

## DIE NEUEN GENTECHNIKVERFAHREN

**WAS MIT GENTECHNIK HERGESTELLT WIRD,  
BLEIBT EIN GENTECHNISCH VERÄNDERTER ORGANISMUS!**

**Mit dem sogenannten Genome Editing kann das Erbgut von Pflanzen, Tieren und Menschen im Labor gentechnisch verändert werden. Trotzdem sollen Produkte, die daraus entstehen, nicht den Regulierungen des bestehenden Gentechnikgesetzes unterstellt werden. Die SAG setzt sich für eine umfassende und transparente Regelung aller gentechnischen Verfahren ein. Gentechnikorganismen dürfen nicht ohne eingehende Risikoprüfung und klare Kennzeichnung für Anbau und Konsum zugelassen werden.**

Seit einigen Jahren sind verschiedene neue gentechnische Verfahren in der Entwicklung, die sowohl in der Pflanzen- und Tierzucht als auch teilweise in der Humanmedizin zur Anwendung kommen können.

Nachdem man drei Jahrzehnte lang mit ungenauen Schrotschussverfahren gearbeitet hat, – der Ort des Einbaus der neuen Genkonstrukte konnte nicht kontrolliert werden und komplexere gentechnische Veränderungen liessen sich kaum herstellen – glaubt man sich jetzt in der Lage, das Erbgut und die Genregulation zielgerichtet, planvoll und ohne erhebliche Nebenwirkungen manipulieren zu können. Wortschöpfungen wie Genome Editing (übersetzt ungefähr: «gezieltes Umschreiben von Genomen») oder «Präzisionszüchtung» sollen uns glauben machen, in der Gentechnik sei eine neue Ära angebrochen.

Erste Pflanzen, die mit Hilfe neuer gentechnischer Verfahren entwickelt wurden, sind in den USA bereits auf dem Markt. Auch an gentechnisch veränderten Tieren, Pilzen, Bakterien und Viren wird gearbeitet.

In der Schweiz und der EU stehen politische Entscheide an, wie die neuen Gentechnikverfahren geregelt werden sollen. Der europäische Gerichtshof EuGH hat im Juli 2018 entschieden, dass mit neuen Gentechnikverfahren gewonnene Organismen gentechnisch veränderte Organismen (GVO) sind und grundsätzlich der GVO-Richtlinie der EU unterliegen. Die Schweiz muss nun mitziehen und einen entsprechenden Entscheid fällen.

Falls die neuen Verfahren nicht als Gentechnik eingestuft werden, werden diese Pflanzen ohne Regulierung, Risikobewertung und Kennzeichnung auf dem Teller von Schweizer Konsument\*innen landen. Auch an gentechnisch veränderten Tieren wird gearbeitet. Hier gilt ebenfalls: Ohne Regulierung als Gentechnik keine Risikobewertung und keine Kennzeichnung, also Transparenz weder in der Produktion noch beim Einkauf.

## DNA, GEN, GENOM

Die Gesamtheit aller Gene eines Lebewesens wird als Genom bezeichnet. Das menschliche Genom beinhaltet etwa 25'000 verschiedene Gene, die benötigt werden, um alle für die Funktion der Zellen und des Körpers notwendigen Proteine zu synthetisieren. Das Genom wird von der DNA (deoxyribonucleic acid) unserer Chromosomen gebildet, die sich ihrerseits im Zellkern befinden. Die DNA besteht aus einer Abfolge von vier Grundbausteinen, den sogenannten Nukleotiden Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T). Die DNA bildet eine schraubenförmige Doppelhelix, ähnlich einer Strickleiter. Dabei bindet sich Adenin immer mit Thymin und Cytosin immer mit Guanin.

Ein Gen enthält zwei Regionen:

- Die «kodierende» Region: die Sequenz der Nukleotide, welche die Sequenz der Aminosäuren im Protein und damit die Struktur und Funktion bestimmt;
- Die regulatorische Region: Sie bestimmt, in welcher Zelle, zu welchem Zeitpunkt, auf welchen Reiz und in welcher Menge das Protein synthetisiert werden muss.

Um ein Protein zu synthetisieren, wird der kodierende Teil der DNA eines Gens zunächst in Boten-RNA oder Messenger-RNA (mRNA) kopiert. Diese hat nur einen Strang. Sie verlässt den Zellkern. Ribosomen und Transfer-RNAs sammeln sich auf der Boten-RNA, lesen die Sequenz der Nukleotide und verwenden diese Informationen, um die Aminosäuren in der richtigen Reihenfolge zusammenzusetzen und das entsprechende Protein herzustellen.

## METHODEN DER KLASSISCHEN GENTECHNIK

### Transgenese

In den USA wurden vor 20 Jahren die ersten transgenen Pflanzen kommerziell angebaut. Es folgten Kanada und mehrere Länder in Südamerika. Als transgen (trans = jenseits) werden Pflanzen bezeichnet, denen Gene von artfremden Organismen übertragen wurden.

Heute werden in 28 Ländern weltweit gentechnisch veränderte Pflanzen angebaut. Diese transgenen Pflanzen besitzen zum allergrößten Teil zwei Eigenschaften: Entweder sind sie resistent gegen eines oder mehrere Herbizide und/oder sie produzieren einen Giftstoff, der Schadinsekten abtötet. Bei 99 Prozent der kommerziell angebauten GV-Pflanzen handelt es sich um Mais, Raps, Soja oder Baumwolle.

### Cisgenese

Bei cisgenen Pflanzen (cis = diesseits) stammt das eingefügte Gen von derselben Pflanzenart bzw. derselben Gattung. Nur dies unterscheidet die Cisgenese von der herkömmlichen Transgenese.

Eine cisgene Pflanze wird mit den gleichen Transformationstechnologien (Vektoren, Partikelbeschuss) wie in der Gentechnik üblich «im Reagenzglas» (in vitro) hergestellt. Das in vitro mittels DNA-Sequenzen zubereitete Genkonstrukt wird (in der Regel) an einer zufälligen Stelle im Genom eingebaut. Damit bleiben wesentliche Risikofaktoren bestehen.

## DIE NEUEN GENTECHNIKVERFAHREN

Mit den neuen Methoden der Gentechnik hat die Zahl der gentechnischen Veränderungen zugenommen, und das Genom aller Lebewesen kann schneller und kostengünstiger verändert werden: bei Pflanzen, Tieren und Pilzen.

So lassen sich beispielsweise Resistenzen gegen Krankheiten, gegen Insektenbefall oder Unkrautvernichtungsmittel erzeugen. Auch Leistungsmerkmale und die Zusammensetzung von Inhaltsstoffen von Pflanzen können verändert werden. Bei Tieren wird ebenfalls an Resistenzen gegen Krankheiten oder Leistungssteigerungen (bspw. mehr Milch, mehr Fleisch durch höheren Muskelaufbau) geforscht.

Unter dem Oberbegriff der neuen Gentechnikverfahren sind verschiedene Techniken zusammengefasst. In dieser Broschüre werden zwei Hauptkategorien unterschieden:

1. die RNA-Interferenztechnik, die es ermöglicht, die Expression von Genen zu blockieren, ohne das Genom als solches zu verändern.
2. Techniken, die Genome Editing zur Veränderung des Genoms einsetzen.

### Die RNA-Interferenz (RNAi)

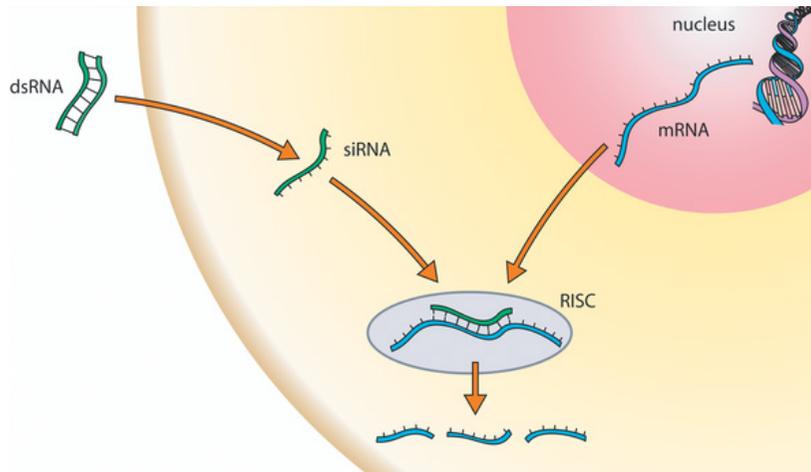
Der zellinterne Prozess der Genstilllegung (RNAi) ist ein wesentlicher Bestandteil des natürlichen Abwehrsystems. Er dient Pflanzen und Tieren dazu, fremde RNA zu erkennen und abzuwehren. RNA ist das Botenmolekül, das die genetische Information an die Ribosomen, die Proteinbiosynthese-Maschinerie der Zelle, liefert. Der RNAi-Prozess wird ausgelöst, wenn eine Zelle doppelsträngige RNA (dsRNA) entdeckt, die normalerweise nicht in den Zellen von Pflanzen und Tieren vorkommt.

Schleust ein Virus sein Erbmateriale in Form von dsRNA in die Wirtszelle ein, versucht die Zelle, die Vervielfältigung des Virus zu verhindern. Dazu schneidet die Zelle die dsRNA in kurze Stücke (siRNA oder miRNA). Diese erkennen und haften sich an entsprechende (komplementäre) Boten-RNA (mRNA), welche für die Übermittlung der genetischen Information des Virus zuständig ist. In der Folge wird die mRNA in Fragmente gespalten und die Proteinproduktion und somit die Genexpression gestoppt.

Dieser Mechanismus kann für technologische Zwecke genutzt werden, indem absichtlich dsRNA in die Zelle eingeschleust wird, die zur Spaltung der mRNA führt, welche die Information für das Gen überliefert, welches man abschalten will. Damit kann die Proteinbiosynthese vorübergehend gestoppt- und das entsprechende Gen stillgelegt werden. In einem lebenden Organismus gibt es theoretisch keine Begrenzung der Anzahl der Gene, deren Expression durch diese Technologie gleichzeitig blockiert werden kann.

Risikant ist diese Technik, da die kurzen RNA-Stücke in den Zielorganismen oftmals nicht nur das Zielgen, sondern ungewollt auch andere Gene ausschalten. Dies geschieht durch eine zufällige Sequenzübereinstimmung. Da diese RNA-Stücke sehr kurz sind (21–23 Nukleotide) finden sich üblicherweise viele komplementäre Basensequenzen im Genom des Zielorganismus. Durch Sequenzübereinstimmung kann es auch zu einer Genstilllegung in Nichtzielorganismen kommen, vorausgesetzt, diese sind den RNAi-Molekülen ausgesetzt und besitzen einen ähnlichen RNAi-Signalweg.

Das Verfahren wird in der Landwirtschaft für verschiedene Anwendungen eingesetzt, z.B. zur Bekämpfung von Viren oder Insektenschädlingen. Einige Anwendungen sind bereits auf dem Markt. Pflanzen können mit RNAi auch



Darstellung des RNA-Interferenzmechanismus (RNAi). Dieser Mechanismus aktiviert in der Zelle einen Prozess, der zum Abbau von spezifischer mRNA führt. Dies führt zur Unterdrückung der Umsetzung einer genetischen Information. Das Gen wird also ausgeschaltet.

so manipuliert werden, dass unerwünschte Pflanzeigenschaften ausgeschaltet werden. Bereits kommerzialisiert sind der sogenannte Arctic Apple und Kartoffeln mit dem Markennamen Innate, die sich beim Aufschneiden nicht mehr braun verfärben. Geforscht wird an vielen weiteren Pflanzen mit veränderter Nährstoffzusammensetzung wie beispielsweise Kaffee ohne Koffein oder allergenfreie Erdnüsse.

In den USA hat die Umweltbehörde EPA im Juni 2017 erstmals die Anwendung von RNAi in Mais genehmigt. Das Maissaatgut enthält dsRNA, welche im Westlichen Maiswurzelbohrer (WCR) ein Gen ausschalten soll. Wenn der Schädling die dsRNA über die Pflanze aufnimmt, soll der RNAi-Prozess ausgelöst und die Larve abgetötet werden. Dieser Mais ist bereits in einigen Ländern für den Anbau zugelassen. Derzeit werden Pestizide auf Basis von RNAi entwickelt. Sie stellen eine neue Klasse von Pestiziden mit unbekannter Wirkung dar und

bedürfen aus diesem Grund einer sorgfältigen Risikobeurteilung.

Bayer arbeitet an der Entwicklung verschiedener RNAi-basierter Pestizide. Am weitesten fortgeschritten sind ein RNAi-basiertes Pestizid gegen den Kartoffelkäfer (Colorado potato beetle – CPB) und eine RNAi-Zuckerlösung zur Bekämpfung von Varroamilben, die Honigbienen befallen. Monsanto arbeitet auch an einem Spray, das Resistenzgene in glyphosat-resistenten Unkräutern ausschaltet und diese so wieder anfällig für Glyphosat macht.

Auch Syngenta arbeitet an der Kommerzialisierung verschiedener RNAi-basierter Pestizide, darunter ebenfalls ein Insektizid gegen den Kartoffelkäfer.

Bei einem grossflächigen Anbau von RNAi-GV-Pflanzen oder dem verbreiteten Einsatz von RNAi-Pestiziden würden grosse Mengen an



Der durch RNA-Interferenz modifizierte Arctic Apple (rechts) wird in den USA bereits vermarktet. Er verfärbt sich nicht braun, wenn er angeschnitten wird. Dies ist besonders nützlich für den Handel in Nordamerika, der vorgeschchnittene Äpfel im Verkauf anbietet.

RNAi-Molekülen in die Umwelt gelangen. Die Überlebensdauer von RNAi-Molekülen in der Umwelt und die daraus folgende Exponierung von Nichtzielorganismen sind grösstenteils unbekannt. Eine Studie von 2012 hat gezeigt, dass pflanzeigene RNAi-Moleküle 5–10 Prozent der RNAi-Moleküle im Menschen ausmachen und diese wahrscheinlich durch den Verzehr der Kulturpflanzen aufgenommen werden.

Die Forschung in diesem Bereich konzentriert sich jedoch nicht nur auf Insektenabwehr, sondern beschäftigt sich auch mit der Entwicklung von Resistenzen gegen Viren.

### Die verschiedenen Verfahren des Genome Editing

Mit dem Begriff Genome Editing (oder Genom-Editierung) werden verschiedene molekularbiologische Verfahren bezeichnet. Gemeinsam ist den verschiedenen technischen Verfahren, dass

eine DNA-Sequenz gezielt modifiziert wird und die künstlich ausgelösten Mutationen Gene inaktivieren oder ihre Funktion verändern können. Im Vergleich dazu wird bei der Transgenese oder der Cisgenese eine DNA-Sequenz an einer nicht definierbaren Stelle im Genom eingefügt.

Beim Genome Editing wird die DNA an einer bestimmten Stelle mit einer molekularen Schere geschnitten. Dieser Schnitt löst zellspezifische Reparaturmechanismen aus, die zu Mutationen führen können. Dies wird als gerichtete Mutagenese bezeichnet.

Die wichtigsten Techniken sind dabei die programmierbaren Nukleasen und die Oligonukleotidgesteuerte Mutagenese (OgM). Als programmierbare Nukleasen werden Enzyme bezeichnet, die an bestimmte Stellen der DNA im Genom andocken. Nach der Bindung zerteilen («schneiden») die Nukleasen (Genschere) die DNA

und erzeugen Doppelstrangbrüche, welche die zelleigenen Reparaturmechanismen auslösen. Wie diese Mechanismen im Detail funktionieren, weiss die Wissenschaft aber noch nicht. An der Stelle des Doppelstrangbruchs kann das betroffene Gen durch das Einfügen oder Entfernen einzelner Basen inaktiviert oder aber durch ein anderes Gen ersetzt werden. Welcher Mechanismus bei einem Eingriff ausgelöst wird, ist schwer zu steuern, aber entscheidend für die Auswirkungen des Verfahrens. Steuerbar ist bislang mit der Genschere lediglich der mehr oder weniger gezielte Bruch in der DNA. Alle weiteren Schritte erfolgen zufällig.

Am häufigsten werden derzeit DNA-Scheren eingesetzt, die keine zusätzliche DNA ins Genom einfügen. In der Regel werden auf diese Weise Gene «ausgeschaltet» (knock-out). Die DNA, welche die Genschere bildet, muss nicht zwingend im Erbgut verankert werden, sondern kann als vor synthetisiertes Enzym in die Zellen eingebracht werden. Dies wird als transiente Methode (transient = vorübergehend) bezeichnet.

Doch auch bei dieser Methode muss die Genschere in den Zellkern gelangen. Dort zerschneidet sie die DNA und überlässt der Zelle die Reparatur der zerstörten DNA-Sequenz. Das eingebrachte Enzym wird danach von der Zelle abgebaut.

Anders als bei klassischen Gentechnikverfahren sollen mit diesen neuen Gentechnikverfahren – so das Versprechen der Biotechnologie – einzelne Sequenzen des Genoms präzise «umgeschrieben» werden und das Ergebnis daher von natürlich vorkommenden Mutationen nicht zu unterscheiden sein.

Die transiente Methode wird von der Biotechnologie aus wirtschaftlichen und rechtlichen

Gründen in den Vordergrund gerückt: Man hofft, die gesetzlichen Gentechnikregelungen für Zulassung und Kennzeichnung vermeiden zu können, wenn keine zusätzliche DNA in die Pflanzen oder Tiere eingefügt wird.

Dass diese Veränderungen nicht zu GVOs führen, erscheint wissenschaftlich nicht nachvollziehbar, da das Erbgut von Pflanzen und Tieren durch diese Methode sehr wohl gentechnisch verändert wird: Die Zerstörung natürlicher DNA-Strukturen, beispielsweise durch Entfernen von DNA-Abschnitten, ist ein technischer Eingriff ins Erbgut, der mit Risiken einhergeht, auch wenn keine zusätzliche DNA eingefügt wird.

Auch drei juristische Gutachten kommen zum Schluss, dass mit dem Genome Editing gentechnisch veränderte Organismen (GVO) entstehen (Kraemer, 2015; Spranger, 2015; Staufer, 2017).

### Das CRISPR/Cas-Verfahren

Die CRISPR/Cas-Technik basiert auf einem natürlichen Abwehrmechanismus, der in Bakterien entdeckt wurde.

Der Mechanismus wird zwar im Detail wissenschaftlich noch nicht verstanden, trotzdem wurde er für die Biotechnologie nutzbar gemacht. Diese interessiert vor allem die Fähigkeit der molekularen Schere, in der DNA an einem genau definierten Ort einen Doppelstrangbruch auszulösen. Dazu wird im Labor eine Leit-RNA (gRNA) synthetisch hergestellt, die identisch ist mit der DNA-Sequenz des gesuchten Gens. Zusammen mit einem Cas-Protein (verwendet wird meist das Protein Cas9) wird dieses Konstrukt in eine Zelle eingebracht. Dazu kommen meist die bekannten gentechnischen Methoden zum Einsatz. Das heisst, das Genkonstrukt wird mit einer Genkanone in die Zelle eingefügt oder man nutzt einen Vektor als Transportvehikel («Genfähre»).

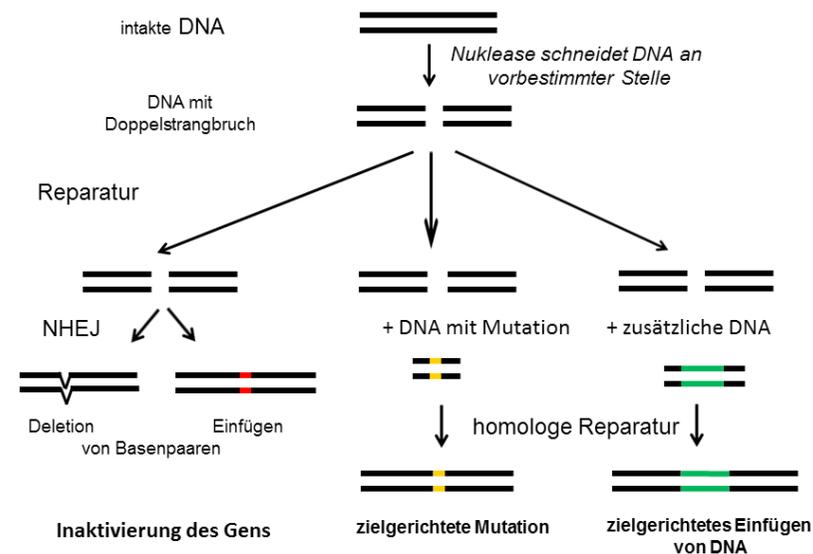
In der Zelle dockt die Guide-RNA an die gesuchte DNA-Sequenz an und das Cas-Protein schneidet beide DNA-Stränge durch. Es kommt zum Doppelstrangbruch. Dieser wird dazu verwendet, Veränderungen in der DNA zu erzeugen, mehr oder weniger lange DNA-Sequenzen einzufügen oder zu entfernen und so die Eigenschaften eines Gens zu verändern.

Das Besondere an CRISPR/Cas ist, dass nicht für jede Stelle der DNA, die man bearbeiten möchte, ein spezifisches neues Schneidewerkzeug hergestellt werden muss, wie dies bei älteren Genome-Editing-Verfahren wie den Zinkfinger-nukleasen oder TALEN notwendig ist. Bei CRISPR/Cas genügt es, jeweils die passende

Leit-RNA zu synthetisieren. Das eigentliche Schneidewerkzeug (das Cas-Enzym) bleibt dasselbe. Deshalb ist CRISPR/Cas kostengünstiger und einfacher in der Handhabung als ältere Genome-Editing-Verfahren.

### Was sind Zinkfinger-nukleasen?

Zinkfinger-nukleasen (ZFN) sind die kleinsten der bisher bekannten Genschere. Wie bei anderen Genome-Editing-Verfahren soll auch mittels ZFN die DNA (bzw. die DNA-Sequenz) an bestimmten Stellen gezielt verändert werden; durch einen Doppelstrangbruch und das Einfügen, Entfernen oder Austauschen bestimmter DNA-Abschnitte an der Bruchstelle.



Beim Genome Editing wird die DNA an einer bestimmten Stelle mit einer molekularen Schere geschnitten. Mit programmierbaren Nukleasen (Genschere) werden Doppelstrangbrüche der DNA erzeugt, welche zelleigene Reparaturmechanismen auslösen. An der Stelle des Doppelstrangbruchs kann das betroffene Gen durch das Einfügen oder Entfernen einzelner Basen inaktiviert oder aber durch ein anderes Gen ersetzt werden.

ZFN sind Proteine, die genau zu diesem Zweck hergestellt und verwendet werden. Der Zinkfinger (ZF) als Bestandteil der ZFN kann einen bestimmten kurzen Abschnitt der DNA (9–12 Basen) erkennen und der andere Bestandteil, die Nuklease (N), schneidet die DNA an dieser Stelle durch. Der Schnitt in der DNA löst, wie oben beschrieben, einen DNA-Reparaturmechanismus der Zelle aus, um die offenen Enden wieder zu verknüpfen.

### Das TALEN-Verfahren

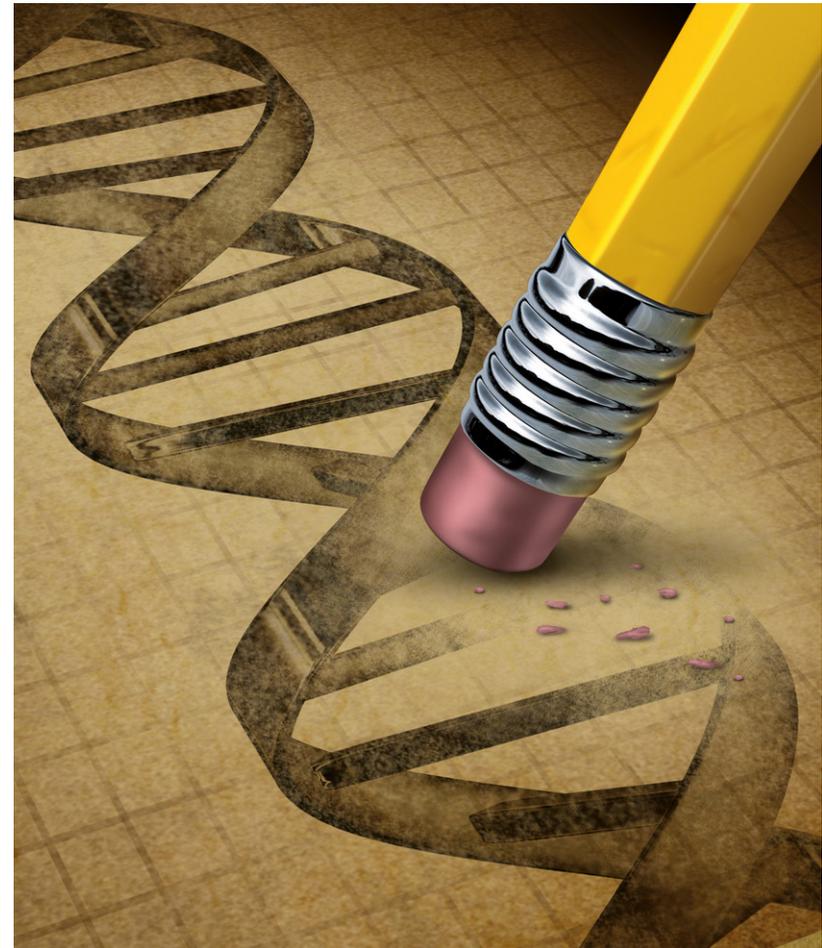
Auch das TALEN-Verfahren (Transkription-Aktivator-artige Effektor-Nukleasen) beruht auf dem Einsatz von Nukleasen, die programmiert sind, um bestimmte DNA-Zielsequenzen zu finden und dort den DNA-Strang durchzuschneiden und einen zelleigenen Reparaturmechanismus auszulösen.

Die TALEN-Methode ist zwar aufwändiger in der Handhabung, sie gilt im Vergleich zu CRISPR/Cas-Systemen aber als präziser, da die Proteine, die bei TALEN zum Einsatz kommen, die Zielsequenz besser finden als die bei CRISPR eingesetzte Leit-RNA. Auch Off-Target-Effekte sollen bei TALEN – im Vergleich zu ZFN und CRISPR/Cas-Systemen – seltener vorkommen.

### Oligonukleotid-gerichtete Mutagenese/OgM

Bei diesem Verfahren werden synthetisch hergestellte DNA-Abschnitte, sogenannte Oligonukleotide, in die Zelle eingeschleust. Sie sind so aufgebaut, dass sie fast identisch mit der DNA-Sequenz des Zielgens sind, mit Ausnahme von ein bis vier Nukleotiden. Auch bei der OgM werden zelleigene Reparaturmechanismen aktiviert, die an bestimmten Stellen im Erbgut Mutationen auslösen und so kleinere Veränderungen an dafür vorgesehenen Stellen in Genen hervorrufen sollen.

Diesen Mechanismus verwendete beispielsweise die Firma Cibus, um herbizidresistente Pflanzen zu entwickeln. Diese befinden sich in den USA seit 2015 im Anbau. In Europa ist diese Zulassung äusserst umstritten und die Pflanzen noch nicht für den Anbau bewilligt. Genauso wie bei den genannten Genome-Editing-Verfahren handelt es sich bei OgM um eine gentechnische Methode, die entsprechend reguliert werden muss.



Beim Genome Editing mit CRISPR/Cas kann es zu ungewollten Effekten (off-target) kommen. Diese treten auf, wenn das Cas-Protein von der gRNA an eine falsche Stelle, ausserhalb der vorgesehenen Zielregionen des Genoms, geleitet wird und dort den DNA-Strang durchtrennt.

## RISIKOFORSCHUNG IST ZWINGEND NÖTIG

### Unsicherheitsfaktoren

Unser Wissen über das Genom und seine Funktionsweise ist noch immer sehr dürftig. Zur Erinnerung: Gene machen nur 2 Prozent des Genoms aus. Welche Bedeutung der restlichen DNA zukommt, ist auch nach mehreren grossen Forschungsprojekten zur Entschlüsselung des Genoms umstritten.

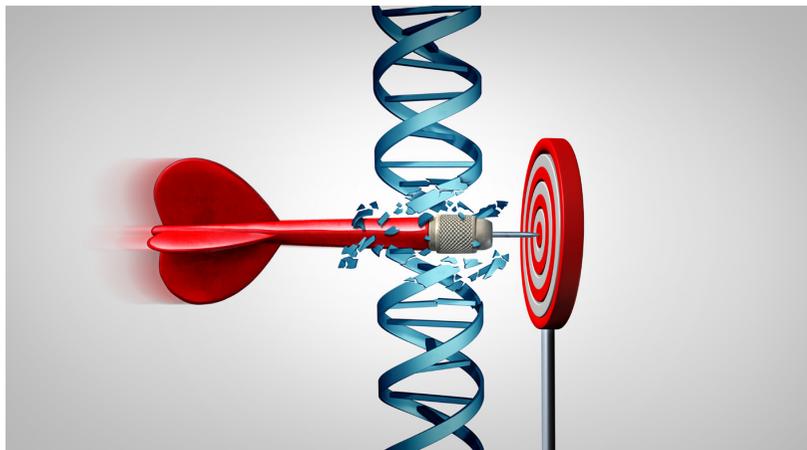
Die Funktion eines Grossteils des Genoms bleibt für die Wissenschaft ein Rätsel und daraus resultiert ein hoher Unsicherheitsfaktor. Dieser beinhaltet all das, von dem wir wissen, dass wir es nicht wissen, aber auch alles, von dem wir noch nicht einmal wissen, dass wir es nicht wissen.

### Gezielt und präzise? Was bedeutet das?

Es wird immer hervorgehoben, die Genscheren seien präzise. Doch den Begriff Präzision zu definieren, ist schwierig, wenn man bedenkt,

wie lückenhaft das Wissen zur Vererbung nach wie vor ist. Von Präzision zu sprechen, erscheint geradezu unverantwortlich, solange nicht verstanden wird, wie Genome funktionieren, sich selbst organisieren und entwickeln. Auch in Bezug auf die genauen Funktionsmechanismen der Genscheren und die zelleigenen DNA-Reparatursysteme bestehen grosse Wissenslücken. Die Techniken können zwar angewandt werden, doch was in der Zelle dabei genau vor sich geht, versteht die Wissenschaft noch nicht im Detail.

Zu bedenken ist auch, dass das Genom keine statische Einheit ist, die nur aus einem Code besteht, der modifiziert werden kann, und dass dieser Modifikationsprozess weitere, zusätzliche Reaktionen auslösen kann. Da der Organismus in ständiger Beziehung zur Umwelt steht, ist das Genom zur Selbstorganisation, Selbstregulierung und Selbstanpassung fähig. Jede Störung kann in einem so komplexen System wie dem Genom zu unerwünschten Veränderungen und Reaktionen führen. Die Gentechnologie verwendet einen stark vereinfachten Ansatz, der die Komplexität von



Genom und Vererbung vernachlässigt. Da weder das zu modifizierende Objekt (das Genom) noch die Werkzeuge, die es modifizieren, verstanden werden, ist es unmöglich, von Präzision zu sprechen.

### Off-Target-Effekte

Auch beim Genome Editing kann es zu ungewollten Effekten (off-target) kommen. Diese treten auf, wenn das Cas-Protein von der gRNA an eine falsche Stelle, ausserhalb der vorgesehenen Zielregionen des Genoms, geleitet wird und dort den DNA-Strang durchtrennt. CRISPR/Cas schneidet zudem auch bei einer ungefähren Übereinstimmung zwischen der gRNA und der zu schneidenden DNA-Sequenz. Auch dies kann zu Off-Target-Effekten führen.

Auch kleinste Mutationen können – ausgelöst durch solche Off-Target-Effekte – gravierende Auswirkungen haben. So beruht beispielsweise die Hämophilie A (Bluterkrankheit) auf einer einzigen Mutation in einem Gen, das für einen Gerinnungsfaktor kodiert.

Berücksichtigt werden muss auch, dass die sogenannte Genom-Editierung einerseits immer mit der Einführung der Bausteine Cas-Protein und gRNA in eine Zelle verbunden ist und andererseits die gentechnisch veränderten Zellen

anschliessend in vitro in Zellkulturen kultiviert werden und erst dann in vollständige Organismen überführt werden. Jeder dieser Prozesse kann zu unbeabsichtigten Mutationen im Genom führen.

### Serielle Modifikationen

Sicher ist, dass sich die neuen Gentechnikverfahren in jedem Fall in ihrer Eingriffstiefe deutlich von den bisher üblichen Verfahren der Züchtung unterscheiden. Mit CRISPR/Cas beispielsweise kann die DNA an mehreren Orten gleichzeitig in Serie verändert werden (Multiplexing). Dies war mit älteren Gentechnikverfahren nicht machbar. So können ganze Genfamilien in einem Organismus deaktiviert werden. Solche Genfamilien sind evolutionär durch Verdopplungen bestimmter Gene entstanden und können als Sicherheitskopien für wichtige Informationen dienen.

Diese gleichzeitige Modifikation mehrerer Gene kann Organismen auf eine Weise schwächen, die kurzfristig nicht nachweisbar, langfristig aber schädlich ist. Durch die gleichzeitige Veränderung mehrerer Gene kann ein Organismus mit bislang unbekanntem Eigenschaften entstehen, der sich von seinen Eltern stärker unterscheidet, als dies bei transgenen Organismen der Fall ist.

## REGULIERUNG DER NEUEN GENTECHNIKVERFAHREN

Die Gentechnikregulierung ist in die Jahre gekommen. Sie basiert auf dem Wissensstand von Ende der 90-Jahre. Art. 120 der Schweizer Bundesverfassung beauftragt den Bund, die Verwendung des Keim- und Erbguts von Tieren, Pflanzen und anderen Organismen gesetzlich zu regeln, um den Menschen und seine Umgebung gegen Missbräuche in der Gentechnik zu schützen. Auf diesem Verfassungsartikel basiert das Schweizer Gentechnikgesetz (GTG) von 2003. Das GTG beruht auf dem Vorsorgeprinzip.

Die Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH fordert in einem neuen Bericht von 2018, dass das Vorsorgeprinzip in Anbetracht der Entwicklung neuer Biotechnologien rechtlich konsequent gestärkt und umgesetzt werden muss (EKAH, 2018). Denn in den letzten Jahren hat sich die Technik schneller entwickelt, als die gesetzlichen Regelungen angepasst werden konnten.



Für eine angemessene gesetzliche Regulierung der neuen Gentechnikverfahren braucht es zwingend Daten, die der Komplexität und Vielfalt der physiologischen Prozesse lebender Organismen Rechnung tragen. Doch diese Daten sind gar nicht oder nur unvollständig verfügbar, da es sich um neue unerprobte Technologien handelt. Um sicherzustellen, dass keine ungewollten Effekte unbemerkt bleiben und sich in der Umwelt verbreiten können, müssen die neuen Gentechnikverfahren und deren Produkte als Gentechnik eingestuft und dem Gentechnikgesetz unterstellt werden.

### Genome Editing versus klassische Mutationszüchtung

Spontane Mutationen (d.h. Veränderungen) der DNA treten natürlicherweise bei allen Lebewesen auf. Ausgelöst werden sie beispielsweise durch Umwelteinflüsse wie Strahlung (z.B. UV-Licht) oder durch Substanzen (z.B. Umweltgifte). In der Pflanzenzüchtung sind Mutationen im Erbgut oft erwünscht: Mit ihrer Hilfe werden genetische Varianten erzeugt. Manche Züchter beschleunigen die Mutationsrate durch den Einsatz von ionisierenden Strahlen oder chemischen Stoffen.

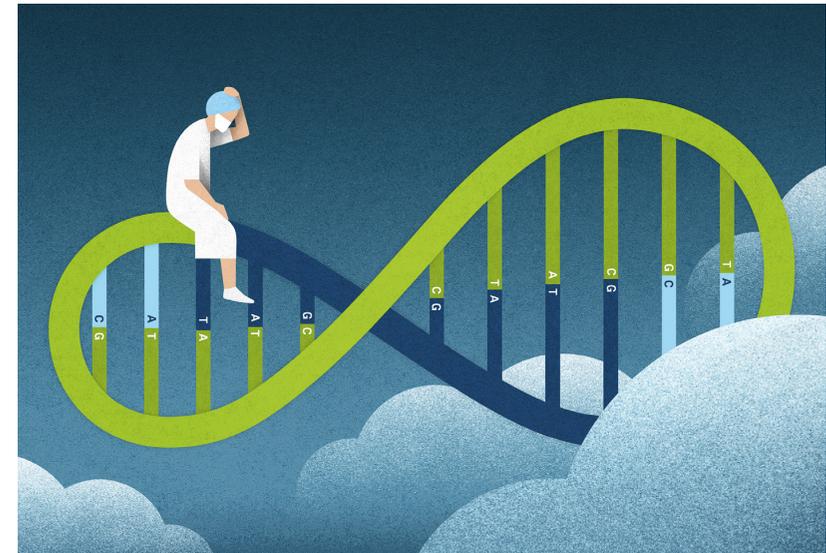
Die aktuelle GVO-Gesetzgebung in der Schweiz und der EU nimmt bestimmte Verfahren wie beispielsweise die Mutagenese von der GVO-Regelung aus. Der Grund dafür: Die zufällige Mutagenese, die auf Strahlung oder chemischer Behandlung beruht, wurde in der Züchtung bereits seit den 20er-Jahren des letzten Jahrhunderts verwendet. In jüngster Zeit wird bisweilen aber gefordert, dass auch Pflanzen, die aus der Mutationszüchtung stammen, von Fall zu Fall untersucht werden. Das ist beispielsweise in Kanada schon üblich: Pflanzen mit bestimmten neuen Eigenschaften werden auf ihre Risiken geprüft, auch wenn sie nicht gentechnisch verändert wurden.

In der Diskussion um die rechtliche Einordnung der neuen Gentechnikverfahren wird gezielt versucht, die Grenze zwischen Gentechnik und konventioneller Mutagenesezüchtung zu verwischen. So soll der Eindruck erweckt werden, dass Veränderungen des Erbgutes, die durch die neuen Gentechnikverfahren entstanden sind, im Ergebnis praktisch identisch seien mit denen der konventionellen Mutationszüchtung. Dies ist jedoch nicht der Fall. Denn, wie oben aufgezeigt, können diese Techniken beispielsweise verwendet werden, um serielle Modifikationen vorzunehmen, die Organismen radikal verändern können.

Die mit den neuen Gentechnikverfahren vorgenommenen Eingriffe unterscheiden sich auf mehreren Ebenen und können nicht mit der

konventionellen Mutagenesezüchtung gleichgesetzt werden. Dies zeigt ein aktueller Vergleich von Testbiotech. Die Verfahren zur konventionellen Züchtung setzen immer an der ganzen Zelle oder dem ganzen Organismus an, dagegen verändern gentechnische Verfahren das Erbgut direkt auf der Ebene der DNA im Zellkern.

Die zufällige Mutagenese erzeugt eine Vielfalt an Variationen, die anschliessend von der Zelle (und dann vom Züchter) genutzt werden kann oder nicht. Diese Diversität unterliegt den Regulationsmechanismen des Genoms. Beim Genome Editing wird dieser Prozess durch einen direkten Eingriff umgangen. Sie schafft keine Vielfalt, sondern bewirkt eine spezifische Veränderung.



## ANWENDUNGSBEREICHE DER NEUEN GENTECHNIKVERFAHREN

Die Genome-Editing-Verfahren werden bereits intensiv in der Pflanzen- und Tierzucht verwendet. CRISPR/Cas9 ermöglicht auch der humanmedizinischen Gentherapie ein Comeback und rückt die Keimbahntherapie beim Menschen, aber auch die Genmanipulation wild lebender Tier- und Pflanzenpopulationen in den Bereich des technisch Möglichen.

### Neue Gentechnikverfahren in der Humanmedizin

In China ist CRISPR/Cas9 bereits an nicht lebensfähigen menschlichen Embryonen erprobt worden. In Grossbritannien und Schweden haben Wissenschaftler\*innen die Erlaubnis erhalten, für Forschungszwecke gesunde Embryonen mit Genome Editing zu verändern.

Pharmafirmen zeigen grosses Interesse und weltweit sind bereits mehrere hundert Millionen Franken in Start-ups, die an der Entwicklung von Geneditierungstherapien arbeiten, investiert worden. In China und den USA sind 2016 erste CRISPR-basierte Gentherapeutika an schwerkranken Menschen erprobt worden.

Gemäss Forschenden soll es dank CRISPR/Cas9 in Zukunft möglich werden, Schweineorgane oder Menschenorgane aus Tier-Mensch-Mischwesen in der Humanmedizin zu verwenden.

### Neue Gentechnikverfahren in der Pflanzenzucht

Die Genom-Editierung hat sich in der Pflanzenbiotechnologie rasch verbreitet und ist bereits bei mehr als 20 Pflanzenarten erprobt worden. Konzerne wie Monsanto und Dow Dupont Pioneer dürften ihre ersten, mit Genom-Editierung hergestellten Pflanzen in den nächsten Jahren lancieren.

In den USA wurden mit CRISPR Speisepilze so manipuliert, dass ihre Schnittflächen erst später braun werden und sie somit länger gelagert werden können. Dazu wurden dabei keine zusätzlichen Gene eingefügt, sondern «nur» mehrere kurze Abschnitte des natürlichen Genoms entfernt. Die US-Behörden haben diese Pilze ohne weitere Untersuchungen zur Vermarktung freigegeben – sie könnten demnach wie herkömmliche Lebensmittel ohne Kennzeichnung in den Verkauf gebracht werden. Eine Vermarktung der Pilze ist derzeit allerdings nicht geplant.

Dem Cibus-Raps wurde mit der sogenannten Oligonukleotid-gerichteten Mutagenese OGM im Labor eine Herbizidresistenz verpasst. Geht es nach dem Willen der Industrie, sollen Pflanzen wie dieser herbizidresistente Raps der Firma Cibus schon bald in Europa angebaut werden, ohne dass sie nach dem Gentechnikrecht geprüft und gekennzeichnet werden müssen. Tritt dies ein, könnten sich diese Raps-pflanzen in der Umwelt völlig unbemerkt ausbreiten. Ein Monitoring wäre dann nicht möglich. In Nordamerika wird der Raps bereits kommerziell angebaut und für die Ölproduktion verwendet.

### Genom-Editierung in der Tierzucht

Die neuen Gentechnikverfahren geben der Gentechnik auch in der Tierzucht einen neuen Schub. Im Vergleich zu den Methoden der klassischen Gentechnik macht beispielsweise die Genscher CRISPR/Cas9 die Herstellung gentechnisch veränderter Tiere sehr viel einfacher.

So wird intensiv an Nutztieren mit erhöhtem Muskelwachstum, sogenannten Doppelmuskeltieren, geforscht. Bei Schweinen, Kühen, Schafen und Ziegen wurde versucht, das Myostatin-Gen, welches das Muskelwachstum kontrolliert, auszuschalten. Dadurch sollen sich die Muskelzellen unnatürlich stark vermehren können.

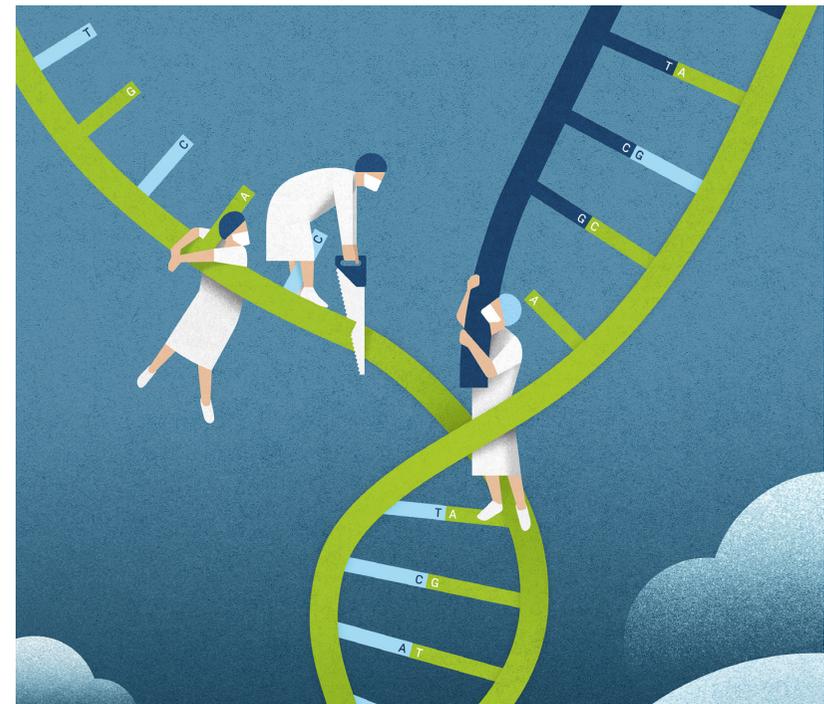
Bei einigen Tieren ist dies bereits gelungen und es wurden Patente auf entsprechende Schweine und Rinder angemeldet.

Bienen werden vor allem als Bestäuber dringend benötigt. Durch die industrielle Landwirtschaft geraten Bienen erheblich unter Druck. Um diesem Problem zu begegnen, gibt es zwei Strategien: Entweder man schafft (wieder) eine Bienen-freundlichere Umwelt oder man kreiert eine neue Biene.

Letzteres versucht die Gentechnikindustrie: Bienen sollen so verändert werden, dass sie an die veränderten Bedingungen angepasst werden und überleben können. Dies ist auch von

Interesse, da solche Bienen gewinnbringend patentiert werden könnten. Noch ist man zwar nicht so weit, dass gentechnisch veränderte Bienen freigesetzt werden könnten. Doch schon 2014 zeigten deutsche Wissenschaftler, dass die gentechnische Manipulation von ganzen Bienenvölkern machbar ist. CRISPR/Cas und RNA-Interferenz werden verwendet, um bei Bienen einzelne Gene und deren Funktion zu untersuchen und Bienen resistenter gegen Umweltgifte zu machen.

In Ländern, die der Gentechnik gegenüber weniger ablehnend sind, ist in den kommenden Jahren mit der Marktlanierung von genomeditierten Tieren zu rechnen.



## UNSERE FORDERUNGEN

### Neue Gentechnik als Gentechnik regulieren!

Für eine Einstufung der neuen gentechnischen Verfahren als Gentechnik sprechen viele rechtliche und naturwissenschaftliche Argumente. Produkte, die aus einer solchen genetischen Veränderung resultieren, müssen entsprechend gekennzeichnet und reguliert werden. Nur so kann eine echte Wahlfreiheit für Landwirte und Konsumierende gewährleistet werden. Und nur so ist garantiert, dass sie einer Risikobewertung, einem Zulassungsverfahren, einer Kennzeichnungspflicht und einem Monitoring unterstellt werden und die Rückverfolgbarkeit gewährleistet ist.

### Überwachung von Langzeitfolgen für Mensch, Tier und Umwelt

Derzeit liegen keine Daten über mögliche Wirkungen von Produkten der neuen Gentechnikverfahren auf Umwelt und Gesundheit vor. Auch Konzepte zur Erfassung spezifischer Risiken der neuen Gentechnikverfahren existieren nicht, da die Verfahren einerseits noch zu jung sind und andererseits der freie Zugang zu Verfahren oder Produkten fehlt. Deshalb muss ein systematisches Monitoring aufgebaut werden und Daten zu Organismen, die durch Patente geschützt sind, müssen unabhängigen Wissenschaftlern zugänglich gemacht werden.

### Nachweisverfahren, Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit sicherstellen

Bei GVO-Zulassungen sind die Antragsteller gemäss Gesetz verpflichtet, spezifische Nachweisverfahren und Referenzmaterial bereitzustellen. Dies muss auch bei den neuen Gentechnikverfahren der Fall sein. Parallel müssen auf nationaler und europäischer Ebene Forschungsvorhaben zur Weiterentwicklung der Nachweisverfahren gefördert werden, etwa für

Überwachungsbehörden, Landwirte und Lebensmittelhersteller oder -händler, um effiziente und praxistaugliche Systeme etablieren zu können.

### Wahlfreiheit gewährleisten

Der Schutz der gentechnikfreien Pflanzen- und Tierzucht sowie der gentechnikfreien ökologischen und konventionellen Landwirtschaft und Lebensmittelherzeugung ist ohne Kompromisse sicherzustellen. Das Recht auf Wahlfreiheit der Züchter\*innen, Bäuerinnen, Bauern und Konsument\*innen muss gewährleistet werden.

### Vorsorgeprinzip anwenden

Das im Schweizer Umweltrecht sowie in den EU-Verträgen verankerte Vorsorgeprinzip ist vollumfänglich zu beachten und anzuwenden. Allen Versuchen, das Vorsorgeprinzip zu schwächen, muss die Politik konsequent entgegenzutreten. Zwar sollen die neuen Gentechnikverfahren präziser und zielgerichteter sein. Dies garantiert jedoch nicht, dass die damit produzierten Organismen sicherer sind. Unvorhergesehene Auswirkungen auf das Genom oder die Physiologie des GVO sind nicht auszuschliessen. Eine Bewertung möglicher Risiken für die Gesundheit und die Umwelt im Einklang mit dem Vorsorgeprinzip ist daher erforderlich. Nur das Gentechnikgesetz garantiert dies.

### Gewährleistung des Tierwohls

Neue gentechnische Verfahren werden auch eingesetzt, um Nutztiere zu verändern. Dies führt zu einer weiteren Intensivierung in der Nutztierhaltung, was sich negativ auf die Gesundheit und das Wohlergehen der Tiere auswirkt.

### Konzentration auf Qualität statt auf kostspielige Experimente

Die Schweiz ist zu klein, um gentechnisch veränderte Pflanzen anzubauen. Die Trennung der verschiedenen Lebensmittelketten wäre zu kostspielig und logistisch nicht praktikabel. Landwirte,

die auf GVO verzichten wollen, müssten die Kosten dafür tragen. Die Schweizer Landwirtschaft beruft sich auf ihre Qualitätsstrategie. Der Verzicht auf Gentechnik ist die logische Konsequenz.

### Konzepte für eine nachhaltige Landwirtschaft fördern

Wir brauchen eine bäuerliche und ökologische Landwirtschaft. Der Einsatz von GVO verstärkt hingegen die Industrialisierung der Landwirtschaft. Die Pflanzen- und Tierzucht muss zukünftig darauf ausgerichtet werden. Dies bedeutet: Anpassungsfähigkeit der Pflanzen an

Trockenheit und Extremwetterverhältnisse; Mischkulturen, eine effiziente Nutzung der verfügbaren Nährstoffe, klima-, ressourcen- und bodenschonende Anbaumethoden und ernährungsphysiologische Qualitäten. Bei Tieren sollte die Züchtung auf Zweinutzungsrasen, auf Lebensleistung, gute Grundfutterverwertung und Vitalität ausgerichtet werden. Öffentliche Forschungsgelder müssen aufgestockt und verstärkt in diese Bereiche gehen. Darüber hinaus müssen Sorten für Bäuerinnen, Bauern und Züchter\*innen frei verfügbar sein. Die Patentierung von Leben muss gestoppt werden.

## LITERATURANGABEN

EKAH 2018, Vorsorge im Umweltbereich.  
Ethische Anforderungen an die Regulierung  
neuer Biotechnologien

Kraemer, Ludwig (2015): Legal analysis commissioned by Arbeitsgemeinschaft bäuerliche Landwirtschaft (AbL), Bund für Umwelt und Naturschutz (BUND), Bund Ökologische Lebensmittelwirtschaft (BÖLW), Gen-ethisches Netzwerk, Greenpeace, IG Saatgut, Testbiotech und Zukunftsstiftung Landwirtschaft

Spranger, Matthias (2015): Legal Analysis of the applicability of Directive 2001/18/EC on genome editing technologies commissioned by the German Federal Agency for Nature Conservation

Stauber, Maximilien (2017): Juristische Definition der gentechnisch veränderten Organismen in Bezug auf die neuen Verfahren, Bericht im Auftrag der Schweizer Allianz für eine gentechfreie Landwirtschaft; gentechfrei.ch

Wolter & Puchta (2017), Knocking out consumer concerns and regulator's rules: efficient use of CRISPR/Cas ribonucleoprotein complexes for genome editing in cereals, Genome Biology

## DIE KAMPAGNE «KEINE GENTECHNIK DURCH DIE HINTERTÜR»

Die Kampagne «Keine Gentechnik durch die Hintertür» ([keine-neue-gentechnik.ch](http://keine-neue-gentechnik.ch)) informiert über diese Entwicklungen sachlich und kritisch – und unabhängig von den Interessen der Agrarkonzerne und Patentinhaber.

Die Einwände gegen bestimmte Anwendungen der Gentechnik beruhen auf wissenschaftlichen Studien und Argumenten und nicht auf Fake News. Es ist zu befürchten, dass kurzfristige Profitinteressen dazu führen könnten, dass die neuen gentechnischen Verfahren und daraus entwickelte Produkte ohne umfassende Risikobewertung auf dem Acker und dem Teller landen könnten.

**KEINE  
GENTECHNIK  
DURCH DIE HINTERTÜR**

