

Die „saubere, neue“ Gentechnik – was dagegen?

Seit einigen Jahren sind verschiedene neue gentechnische Verfahren in der Entwicklung, die auch in der Züchtung von Äpfeln und anderen Obstarten zur Anwendung kommen können. Neben Verfahren wie der Cisgentechnik, steht in der aktuellen Diskussion vor allem das so genannte Genome Editing im Fokus. Im Gegensatz zur „alten“ Gentechnik soll es mit diesen Verfahren, allen voran CRISPR / Cas, möglich sein, sehr präzise in das Erbgut von Pflanzen einzugreifen. Wie funktionieren Verfahren wie CRISPR / Cas und welche Risiken können mit den neuen Methoden verbunden sein?

Gentechnik – was war das nochmal?

Grundsätzlich besteht das Ziel einer gentechnischen Veränderung in der Übertragung einer neuen Eigenschaft. Um dieses Ziel zu erreichen, versucht man Veränderungen auf Ebene der DNA vorzunehmen, wobei die neue Eigenschaft ebenfalls in Form von DNA in Pflanzenzellen eingebracht wird. Stammt die neue DNA/das neue Gen von einer anderen Art, entstehen transgene Organismen, stammen die Gene aus der gleichen Art, spricht man von Cisgenese. Für den Transfer nutzt man entweder ein bestimmtes Bakterium als Transportmittel, oder es werden Hunderte von Kopien der DNA-Abschnitte auf winzigen Gold- oder Wolframpartikeln im Schrotschussverfahren auf die Zellen geschossen. Bei gentechnischen Verfahren, egal ob es sich um die seit gut 30 Jahren bekannten Techniken oder um neue Methoden wie CRISPR-Cas handelt, wird also immer mit einzelnen Zellen gearbeitet, deren Zellwände zunächst geöffnet werden, um auf der Ebene der DNA einzugreifen. Darüber hinaus wird im Labor synthetisiertes Material von außen in die Zellen eingefügt (DNA, RNA, Enzyme). Nach der Transformation müssen aus den veränderten Zellen neue Pflanzen regeneriert werden. Ein komplizierter Prozess, bei dem es noch einmal zu verschiedenen ungewollten Veränderungen in der Zelle kommen kann. Bei den älteren gentechnischen Verfahren werden die Gen-Konstrukte, oder auch nur Teile davon, per Zufallsprinzip an unbestimmten Orten irgendwo im Erbgut der Zellen einge-

fügt. Oft müssen Tausende von Versuchen unternommen werden, bis die gentechnische Manipulation gelingt. Mit den „neuen“ gentechnischen Verfahren sollen nun, so die Behauptung, das Erbgut und die Genregulation zielgerichtet, planvoll und damit auch ohne erhebliche Nebenwirkungen manipuliert werden können. Dies unterstreichen Wortschöpfungen wie „Gen-“ oder „Genom-Editing“; Gene oder ganze Genome sollen nun also gezielt bearbeitet oder „korrigiert“ werden können.

Das Verfahren CRISPR / Cas

Das CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)/Cas (CRISPR-associated)-System wurde in Bakterien entdeckt, es soll dort einer Art von Immunabwehr gegen eindringende Viren dienen [zum Folgenden siehe Kawall 2018a]. Die Forschung hat gezeigt, dass das System auch als molekularbiologische Methode genutzt und in verschiedenen Organismen angewandt werden kann. Die Methode wird derzeit intensiv weiterentwickelt und findet vor allem in der Pflanzen- und Tierzucht, der medizinischen Forschung sowie der Grundlagenforschung Anwendung.

Nach seiner biologischen Herkunft ist CRISPR/Cas ein Instrument der Zerstörung, denn der gezielt erzeugte Doppelstrangbruch der DNA, der mit dem System möglich ist, ist ein recht drastischer Eingriff ins Erbgut und oft nicht ohne bleibende Schäden zu reparieren. Doch genau das ist es, was man sich mit der Anwendung von CRISPR zunutze machen will.

Das CRISPR/Cas-System besteht aus einer Erkennungs- und Schneidekomponente. Es gelangt zielgerichtet an eine bestimmte Stelle der DNA, schneidet sie dort und bewirkt am Ende eine Veränderung der Zielsequenz. Die Erkennungskomponente ist ein kleines Molekül, genannt guide RNA. Die guide RNA erkennt zum einen den Zielbereich auf der DNA und bindet zum anderen die Schneidekomponente, das Cas-Protein, und bringt es in Position. Das Cas-Protein (genutzt werden verschiedene Proteine, z.B. Cas9, Cas6 oder – eine neuere Variante: Cpf1) spaltet die DNA im Zielbereich auf, die Zelle erkennt den entstandenen Doppelstrangbruch als Schaden und aktiviert zelleigene DNA-Reparaturmechanismen. [Abb. 1]

Mit Verfahren wie CRISPR/Cas (oder älteren Verfahren wie TALEN und den Zinkfinger-Nukleasen) sind nun theoretisch drei verschiedene Wege der Veränderung möglich. Diese werden Site-directed-Nuclease 1-3/SDN 1–3 (Ortsspezifische Nucleasesysteme 1–3) genannt.

SDN-1: Die Zelle verfügt über zwei unterschiedliche Reparaturmechanismen, einer davon arbeitet mitunter ungenau. Dabei können falsche Basen am Zielbereich eingebaut, kleinere Bereiche der DNA herausgenommen oder kleine DNA-Stücke eingeführt werden. So können eine bis wenige Basenpaare der DNA verändert und Gene (die funktionellen Einheiten der DNA) ausgeschaltet beziehungsweise manipuliert werden. Es lassen sich auch regulatorische DNA-Ele-

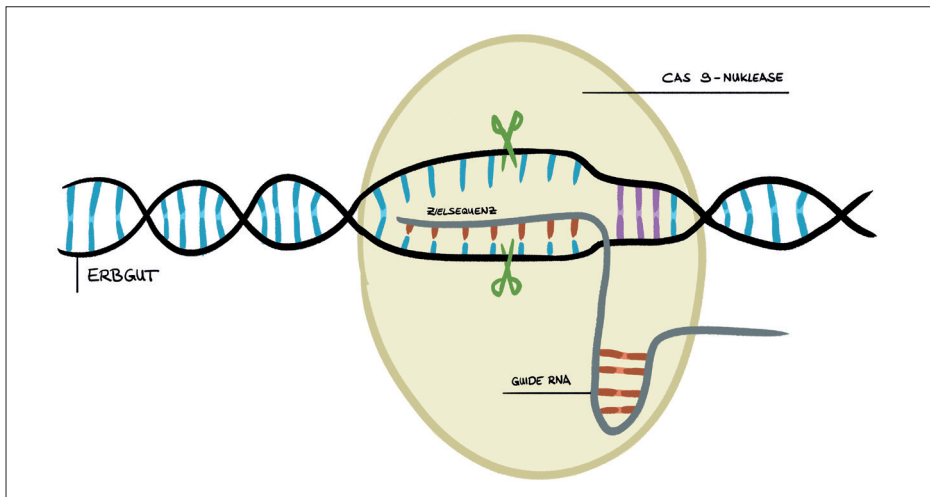


Abb. 1: CRISPR: Schematische Darstellung; Quelle: Fachstelle Gentechnik und Umwelt (<https://fachstelle-gentechnik-umwelt.de/>)

mente verändern, die einen Einfluss auf das An- und Abschalten von Genen haben können. Zusammengefasst geht es bei SDN-1 um eine ortsspezifische, aber zufällige Veränderung weniger Basenpaare.

SDN-2: Verfahren wie CRISPR/Cas können auch dazu verwendet werden, gezielte und größere Veränderungen an der DNA vorzunehmen. Hierfür werden im Labor kurze DNA-Stücke hergestellt, die als Reparatur-Vorlagen für den Bereich beim eingeführten DNA-Bruch dienen. Die DNA-Stücke werden zusammen mit dem CRISPR/Cas-System in die Zelle eingeschleust und sind mit dem Zielbereich der DNA bis auf die erwünschte Veränderung der Basen identisch. Die zelleigenen Reparaturmechanismen erkennen die Reparatur-Vorlage und bauen diese in das Erbgut ein.

SDN-3: Es können auch große DNA-Stücke, z. B. ganze Genabschnitte, eingeschleust werden und gezielt im Bereich des Bruches der Zielsequenz eingebaut werden. SDN-2 und SDN-3 können also theoretisch Veränderungen nach DNA-Vorlagen einführen, bei SDN-2 sind dies kleine Veränderungen der Basensequenz, bei SDN-3 werden lange DNA-Stücke eingeführt.

In der Forschung hat sich gezeigt, dass SDN-1 recht gut funktioniert und effizient

eingesetzt werden kann; SDN-2 und SDN-3 sind jedoch mit Schwierigkeiten verbunden. Warum z.B. der Einbau größerer DNA-Abschnitte nicht wie gewünscht funktioniert, kann wissenschaftlich noch nicht im Detail erklärt werden.

Wozu wird CRISPR / Cas eingesetzt?

Wenn, wie es in der medialen Berichterstattung häufig der Fall ist, CRISPR als effiziente Technik gepriesen wird, dann trifft dies bei Pflanzen bisher fast nur auf SDN-1 zu, also jenen Anwendungsbereich, in dem es um das Ausschalten oder Entfernen von Genen geht. Und was gut funktioniert, wird auch gerne genutzt: In mehr als 90 Prozent der Anwendungen an Pflanzen haben Forschende Gene ausgeschaltet oder entfernt und damit so genannte Knockout-Pflanzen geschaffen. Häufig geht es dabei um Eigenschaften, die vor CRISPR mit dem gentechnischen Verfahren der RNA-Interferenz (RNAi) erzeugt wurden. Im Obstbereich wurde die RNA-Interferenz beispielsweise vom kanadischen Biotech-Unternehmen Okanagan Specialty Fruits dazu genutzt, um Äpfel zu entwickeln, die nach dem Aufschneiden nicht mehr braun werden. Um das Bräunen zu verhindern, wurde mit Hilfe der RNAi ein Gen für ein Enzym (Polyphenol oxidase, PPO) abgeschaltet, das Oxidationsprozesse reguliert. Die

ersten so genannten Arctic Apples (der Sorten Golden Delicious und Granny Smith) werden seit 2017 in den USA vermarktet. Verkauft werden in Beuteln verpackte, vorgeschnittene Äpfel.

Im Obstbereich werden Verfahren wie CRISPR/Cas bislang nur in der Forschung genutzt. Chinesische Forscher haben beispielsweise Orangen mit einer Resistenz gegen Zitruskrebs entwickelt, bei Äpfeln beschäftigt sich die Forschung mit Genfunktionen. Auch wird nach Genen gesucht, die für wichtige Eigenschaften kodieren sollen. Bislang wurden z. B. Gene identifiziert, die mit Mechanismen der Selbstinkompatibilität in Verbindung stehen oder die für das Bräunen des Fruchtfleisches verantwortlich sein sollen. Am Julius-Kühn-Institut läuft seit 2018 ein Projekt zur „Etablierung einer transienten Methode zum CRISPR/Cas9 basierten Genom Editing an Apfel“ (<https://www.julius-kuehn.de/zo/projekte/>).

Präzision bedeutet nicht automatisch Sicherheit

Im Vergleich zur alten Gentechnik kann mit Verfahren wie CRISPR/Cas zwar präziser in das Genom eingegriffen werden; die Konsequenzen dieses Eingriffs sollten jedoch nicht pauschal als sicher angesehen werden. Noch immer wird die angewandte Biotechnologie von der Vorstellung geleitet, dass Gene klar definierte Bauanleitungen und umgebungsunabhängige Einheiten sind, die sich manipulieren lassen, ohne ihre „Umwelt“ zu verändern. Die Grundlagenforschung widerspricht diesem sehr simplen Bild [zum Folgenden siehe Kawall 2018b]. Das Erbgut, also die Gesamtheit der DNA eines Organismus, ist kein eindimensionales Konstrukt, bei dem eine kleine Veränderung lediglich das Aus- oder Anschalten bestimmter einzelner Eigenschaften definiert. Eine Pflanze ist ein in sich komplexer Organismus, bei dem viele Stoffwechsel- und Signalwege miteinan-

der verbunden sind. Solche Signalwege regulieren biochemische Prozesse und bewirken damit eine Signalweiterleitung innerhalb der Pflanze. Einzelne Veränderungen (und Kombinationen davon) können Effekte nach sich ziehen, die auf den ersten Blick nichts mit der ursprünglichen Veränderung zu tun haben. Proteine können z. B. miteinander interagieren und sich gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen oder verstärken oder ihre Bildung gegenseitig regulieren. Veränderungen am Erbgut durch CRISPR/Cas können im Zielorganismus zu einem Ungleichgewicht dieses gut koordinierten Zusammenspiels führen. Wird nur eine Komponente in diesem Netzwerk verändert, hat das somit meist auch Auswirkung auf andere Signal- und Stoffwechselwege. Werden mehrere Veränderungen eingebracht, z. B. wenn CRISPR/Cas mehrfach hintereinander angewandt wird („Multiplexing“), vergrößern sich solche Wechselwirkungseffekte.

Gezielte Veränderungen des Erbguts sollten also niemals isoliert betrachtet und als linear angesehen, sondern immer im Kontext eines biologischen Systems bewertet werden. Hinzu kommen die Wechselwirkungen der Pflanze mit sich ständig ändernden Umweltbedingungen; diese haben ebenfalls einen großen Einfluss auf die Regulation pflanzlicher Gene.

Bei (Obst-)Gehölzen kommt hinzu, dass diese eine viel längere Lebensdauer haben, als z. B. einjährige Pflanzen. Entsprechend länger sind die Interaktionsmöglichkeiten mit der Umwelt; sowohl über als auch unter der Erde. Auch sind Bäume oftmals weniger gut erforscht als klassische Nutzpflanzen wie Mais, Raps oder Weizen. Berücksichtigt werden sollte auch das Auskreuzungs- und Verbreitungspotential, bei Obstgehölzen wie dem Apfel durch Pollen oder Früchte.

Ungewollte Nebeneffekte

Auch wenn mit neuen gentechnischen Verfahren in bestimmten Fällen nur

einzelne Basen des Erbguts eingefügt oder entfernt, also so genannte Punktmutationen erzeugt werden, kann dies Organismen stark verändern. Punktmutationen können im schlimmsten Fall über Leben oder Tod entscheiden – in der Medizin gibt es viele Beispiele für Erbkrankheiten, die auf kleinsten Veränderungen der Erbinformation basieren. Solche Eingriffe können z. B. dazu führen, dass Proteine fehlerhaft oder gar nicht mehr erzeugt werden. Die Eingriffe müssen nicht derart folgenschwer sein, sie können auch völlig folgenlos bleiben. Nur abschätzen kann dies niemand im Voraus. Genau darum müssen die Folgen eines vermeintlich kleinen Eingriffs – der allerdings eine große patentierbare neue Veränderung mit sich bringen soll – eingehend untersucht werden, bevor die Organismen unwiederbringlich in die Umwelt entlassen werden (BfN 2017).

Die neuen gentechnischen Verfahren aus Sicht des Ökolandbaus

Die Bioverbände und die Internationale Vereinigung der ökologischen Landbaubewegungen (IFOAM) sind in ihrer Positionierung klar: Technologien sind prozess- und keinesfalls nur produktorientiert zu beurteilen. Damit handelt es sich bei Techniken wie CRISPR/Cas um gentechnische Verfahren, die als solche reguliert werden müssen.

Darüber hinaus verfügt der Ökolandbau über ein umfassendes Verständnis von Züchtung und Landwirtschaft; aus diesem lässt sich die grundsätzliche Ablehnung der Gentechnik ableiten:

- Der Einsatz von technischen Verfahren, die in die Zelle eingreifen, deren Unversehrtheit also verletzen, ist in der Biozucht verboten. Der Schutz des Eigenwerts aller lebenden Organismen ist ein zentrales ethisches Grundprinzip des Ökolandbaus.
- Die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen wirft, wie oben skizziert wurde, weitreichende Fra-

gen der Biosicherheit auf. Daher ist eine strikte Anwendung des Vorsorgeprinzips und eine Risikobewertung der Verfahren und der daraus resultierenden Produkte erforderlich.

- Kontaminationen können nicht ausgeschlossen werden. Dadurch gefährdet die Gentechnik die Wahlfreiheit von Züchter*innen, Produzent*innen und Konsument*innen. Es ist davon auszugehen, dass große Züchtungsunternehmen auch in Zukunft einseitig auf die Anwendung der Gentechnik setzen werden, da dies ihrem auf geistigen Eigentumsrechten basierenden Geschäftsmodell entspricht. Patente behindern jedoch die Arbeit von Züchter*innen, Bäuerinnen und Bauern. Sie blockieren den Zugang zu Züchtungsmaterial und reduzieren das Sortenangebot.
- Gentechnische Methoden sind nicht, wie oft dargestellt, der einzige Weg für Innovationen in der Pflanzenzüchtung. Innovative Methoden, die dem Geschäftsmodell der großen Züchtungsunternehmen widersprechen, werden aber, aufgrund rein wirtschaftlicher Erwägungen, oft nicht angemessen gefördert.

Aus den genannten Gründen ist es unerlässlich, dass der Biobereich, gerade auch im Obstbau, alternative Ansätze in der Züchtung fördert und ausbaut.

Literatur:

Bundesamt für Naturschutz (Hrsg.) 2017: Hintergrundpapier zu Neuen Techniken. Neue Verfahren in der Gentechnik: Chancen und Risiken aus Sicht des Naturschutzes. Online verfügbar unter: https://www.bfn.de/fileadmin/BfN/agrogentechnik/Dokumente/17-07-13_Hintergrundpapier_Neue_Techniken_end_online_barrierefrei_01.pdf
 Kawall, K./Fachstelle Gentechnik und Umwelt 2018a: Hintergrund: CRISPR/Cas, Technik. Online verfügbar unter: https://fachstelle-gentechnik-umwelt.de/wp-content/uploads/CRISPR_Technik.pdf
 Kawall, K./Fachstelle Gentechnik und Umwelt 2018b: Hintergrund: CRISPR/Cas, Risiken. Online verfügbar unter: https://fachstelle-gentechnik-umwelt.de/wp-content/uploads/CRISPR_Risiken.pdf



DR. EVA GELINSKY
 Interessengemeinschaft für
 gentechnikfreie Saatgutarbeit
 (IG Saatgut)
gentechnikfreie-saat@gmx.de