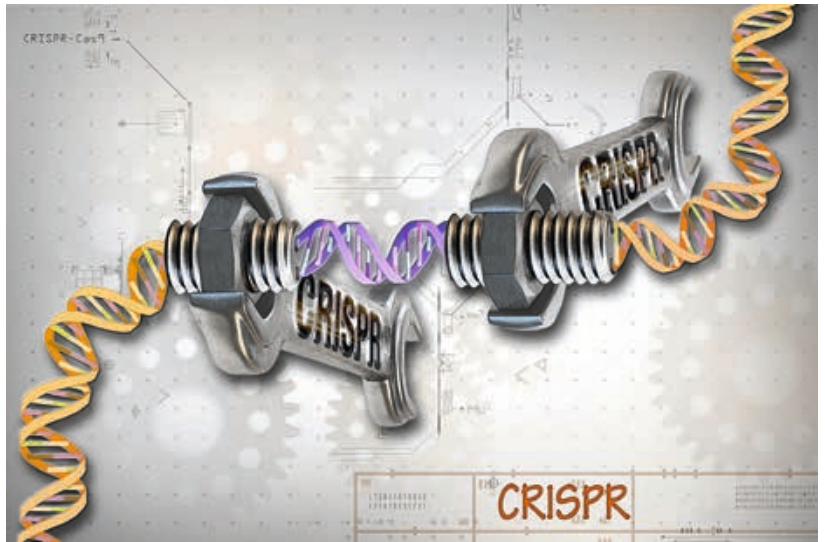


Gentechnik durch die Hintertür

Ein Tool mit dem kuriosen Namen CRISPR ist daran, die Pflanzenzucht zu verändern und der Genantrieb-Forschung zum Durchbruch zu verhelfen. Da stellen sich die Fragen, was denn heute noch ein gentechnisch veränderter Organismus (GVO) ist und ob wir überhaupt genmanipulierte Wildtiere und -pflanzen wollen?

Claudia Rupecht und Christina Stadler
Abteilung Biosicherheit
AWEL, Amt für Abfall, Wasser, Energie und Luft
Baudirektion Kanton Zürich
Telefon 043 259 39 06/61
www.biosicherheit.zh.ch

Autor der Review: Benno Vogel
benno.vogel@bluewin.ch



Mit einem neuen Tool im Werkzeugkasten der Gentechnik (CRISPR) lässt sich das Erbgut von Lebewesen so einfach, schnell und vielfältig verändern wie nie zuvor, so kann beispielsweise ein neues Gen passgenau eingesetzt werden.
Quelle: Wikimedia, Ernesto de Aquila

«Unglaublich», «bahnbrechend», «revolutionär» – wenn Forschende über CRISPR reden, ist ihre Begeisterung gross. Kein Wunder, denn das neue molekularbiologische Tool mit dem komischen Namen wandelt derzeit die Welt der Gentechnik wie kaum ein Werkzeug zuvor: Gezielte Eingriffe ins Erbgut sind so einfach, schnell und günstig wie noch nie, und die Grenzen des technisch Machbaren verschieben sich.

Rechtssicherheit schaffen

Dieser Wandel, der 2012 mit der Entdeckung von CRISPR begann, ist unlängst auch auf dem Radar von Behörden aufgetaucht. Dort zeigt sich, dass CRISPR nicht nur ein vielseitig einsetzbares Instrument ist, das uns die Gentechnik 2.0 beschert, sondern auch eines, das Rechtsunsicherheit auslöst und von Politik und Gesellschaft neue Grundsatzentscheidungen einfordert. Weshalb dem so ist, ist im Folgenden für zwei Gebiete näher beschrieben, die auch Aufgabenbereiche der Sektion Biosicherheit tangieren: die Pflanzenzucht und die Genantrieb (Gene-Drive)-Forschung, durch welche Gene in der Natur rasant verbreitet werden sollen (siehe Seite 36).

Neuartige Gentechnik heute einfach zugänglich

Weshalb das Tool in der molekularen Pflanzenzucht eine Zäsur markiert, zeigt ein Blick in den Werkzeugkasten der alten Ära. Die Instrumente, die sich dort befinden, ermöglichten lange Zeit nur eins: dem Erbgut von Pflanzen Gene hinzufügen und zwar an einem zufälligen Ort. Mehr Eingriffsmöglichkeiten versprachen dann die sogenannten Designernukleasen, die vor etwas mehr als zehn Jahren erstmals im Werkzeugkasten auftauchten. Sie erlauben es nicht nur, das Erbgut an einem vorbestimmten Ort zu ändern, sondern machen neben dem Einbau auch das Entfernen, Ausschalten und passgenaue Umschreiben von Genen möglich. Doch obwohl die Designernukleasen damit die Genomeditierung – so heisst die ortsspezifische Gentechnik im Fachjargon – in die Pflanzenzucht brachten,

Herausforderung CRISPR-Kontrolle

Gegenwärtig können Behörden bei der GVO-Überwachung eindeutig nachweisen, ob eine Pflanze gentechnisch verändert ist oder nicht. Falls auch diejenigen CRISPR-Pflanzen als GVO eingestuft würden, die keine zusätzlichen Gene im Erbgut besitzen, wäre die eindeutige Identifizierung als GVO mit den verfügbaren Methoden nicht in allen Fällen möglich. Die Behörden stünden damit bei der Überwachung vor einer neuen Herausforderung.

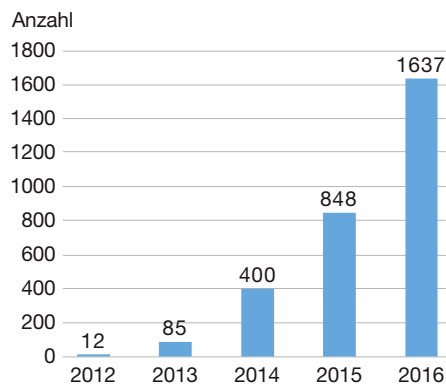
Konsequenzen einer GVO-Klassierung einer neu gezüchteten Pflanze

	Pflanze ist GVO	Pflanze ist kein GVO
Staatliche Risikoprüfung vor Freisetzungsversuchen und Sortenzulassung	ja	nein
Wahlfreiheit: Pflicht zur Kennzeichnung	ja	nein
Beteiligung der Öffentlichkeit bei Bewilligungsverfahren	ja	nein
Beschwerderecht für Umweltverbände bei Sortenzulassung	ja	nein
Pflicht zum Schutz von Bioprodukten vor Vermischungen	ja	nein
Verbot des Anbaus bis Ende 2021 (Moratorium)	ja	nein

Werden Neuzüchtungen als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) eingestuft, unterliegen sie einer ganzen Reihe zusätzlicher Bestimmungen.
Quelle: AWEL

Die CRISPR-Revolution in Zahlen

Die Erfindung von CRISPR ist 2012 veröffentlicht worden. Wie schnell sich CRISPR in den Laboren verbreitet hat, illustriert ein Blick in das Web of Science. Die Anzahl der Fachartikel zu CRISPR, die jährlich den Weg in diese Literaturdatenbank finden, stieg zwischen 2013 und 2016 von 85 auf 1637 an (siehe Abbildung). Bisher wurden mehr als 60 Tierarten und über 30 Pflanzenarten mit CRISPR verändert.



Anzahl jährlicher CRISPR-Publikationen.

Wie funktioniert CRISPR?

CRISPR ist ein einfaches Werkzeug, mit dem sich das Erbgut von Lebewesen an einem vorbestimmten Ort ändern lässt. Es besteht aus zwei Komponenten: dem Enzym Cas9, das als Genschere wirkt, und der gRNA, einem kurzen Stück Ribonukleinsäure. Letztere lässt sich so programmieren, dass sie Cas9 an einen vorbestimmten Ort im Erbgut führt, wo dieses die DNA entzweischneidet. Forschende können steuern, wie eine Zelle die geschnittene DNA, also das Erbgut, repariert, und damit darauf hinwirken, ob Gene an der Schnittstelle hinzugefügt, entfernt, ausgeschaltet oder verändert werden.

kamen sie in der Praxis selten zum Einsatz; zu hoch ihr Preis, zu komplex ihre Handhabung. Wenn CRISPR jetzt eine neue Ära einläutet, dann vor allem deshalb, weil es die Genomeditierung einfach, schnell und billig macht und damit demokratisiert: Die ortsspezifische Gentechnik ist nicht mehr länger einer kleinen Schar von Fachleuten mit speziellem Know-how und grossem Budget vorbehalten, sie ist jetzt allen Forschergruppen der Welt zugänglich.

Mehrere Gene auf einmal verändern

Obwohl diese Demokratisierung allein bereits Jubel bei den Forschenden auslöst, begeistert CRISPR in der Pflanzenforschung noch aus einem weiteren Grund. Mit dem Tool gelingt nämlich erstmals das so richtig, was in der Fachsprache Multiplexing heisst: das gleichzeitige Ändern mehrerer Gene. Da sich bis zu acht (in Zukunft vielleicht noch mehr) Orte des Erbguts von Pflanzen auf einmal gezielt ändern lassen, arbeiten Züchtende nun mit neuer Hoffnung an der Erzeugung von Eigenschaften, die – wie beispielsweise hoher Ertrag – von mehreren Genen beeinflusst werden und damit ausserhalb der Reichweite der herkömmlichen Gentechnik liegen.

Gentechnisch verändert oder nicht?

Wie in allen Bereichen der Molekularbiologie (siehe Zusatztext «Die CRISPR-Revolution in Zahlen») hat sich CRISPR auch in der Pflanzengentechnik rasch verbreitet. Bei mehr als 30 Pflanzenarten sind Erbguteingriffe bisher gelungen, und weltweit sind erste Produkte bereits in der Pipeline – zum Beispiel samenlose Tomaten, virenresistente Gurken oder Wachsmais, der Stärke für die Papierindustrie bildet.

Während Züchtende sich über die neuen Produkte freuen, lösen die CRISPR-Pflanzen auf Seiten von Umwelt- und Biosicherheitsbehörden Kopfzerbrechen aus. In der Mehrheit der Fälle ist nämlich noch zu klären, wie die Pflanzen rechtlich zu regulieren sind: wie ein gentechnisch veränderter Organismus (GVO) nach Gentechnikgesetz (GTG) oder wie ein Nicht-GVO nach Umwelt- und Landwirtschaftsgesetz?

Gegenwärtig ist die Regulierung nur dann klar, wenn Züchtende mit CRISPR dem Erbgut neue Gene hinzufügen. In diesem Fall ist die resultierende Pflanze rechtlich ein GVO und somit vom GTG erfasst. Klarheit fehlt hingegen in all den Fällen, in denen Pflanzen ohne neu hinzugefügte Gene entstehen und Züchtende das neue Tool dazu verwenden, Gene, die bereits im Erbgut von Pflanzen sind, entweder herauszunehmen, auszuschalten oder gezielt einzelne Buchstaben ihrer Sequenz zu ändern. Die Rechtsunsicherheit besteht hier, weil es unterschiedlich interpretierbar ist, ob diese CRISPR-Pflanzen GVO sind oder nicht.

Einstufung als GVO hat Konsequenzen

GVO oder Nicht-GVO – die Einteilung hat Konsequenzen (siehe Tabelle) und tangiert Aspekte, die in der Schweiz seit Jahren kontroverse Debatten auslösen. Einer dieser Aspekte ist die Gentechnikfreiheit der Landwirtschaft. 2005 hatte das Stimmvolk mit Annahme der Moratoriums-Initiative beschlossen, dass hierzulande vorerst keine GVO-Pflanzen auf den Äckern angebaut werden dürfen. Seither hat das Parlament das Moratorium dreimal verlängert. Doch auch wenn das Anbauverbot nun bis mindestens Ende 2021 dauert, bleibt es unklar, ob die hiesigen Äcker bis dann auch frei von allen CRISPR-Pflanzen bleiben müssen.

Da die Einteilung in GVO und Nicht-GVO mitunter darüber entscheidet, welche Zukunft die Genomeditierung hierzulande in der Landwirtschaft ha-



Bleibt die hiesige Landwirtschaft frei von gentechnisch veränderten Pflanzen? Das Parlament hat das GVO-Moratorium zwar bis 2021 verlängert, ob das Verbot auch für alle mit CRISPR veränderten Pflanzen gilt, ist noch unklar.
Quelle: Greenpeace/Thomas Stutz

ben wird, erstaunt es wenig, dass sich konträre Meinungen darüber finden lassen, in welchen Fällen CRISPR rechtlich als Gentechnik gelten soll und in welchen nicht. Umweltverbände beispielsweise wollen «Keine Gentechnik durch die Hintertür» und fordern, dass alle mit CRISPR erzeugten Pflanzen GVO sind. Forschende hingegen sprechen sich dafür aus, CRISPR-Pflanzen nur dann dem Geltungsbereich des GTG zu unterwerfen, wenn sie neu hinzugefügte, artfremde Gene besitzen.

Abstimmung mit der EU

«GVO oder Nicht-GVO?» – die Frage stellt sich auch in der EU. Denn wie hierzulande herrscht dort eine Rechtsunsicherheit, wenn es um die Regulierung von CRISPR geht. Wie sich unsere Nachbarn entscheiden werden, ist von Bedeutung, weil der Selbstversorgungsgrad der Schweizer Landwirtschaft unter 50 Prozent liegt und rund drei Viertel der importierten Agrargüter aus EU-Ländern stammen.

Wann die Nachbarländer sich entscheiden werden, ist offen. Die EU-Kommission arbeitet seit Jahren an einer Klärung der GVO-Frage, hat ihren Be-

schluss aber immer wieder vertagt. Eine Vorentscheidung zu CRISPR könnte aus Luxemburg kommen. Dort klärt der Europäische Gerichtshof bis spätestens Mitte 2018 ab, wie Verfahren der Genomeditierung rechtlich einzustufen sind.

In der Pflanzenzucht stellt CRISPR die Gesellschaft vor die Aufgabe, neu zu verhandeln, was ein GVO ist. Wird das Tool dagegen in der Gene Drive-Forschung eingesetzt, stellt sich die Frage, ob die Kriterien für die Risikobewertung anzupassen sind.

Ein Turbo für die Vererbung in ganzen Populationen

Malariamücken ausrotten, die Verbreitung lästiger Neophyten eindämmen oder Wildmäuse so verändern, dass sie nicht mehr als Reservoir für den Borreliose-Erreger wirken – das sind drei der Ideen, die Forschende im Kopf haben, wenn sie an einen Einsatz von CRISPR an Lebewesen der freien Wildbahn denken. Die Methode zur Umsetzung dieser Idee nennen sie Gene Drive, Genantrieb auf Deutsch. Sie besteht aus der Nutzung von Genkonstrukten, die – werden sie ins Erbgut von Tieren und Pflanzen

eingefügt – dafür sorgen, dass bestimmte genetische Eigenschaften häufiger vererbt werden als von der Natur vorgesehen (siehe Abbildung Seite 36). Forschende versuchen bereits seit mehr als 30 Jahren, mit Gene Drives die Regeln der Vererbung auszuhebeln. Aber erst jetzt mit CRISPR scheint ihnen der Durchbruch zu gelingen. Denn das neue Tool macht die Herstellung von Genantrieben nicht nur einfach und preiswert, es erhöht auch deren Effizienz. So sind im Labor Vererbungsraten von bis zu 98 Prozent erreicht worden. Das sind Raten, mit welchen – falls sie auch in der Natur erzielt werden – die Genmanipulation ganzer Populationen wild lebender Tiere und Pflanzen technisch möglich würde.

Draussen in der Natur ausser Kontrolle

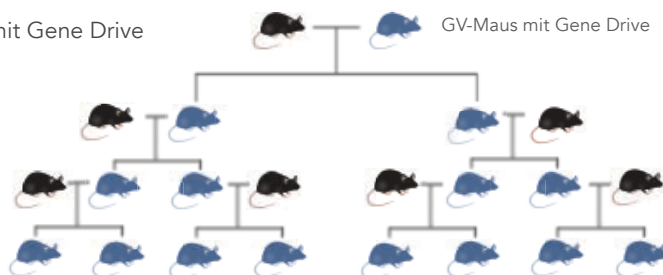
Ob sich die hohen Vererbungsraten in der Natur auch tatsächlich erzielen lassen, ist unklar. Noch haben weltweit keine Freisetzungsversuche mit Gene Drive-veränderten Tieren oder Pflanzen stattgefunden. Klar ist hingegen, dass umfangreiche Risikobewertungen nach dem Gentechnikgesetz notwendig sind,

Rasante Ausbreitung in der Population per Gene Drive

Vererbung ohne Gene Drive



Vererbung mit Gene Drive



Wird ein neu eingesetztes Gen mit einem Gene Drive kombiniert, verbreitet es sich hocheffizient in der ganzen Population.

Vererbung ohne Gene Drive (oben): Wird eine gentechnisch veränderte Maus freigesetzt, vererbt sie ihre artfremden Gene höchstens auf die Hälfte der Nachkommen. Das artfremde Gen verdünnt sich mit der Zeit in der Mäusepopulation. Vererbung mit Gene Drive (unten): Wird eine gentechnisch veränderte Maus mit Gene Drive freigesetzt, vererbt sie ihre artfremden Gene im besten Fall auf alle ihre Nachkommen. Das artfremde Gen verbreitet sich mit dem Gene Drive rasch in der Mäusepopulation.

Quelle: Vogel

Kommen genveränderte Babys?

Nicht nur bei der Pflanzenzucht und der Gene Drive-Forschung auch im Humanbereich löst CRISPR Debatten aus. Besonders brisant ist, dass CRISPR die genetische Veränderung von Menschen in die Nähe des Machbaren rückt. In China und den USA haben Forschende das Tool schon an Embryonen ausgetestet. In weiteren Ländern sind Tests geplant. In der Schweiz? Hier verbietet die Verfassung zwar jegliche Eingriffe in die menschliche Keimbahn, aber Stimmen, die eine Auflockerung zu Forschungszwecken fordern, sind bereits zu hören. Die Nationale Ethikkommission (NEK) hält es denn auch für unabdingbar, dass sich die Gesellschaft intensiv und kritisch mit CRISPR auseinandersetzt.

Mehr dazu: www.nek-cne.ch

bevor solche Versuche stattfinden. Denn falls sich die Gene Drives als so effizient erweisen sollte wie erhofft, wären die Folgen kaum kontrollierbar, wenn etwas schiefgeht.

«Mutagene Kettenreaktion», «Genetischer Turbo», «Genbombe» oder «Angriff auf die Evolution» – das sind vier der Stichworte, die in der Debatte über das Für und Wider von Gene Drive-veränderten Organismen zu hören sind und die erahnen lassen, dass mit den CRISPR-basierten Genantrieben bald eine Methode zur Verfügung stehen könnte, die alle bisherigen gentechnischen Verfahren in den Schatten stellt. So sind es denn auch nicht allein Gentechnik-KritikerInnen, die vor einer vorschnellen Entwicklung der neuen Methode warnen, sondern auch Forschende, welche selbst Genantriebe entwickeln.

Ethische Fragen – wie weit darf man gehen?

Pflanzenzucht und Gene-Drive-Forschung – das sind zwei Bereiche, in denen CRISPR die Gesellschaft vor neue Fragen stellt. Doch es sind nicht die einzigen. Die GVO-Frage beispielsweise stellt sich auch, wenn CRISPR bei der Züchtung von Rindern, Schweinen oder Hühnern zum Einsatz kommt. Und Fragen, wo die ethischen Grenzen liegen, stellen sich neben der Gene Drive-Forschung auch bei CRISPR-Anwendungen am Menschen (siehe Zusatztext). CRISPR führt also in den kommenden Jahren nicht nur zur Gentechnik 2.0, sondern auch zu hochkontroversen Wertediskussionen in der Gesellschaft.