ vom 28. Februar 2017 auf Seite 16 fest:

„Im Ergebnis gilt daher, dass Pflanzen, die durch ODM- und CRISPR-Cas9²-Techniken hervorgerufene Punktmutationen aufweisen, keine GVO im Sinne der Richtlinie³ sind. (...)“.

Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS):

Die ZKBS stellt in ihrer „Stellungnahme der ZKBS zu neuen Techniken für die Pflanzenzüchtung“ (Az.: 402.45310.0104) vom Juni 2012 fest:

Bewertung der ODM-Technik (Seite 7): „Es handelt sich bei den durch die OGM⁴ - Technik entstandenen Organismen nicht um GVO. (...)“.

Bewertung der ZFN⁵-Technik (Seite 8): Bei einem Organismus, der aus der Anwendung der ZFN⁶ -Technik resultiert „handelt es sich (...) nicht um einen GVO. (...)“.

² Dies entspricht den Techniken SDN1 und SDN2

³ Richtlinie 2001/18/EG (Freisetzungsrichtlinie)

⁴ Dies entspricht der ODM-Technik

⁵ Dies entspricht der SDN-Technik (hier jedoch insbesondere bezogen auf die ZFN-Technologie)

⁶ Dies entspricht der SDN1-Technik (hier jedoch insbesondere bezogen auf die ZFN-Technologie)

Bei einem Organismus, der aus der Anwendung der ZFN⁷-Technik resultiert „handelt es sich (...) nicht um einen GVO. (...)“. Bei einem Organismus, der aus der Anwendung der ZFN⁸-Technik resultiert „handelt es sich (...) um einen GVO. (...)“.

Die ZKBS stellt in ihrer „Allgemeinen Stellungnahme der ZKBS zur Verwendung der Zinkfinger-Nuklease-Technologie 1 (ZFN1)“ (Az.: 6790-10-103) vom Dezember 2011 hinsichtlich des Einbringens von SDN in die Zelle fest:

Einbringen der SDN (bezogen auf die SDN1 (ZFN)-Technik) auf Protein-Ebene (Seite 2): „Wird ein ZFN-Proteinpaar (...) direkt in eine Zelle eingebracht, kann es (...) einen Doppelstrangbruch einfügen. (...). Bei dem beschriebenen Verfahren handelt es sich um eine Mutagenese (...). Mutagenese gilt demnach nicht als Veränderung genetischen Materials. Die ZKBS bewertet den entstehenden Organismus (...) nicht als gentechnisch veränderten Organismus.“

Einbringen der SDN (bezogen auf die SDN1 (ZFN)-Technik) auf (m)RNA-Ebene (Seite 2): „Wird die ZFN als genetische Information in Form einer isolierten, Proteinkodierenden RNA in die Zelle transferiert, wird kein Erbgut in die Zelle eingebracht. (...) Es erfolgt eine Veränderung im Chromosom, die jedoch nicht als Veränderung genetischen Materials (...) gilt. Vielmehr handelt es sich um eine Mutagenese (...). Die ZKBS bewertet den entstehenden Organismus (...) nicht als gentechnisch veränderten Organismus.“

Bundesamt für Naturschutz:

Die Einschätzung des Bundesamts für Naturschutz zur rechtlichen Einstufung neuer Pflanzenzüchtungstechniken, die die ODM- und SDN-Techniken für die genetische Veränderung benutzen, ist in dem Dokument „Legal Analysis of the Directive 2001/18/EC on genome editing technologies“ vom Oktober 2015 zusammengefasst.

Hinsichtlich der ODM- und aller SDN-Techniken wird festgestellt (Seite 49):

„Die mittels neuer Technologien erzeugten Organismen unterfallen dem Anwendungsbereich von Annex I A Teil 1 Nr. 1 der Richtlinie 2001/18/EG.“

⁷ Dies entspricht der SDN2-Technik (hier jedoch insbesondere bezogen auf die ZFN-Technologie)

⁸ Dies entspricht der SDN3-Technik (hier jedoch insbesondere bezogen auf die ZFN-Technologie)

Das Bundesamt für Naturschutz geht also davon aus, dass die Anwendungen der ODM-/ SDN1-/ SDN2- und SDN3-Techniken in den Regelungsbereich der Freisetzungsrichtlinie fallen.

Nichtregierungsorganisationen:

Die Einschätzung verschiedener Nichtregierungsorganisationen (u. a. AbL, BUND, BÖLW, Gen-ethisches Netzwerk, Greenpeace, IG Saatgut, Testbiotech und Zukunftsstiftung Landwirtschaft) zur rechtlichen Einstufung neuer Pflanzenzüchtungstechniken, die die ODM- und CRISPR/Cas9-Techniken für die genetische Veränderung benutzen, ist z. B. in dem Dokument „Legal questions concerning new methods for changing the genetic conditions in plants“ (NGO, 2015) vom September 2015 zusammengefasst.

Hinsichtlich der ODM- und aller SDN-Techniken wird festgestellt (Seite 23): Züchtungstechniken, die Oligonukleotide zur genetischen Modifikation nutzen, genauso wie solche, die CRISPR/Cas-Techniken wiederholt verwenden, sind von der Richtlinie 2001/18/EC abgedeckt.

Die Nichtregierungsorganisationen gehen also davon aus, dass die Anwendungen der ODM-/ SDN1-/ SDN2- und SDN3-Techniken in den Regelungsbereich der Freisetzungsrichtlinie fallen.

Industrieverbände:

Industrieverbände, wie z. B. die Bayerischen Chemieverbände (VBCI) und die Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie (DIB) stellen fest, dass die neuen Technologien der Genomeditierung beachtliche Chancen für die deutsche Wirtschaft, für die Medizin und die Ernährung bieten und von großer Bedeutung für die Biotechnologie sind. Hinsichtlich der Einstufung GVO / Nicht-GVO stellt die DIB im BioTech Brief Nr. 2/2016 folgendes fest:

„Die DIB ist der Ansicht, dass die rechtliche Einordnung aller Methoden im Rahmen des geltenden EU-Gentechnikrechts und der nationalen Umsetzungen erfolgen kann: Organismen fallen unter das Gentechnikrecht, wenn nachweisbar und damit identifizierbar auch genetisches Material von nicht miteinander kreuzbaren Organismen stabil integriert wird. Solche Organismen werden nach den Vorgaben des bestehen-

den Gentechnikrechts behördlich reguliert und genehmigt.

Organismen fallen nicht unter das Gentechnikrecht, wenn das Endprodukt keine artfremde DNA enthält. Diese Produkte sind u. a. durch das Chemikalien-, Arbeitsschutz-, Arzneimittelgesetz oder bei Produktionsanlagen durch das Bundesimmissionsschutzgesetz abgedeckt.“

Wissenschaftsorganisationen:

Die Ansichten der Wissenschaft sind u. a. in der gemeinsamen Stellungnahme der Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften – acatech und der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften (Chancen und Grenzen des Genom Editing) vom September 2015 dargelegt:

„Aufgrund der zunehmend schwindenden Differenzierbarkeit zwischen den durch natürliche Prozesse, konventionelle Züchtungsmethoden und mittels genome editing erzielten genetischen Veränderungen in der Tier- und Pflanzenzüchtung bedarf es der Entwicklung neuer Verfahren für eine produktbasierte Bewertung und Regulation „gentechnisch veränderter“ Organismen sowie der Stärkung und Erhaltung der biologischen Sicherheitsforschung in Deutschland“ (Seite 14).

European Food Safety Authority (EFSA):

Im Hinblick auf die SDN3 (ZFN)-Technik stellt die EFSA in ihrer “Scientific Opinion addressing the safety of plants developed using Zinc Finger Nuclease 3 and other Site-Directed Nucleases with similar function” aus dem Jahre 2012 fest (Seite 1):

Die SDN-3 Technik unterscheidet sich nicht von anderen derzeit gebräuchlichen genetischen Modifizierungstechniken und kann dazu verwendet werden, Transgene einzuführen. Die SDN3 (ZFN)-Technik stellt somit ein Verfahren der genetischen Veränderung von Organismen dar und kann zum Einfügen von Transgenen in Pflanzen und somit zur Herstellung transgener Pflanzen eingesetzt werden.

In dem Mandat M-2015-0183 („Request for EFSA to provide technical assistance with regard to the legal analysis of new plant breeding techniques“) aus dem Jahre 2015 wird u. a. die Meinung der EFSA GMO Unit bzgl. der Frage eingeholt, ob die ODM-, SDN1 (ZFN)- und SDN2 (ZFN)-Techniken als Verfahren der „Mutagenese“ zu betrachten sind. Die Antwort der EFSA ist dabei wie folgt:

Die EFSA GMO-Einheit berücksichtigt, dass die derzeit verfügbare ODM, ZFN-1 und ZFN-2-Technik sowie ähnliche SDN-Techniken Punktmutationen generieren, die mit denen vergleichbar sind, die natürlich oder durch induzierte Mutagenesen entstanden sind und folglich als eine Form der Mutagenese angesehen werden können.

Die ODM-, SDN1 (ZFN)- und SDN2 (ZFN)-Techniken werden somit von der EFSA als Methoden der „Mutagenese“ eingestuft.

New Techniques Working Group (NTWG) der Europäischen Kommission:

Im Oktober 2007 beauftragte die Europäische Kommission (KOM) eine Arbeitsgruppe (New Techniques Working Group, NTWG) eine nicht abschließende Liste der „Neuen Techniken“ dahingehend zu analysieren, ob diese in den Geltungsbereich der Richtlinien 2001/18/EG (Freisetzungsrichtlinie) und 2009/41/EG (Systemrichtlinie) fallen.

Die NTWG übermittelte Ende 2011 ihren Abschlussbericht (Final Report) an die KOM. Die KOM hat allerdings nach unserer Kenntnis bis heute diesen Report weder veröffentlicht, noch mit den Mitgliedsstaaten in den zuständigen Ausschüssen diskutiert. Da der Abschlussbericht jedoch über das Internet verbreitet wurde und da sich zahlreiche jüngere Dokumente auf selbigen beziehen, soll an dieser Stelle kurz darauf eingegangen werden.

Hinsichtlich der ODM-Technik stellte die NTWG fest (Seite 13):

Alle Experten stimmen darin überein, dass die Anwendung von ODM zu Organismen führt, die auch durch andere Formen der Mutagenese erhalten werden können. Daher ist ODM von Anhang IB / Anhang II Teil A abgedeckt. Dies war eine Mehrheitsmeinung.

Hinsichtlich der SDN1 (ZFN) und SDN2 (ZFN)-Technik stellte die NTWG fest (Seite 18):

Alle Experten stimmen darin überein, dass Organismen, die aus der Anwendung von ZFN-1/ZFN-2 resultieren, vergleichbar zu Organismen sind, die auch durch Mutagenesen erhalten werden können, die bereits im Anhang IB oder Anhang II Teil A als Ausnahmen bestimmt sind. Es gibt ein generelles Einverständnis darüber, dass ein durch die Anwendung von ZFN-1/ZFN-2 entstehender Organismus ein GVO ist, er

aber von der Richtlinie ausgeschlossen werden sollte.

Hinsichtlich der SDN3 (ZFN)-Technik stellte die NTWG fest (Seite 20):

Obwohl die ZFN-3-Technik generell von den Richtlinien 2001/18/EC und 2009/41/EC umfasst wird, könnten in einigen Fällen die Kriterien der Selbstklonierung erfüllt sein, wie sie in Anhang II, Teil A der Richtlinie 2009/41/EC beschrieben werden und wenn dies der Fall ist kann sie aus dem Anwendungsbereich der Richtlinie 2009/41/EC fallen.

Eine Mehrheit der Experten der NTWG geht somit davon aus, dass die durch die Anwendung der ODM-/ SDN1 (ZFN)- und SDN2 (ZFN)-Technik resultierenden Organismen gemäß Anhang I B aus dem Regelungsbereich der Richtlinie 2001/18/EG (Freisetzungsrichtlinie) bzw. gemäß Anhang II Teil A aus dem Regelungsbereich der Richtlinie 2009/41/EG (Systemrichtlinie) auszuschließen sind. Es wird weiterhin festgestellt, dass die Anwendung der SDN3 (ZFN)-Technik generell in den Regelungsbereich der Freisetzungs- bzw. Systemrichtlinie fällt. Als mögliche Ausnahme wird das Kriterium der „Selbstklonierung“ gemäß Anhang II Teil A der Richtlinie 2009/41/EG genannt.

Inwieweit die neuen Technologien unter das Gentechnikrecht fallen, muss europaweit entschieden werden.

Die Europäische Kommission hat bisher keine Entscheidung zur Einstufung der neuen Techniken getroffen. Das höchste französische Gericht sprach am 10.03.2016 von ernststen Schwierigkeiten bei der Interpretation des Europäischen Rechts und fragte den Europäischen Gerichtshof u. a., ob die neuen Techniken unter das EU-Gentechnikrecht fallen. Mit einer Antwort des Europäischen Gerichtshofs wird nicht vor 2018 gerechnet.

Wissenschaftlern ist zu empfehlen, Fragen mit den zuständigen Gentechnik-Vollzugsbehörden zu klären. Im Zweifelsfall sollten entsprechende Arbeiten bis zur rechtlichen Klärung vorsorglich in gentechnischen Anlagen durchgeführt werden, die in den meisten dieser Fälle bereits vorhanden sein dürften.

12. Nachweisbarkeit und Nachverfolgbarkeit

Die ODM-, SDN1- und SDN2-Techniken führen i. d. R. nicht zu einer Integration von Fremd-DNA. Die durch diese Techniken erzeugten Veränderungen der DNA-Sequenz können grundsätzlich z. B. durch DNA-Sequenzierung nachgewiesen werden. Hierfür sind für einen Vergleich von veränderten und nicht veränderten Organismen in der Regel Sequenzinformationen zu den betrachteten Organismen notwendig. Werden in einem Organismus mit Hilfe dieser Techniken Veränderungen eingeführt, die nur einzelne oder sehr wenige Bausteine in der Erbinformation betreffen, ist dieser im Nachhinein nicht mehr von einem Organismus zu unterscheiden, der mit konventionellen Mutageneseverfahren erzeugt wurde oder sich auf natürliche Art und Weise verändert hat.

Anders stellt sich die Situation bei der SDN3-Technik und bei Gene Drive dar. Bei diesen Techniken erfolgt eine Integration von Fremd-DNA ins Wirtsgenom. Die Integration der Fremd-DNA durch SDN3 oder bei Gene Drive ermöglicht die Detektion derselben über herkömmliche Verfahren, sofern der Integrationsort und die Sequenz der Insertion bekannt sind. Andernfalls kann auch hier eine DNA-Sequenzierungstechnologie für Gesamtgenome genutzt werden, um die entsprechenden DNA-Sequenzen zu detektieren.

Abkürzungen

A	DNA-Base A denin, bildet mit Thymin (T) Basenpaare
C	DNA-Base C ytosin, bildet mit Guanin (G) Basenpaare
Cas	Nuklease des CRISPR/Cas-Systems; CRISPR-assoziert
CRISPR/Cas	Wichtigste Genomeditierungstechnik (SDN), RNA-gelenkt; Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (bestimmte wiederkehrende DNA-Sequenzen im Genom von Bakterien)/ CRISPR-assoziert
DIB	D eutsche I ndustrievereinigung B iotechnologie
DNA	Erbgutträger Desoxyribonukleinsäure; d eoxyribonucleic a cid
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit; E uropean F ood S afety A uthority
EPÜ	E uropäisches P atentübereinkommen
EPÜ-AO	A usführungsordnung zum E uropäisches P atentübereinkommen
G	DNA-Base G uanin, bildet mit Cytosin (C) Basenpaare
GenTG	G entechnikgesetz
GVO	G entechnisch v eränderter O rganismus
HIV	H umaner I mmundefizienz v irus
HR	DNA-Reparaturmechanismus; h omologe R ekombination
mRNA	Boten RNA zur Proteinherstellung; m essenger r ibonucleic a cid
NHEJ	DNA-Reparaturmechanismus; n on- h omologous e nd j oining
NTWG	N ew T echniques W orking G roup
ODM	Genomeditierungstechnik mit Nutzung der oligonukleotid-gelenkten Mutagenese; o ligonucleotide d irected m utagenesis
PatG	Deutsches P atent g esetz
PRRS-Virus	Schweine-Virus; p orcine r eproductive and r espiratory s ndrome Virus
RNA	Einsträngige Ribonukleinsäure-Kopie eines DNA-Abschnitts, r ibonucleic a cid
SDN	Genomeditierungstechniken mit Nutzung sequenzspezifischer Nukleasen, s ite- d irected n ucleases
T	DNA-Base T hymine, bildet mit Adenin (A) Basenpaare
TALEN	Protein-gelenkte SDN-Technik, transkriptionsaktivatorartige Effektonuklease; t ranscription a ctivator- l ike e ffector n uclease
U	RNA-Base U racil, kann mit Thymin (T) Basenpaare bilden
ZFN	Protein-gelenkte SDN-Technik, Z inkfinger n ukleasen
ZKBS	Z entrale K ommission für die b iologische S icherheit

Anhang

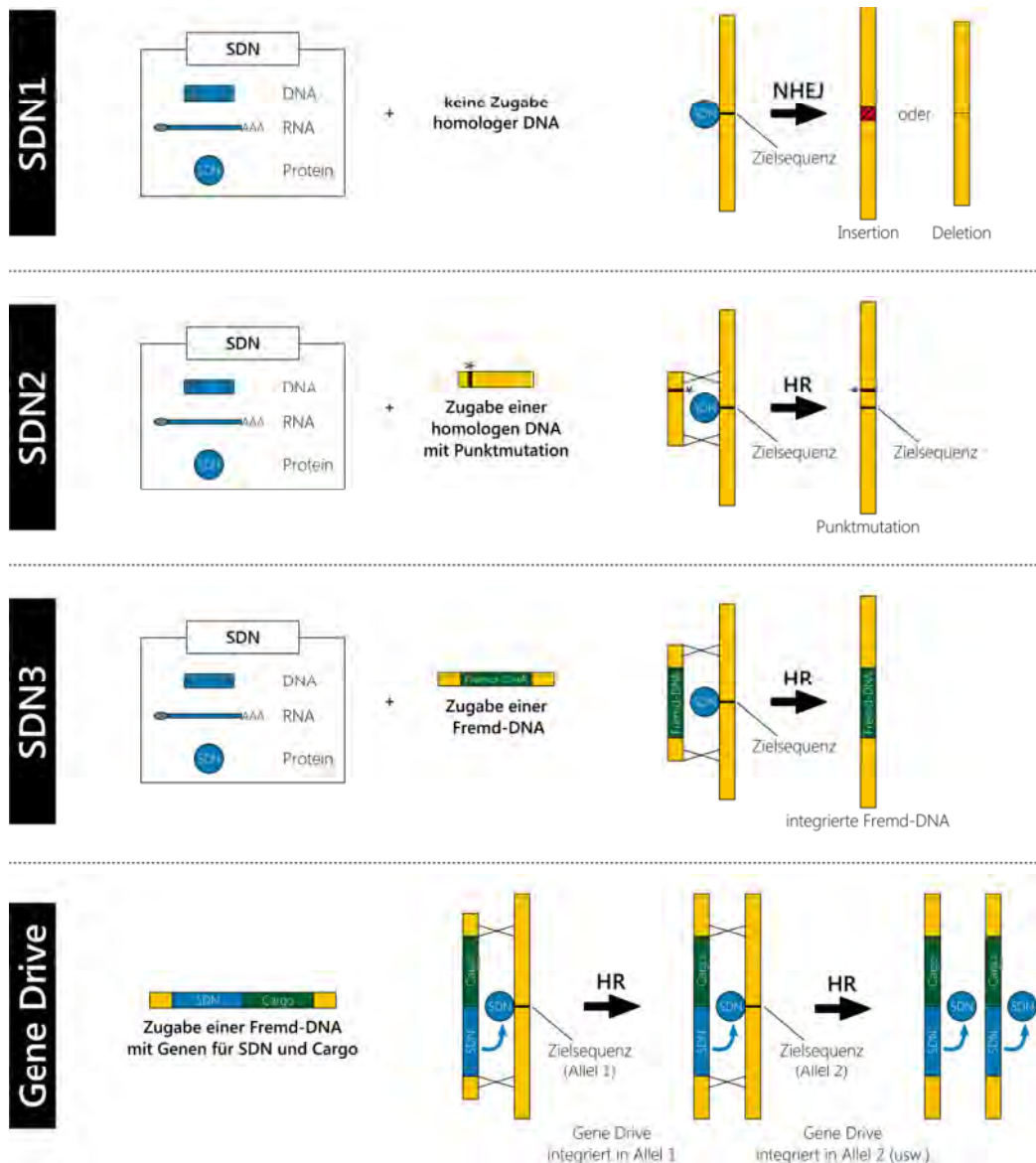


Abbildung: Schematische Darstellung der neuen Genomeditierungstechniken SDN1, SDN2, SDN3 sowie des Gene Drive.

SDN1: Bei der SDN1-Technik wird ausschließlich die sequenzspezifische Nuklease (SDN) in die zu verändernde Zelle eingebracht und führt dort zum Doppelstrangbruch an der Zielsequenz. Dieser kann von der zelleigenen DNA-Reparaturmaschinerie mittels „non-homologous end joining“ (NHEJ) repariert werden. Dabei können an der Zielsequenz zufällige Mutationen entstehen, die i. d. R. ein bis wenige DNA-Basenpaar(e) betreffen. Die SDN1-Technik führt i. d. R. zum Abschalten eines Gens oder zu dessen zufälliger Veränderung. Die SDN kann auf DNA-Ebene, auf RNA-Ebene oder auf Protein-Ebene in die zu verändernde Zelle eingebracht werden.

SDN2: Bei der SDN2-Technik wird neben der SDN auch noch ein DNA-Molekül in die zu verändernde Zelle eingebracht. Die eingebrachte DNA kann mehrere tausend Basenpaare umfassen und ist homolog, d. h. in der DNA-Sequenz übereinstimmend, zu den Flanken des eingeführten Doppelstrangbruchs. Die eingebrachte DNA unterscheidet sich an der Stelle des Doppelstrangbruchs lediglich durch eine gezielte Mutation, die i. d. R. ein bis wenige DNA-Basenpaare betrifft (Punktmutation). Bei der Reparatur des Doppelstrangbruchs durch die zelleigene DNA-Reparaturmaschinerie mittels „homologer Rekombination“ (HR) wird mit Hilfe der eingeführten homologen DNA die gewünschte Punktmutation im Genom der zu verändernden Zelle verankert. Die SDN kann auf DNA-Ebene, auf RNA-Ebene oder auf Protein-Ebene in die zu verändernde Zelle eingebracht werden.

SDN3: Bei der SDN3-Technik wird (wie bei der SDN2-Technik) neben der SDN auch noch ein doppelsträngiges DNA-Molekül in die zu verändernde Zelle eingebracht. Das eingebrachte DNA-Molekül ist dabei fremd. Es kann mehrere tausend Basenpaare umfassen und ist von Abschnitten flankiert, die homolog zu der DNA um die Zielsequenz des eingeführten Doppelstrangbruchs sind. Bei der Reparatur des Doppelstrangbruchs durch die zelleigene DNA-Reparaturmaschinerie mittels HR wird die fremde DNA gezielt im Genom der zu verändernden Zelle verankert. Die SDN kann auf DNA-Ebene, auf RNA-Ebene oder auf Protein-Ebene in die zu verändernde Zelle eingebracht werden.

Gene Drive: Die Besonderheit beim Gene Drive ist, dass die Gene bzw. funktionellen Elemente der SDN auf dem doppelsträngigen DNA-Molekül lokalisiert sind, das in die zu verändernde Zelle eingebracht wird. Das eingebrachte DNA-Molekül ist somit stets fremd. Es kann mehrere tausend Basenpaare umfassen und ist von Abschnitten flankiert, die homolog zu der DNA um die Zielsequenz des durch die SDN eingeführten Doppelstrangbruchs sind. Neben den Genen bzw. funktionellen Elementen der SDN kann es auch noch weitere fremde Gene tragen. Bei der Reparatur des Doppelstrangbruchs durch die zelleigene DNA-Reparaturmaschinerie mittels HR werden die fremde, SDN-kodierende DNA und ggf. die Fremdgene gezielt im Genom der zu verändernden Zelle verankert. Bei Organismen mit mehreren Chromosomensätzen bewirkt der Gene Drive das gezielte und parallele Einbauen des SDN-kodierenden DNA-Moleküls in alle SDN-Zielsequenzen der entsprechenden Chromosomen.