

Stellungnahme der Einzelsachverständigen

Dr. Ricarda Steinbrecher



für die 23. Sitzung des Ausschusses für Ernährung und Landwirtschaft

öffentliche Anhörung

zu:

Antrag der Fraktion der CDU/CSU

„Landwirtschaftliche Produktion zukunftsfähig gestalten –  
Innovationsrahmen für neue genomische Techniken schaffen“  
(BT-Drs. 20/2342)

am Montag, dem 28. November 2022,

15:00 Uhr bis 17:00 Uhr

Die an den Deutschen Bundestag übermittelte Ursprungsdatei ermöglichte keine Weiterverarbeitung zu einer barrierefreien Ausschussdrucksache.



Dr. Ricarda A. Steinbrecher  
Biologin und Molekulargenetikerin  
Oxford, UK

Mitglied der internationalen Experten Gruppe (AHTEG) zur Synthetischen Biologie der UN Konvention für Biologische Vielfalt.

Oxford, im November 2022

## Stellungnahme

zur öffentlichen Anhörung des Ausschusses für Ernährung und Landwirtschaft am 28. November 2022 zu dem Antrag der Fraktion der CDU/CSU "Landwirtschaftliche Produktion zukunftsfähig gestalten - Innovationsrahmen für neue genomische Techniken schaffen" (BT-Drs. 20/2342)

### Vorbemerkung: Übergreifende Probleme – Lösungshypothese ohne Analyse?

Wir stehen als Gesellschaft und als Menschheit vor großen Herausforderungen. Um den Zusammenbruch von Ökosystemen und Ernährungssystemen zu verhindern und um die Klimaerwärmung und den rasanten Verlust von Artenvielfalt zu bremsen, bedarf es großer gemeinsamer Anstrengungen – wie verdeutlicht im IPBES Global Assessment Report 2019.

Um nachhaltige und damit auch gerechte Lösungen zu finden, bedarf es sowohl einer klaren und ausführlichen Problemanalyse als auch einer Lösungsanalyse. Dies bedeutet, dass vorgeschlagene oder als möglich gedachte „Lösungen“ untersucht, verglichen und bewertet werden. Zum einen geschieht das, um zum bestmöglichen Lösungsansatz und Maßnahmenplan zu kommen. Zum anderen braucht es Gewissheit, ob theoretische Lösungen auch praktisch das liefern können, was von ihnen erhofft wird. Im Falle von technologiezentrierten Lösungsmodellen (oft auch Technofix genannt) bedarf es einer breiten und tiefen Technikfolgenabschätzung als auch einer genaueren Untersuchung und Analyse, inwieweit die Technologien tatsächlich fähig sind, die erhofften oder versprochenen Anwendungen und Nutzen zu liefern, und wie verlässlich dieses ist. Es ist wesentlich, nicht dem hypothetischen Wunschdenken den Vorrang zu lassen, sondern dem durch inter- und intradisziplinäre Analyse nachhaltigstem Lösungsweg.

Leider fehlt dem vorliegenden Antrag der CDU/CSU-Fraktion die Analyse und Begründung, warum die Pflanzenzüchtung als auch besonders eine neue und weitaus unerfahrene Technik wie die der Genom-Editierung (z.B. CRISPR/Cas Genschere) hier singulär als Lösungselement zentral in den Mittelpunkt gestellt wird.

Um die im Antrag geäußerten Annahmen oder Hypothesen eines vermuteten Beitrags zu vertreten und zu überprüfen, bedarf es - wie oben erwähnt- nicht nur einer interdisziplinären Technikfolgenabschätzung, sondern eines weitkonzipierten problemorientierten inter- und intradisziplinären Ansatzes. Auf diese Weise könnte beurteilt werden, was tatsächliche Lösungen sind oder sein könnten, und was es braucht, um die notwendigen Informationen für zukunftsweisende Entscheidungen zu ermöglichen.

Was benötigt wird, ist die Förderung von Resilienz, um die Herausforderungen nachhaltig angehen zu können. Um dies zu erreichen, braucht es nicht nur einen hohen Grad von Biodiversität, sondern auch

innovative Anbaumethoden, die gleichzeitig gute und sichere Erträge liefern und Biodiversität ermöglichen und stärken.

Dazu gehören Weiterentwicklungen von Agroforestry/Agroforstwirtschaft (Schutz vor Wind und Erosion, Überhitzung des Bodens, hilfreich für Wassermanagement), ertragsfördernde, innovative Mischkultursysteme (Ertragserhöhung auf 1.25 -1.75 im Vergleich zur Monokultur, z.B. Bohnen und Reis), nährstoffanreichernde und schädlingsabweisende Push-Pull-Systeme, z.B. für Mais, gemischt mit Desmodium (Bettlerkraut) und umsäumt von Napiergras zum Schutz vor Schädlingen).

Die Biologie setzt Grenzen, was einzelne Arten oder Sorten leisten können. Die bisherige Gentechnik hat versucht, die Wunderpflanzen zu entwickeln - mit wenig Erfolg. Stressresistenzen, wie z.B. Trocken- oder Hitze- oder Frosttoleranz, sind komplexe und vernetzte Multigen-Merkmale.

Anzumerken ist auch, dass bisherige Züchtung zu lange die wichtigen Prozesse des Bodenlebens und der chemischen Botschaftssignalisierung (semio-chemicals) ignoriert hat. Auch hier kann viel gewonnen werden.

### Zur Definition eines GVOs

GVOs (gentechnisch veränderte Organismen) wurden nicht danach definiert, ob fremde DNA vorhanden ist oder nicht, und auch nicht danach, woher eine eingefügte DNA-Sequenz stammt. Zwischen Fremdgenen (Transgenen), Genen innerhalb einer Artengruppe (Cisgene) und zusammengesetzten Genen von innerhalb einer Artengruppe (Intragenen) wurde erst viel später differenziert.

Es wird häufig angegeben, dass ein wesentlicher Punkt für Genom-Editierung sei, dass keine artfremde DNA eingefügt werde. Diese Aussage ist aus drei Gründen problematisch:

1. Ausschlaggebend für einen GVO ist nicht das Vorhandensein artfremder DNA, sondern das Verfahren. Das Nichtvorhandensein artfremder DNA ist somit kein Ausschlusskriterium. Der Ursprung der DNA ist allerdings wichtiger Bestandteil der Risikoanalyse.
2. In den meisten Fällen der Genom-Editierung wird CRISPR/Cas9 zuvor als ein Fremdgen 'eingebaut' (mittels herkömmlicher Gentechnik), damit der Organismus die 'Gen-Schere' selber produzieren kann. Dies gilt besonders auch für Genschere wie TALENs oder Zinkfinger-nucleasen.  
Dieses Fremdgen (Transgen) kann später durch Kreuzungen und Selektion meist wieder entfernt werden, doch öfters bleiben kleinere DANN-Sequenzen unbeabsichtigt im Genom des Organismus zurück. Dies können auch DNA-Sequenzen der bakteriellen Plasmide sein, die als Vektoren benutzt wurden. So wurden z.B. bakterielle Antibiotikaresistenzgene in genom-editierten hornlosen Rindern gefunden (Norris et al., 2020).
3. Wesentlich ist auch die Tatsache, dass in den meisten genom-editierten Organismen unbeabsichtigte Veränderungen aufgrund von zwei Prozessen auftreten können, nämlich durch: a) Einschleusung und Einbau des CRISPR/Cas Gens durch die herkömmliche Gentechnik und b) Genom-Editierungsprozesse.

### Klarstellung: Genom-Editierung ist gestattet

Die Tatsache, dass bestimmte Produkte reguliert sind, bedeutet nicht, dass diese verboten sind, nicht gehandelt oder benutzt werden können. Im Gegenteil, es bedeutet viel mehr, dass durch eine gute Regulierung die Sicherheit solcher Produkte gewährleistet wird, ob dies Arzneimittel sind, abgefülltes Trinkwasser, Farben auf Spielzeug, Pestizide oder GVOs sind. Dies stärkt zum einen Verbraucher- und Nutzervertrauen als auch innovative und verantwortliche Forschung und Entwicklung.

Hinsichtlich der Forschung an und mit Nutzpflanzen: Es gilt, dass jedes Labor- und Forschungsprojekt die klassische Gentechnik als auch neue Gentechnik (NGT) verwenden darf und kann, einschließlich zur Erforschung oder Entwicklung von GVOs. Falls gentechnisch veränderte Organismen in die

Umwelt oder Nahrungskette gelangen können, muss eine Risikofolgenabschätzung vorgenommen werden, um den Schutz der Umwelt oder der Gesundheit sicherzustellen. Dementsprechend sind zum Beispiel Freilandversuche zulassungspflichtig. Dieses Verfahren ist im Einklang mit dem Vorsorgeprinzip.

Das **Vorsorgeprinzip** ist eines der Grundprinzipien der Europäischen Union für die Politik und Richtlinien in den Bereichen Umwelt, Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Es ist auch verankert in den Rio-Prozessen der Vereinten Nationen, einschließlich der Konventionen zur Biodiversität und zu Klima. Es soll Innovationen ermöglichen und gleichzeitig Umwelt und Gesundheit schützen.

Es wäre hier anzumerken, dass der vorliegende Antragstext weder einen direkten noch einen indirekten Verweis auf das Vorsorgeprinzip beinhaltet. Dies ist ein gravierendes Versäumnis.

### Technische Anmerkung:

Carpentier und Doudna erhielten den Nobelpreis für ihre Erfindung, das bakterielle CRISPR/Cas - System so umzubauen und zu vereinfachen, dass es leicht und einfach als eine 'Genschere' in Pflanzen und Tieren verwendet werden kann.

CRISPR/Cas selbst vollbringt keine großen Taten, es durchtrennt lediglich die DNA an hauptsächlich vorgegebenen Stellen. Ein solcher DNA "Doppelstrangbruch" löst dann umgehend einen Alarm in der Zelle aus, woraufhin die Reparaturmechanismen der Zelle aktiviert werden. Je nach Spezies und Entwicklungsstand des Organismus wird entweder eine akkurate Reparatur vorgenommen, die auf Homologien beruht, oder aber eine, die die beiden losen Enden einfach zusammenklebt, wobei Fehler eingebaut werden, was in diesem Fall durchaus das Ziel des Verfahrens ist, was aber auch zu ungewünschten Effekten führen kann.

### Unterschiede zwischen klassischer Mutationszüchtung und gentechnischer Genom-Editierung.

Es gibt klare und gravierende Unterschiede, die zeigen, dass die Zufallsmutationen der klassischen Mutationszüchtung und gezielte Mutationen mit CRISPR/Cas nicht gleichgesetzt werden können oder sollten.

- **Veränderungen mehrerer identischer DNA-Sequenzen zur gleichen Zeit** (alle Genkopien werden gleichzeitig verändert). Dies führt zu einem völlig neuen Genotyp, der so durch klassische Zufallsmutationsmethoden nicht erreicht werden kann.
- Multiplexing: Gezielte Veränderung mehrerer verschiedener DNA-Sequenzen zur gleichen Zeit und wiederum mit gleichzeitiger Veränderung aller Genkopien.
- **Veränderung von besonders geschützten Gensequenzen des Erbgutes**, die bei herkömmlicher klassischer Mutation nicht erreicht werden. **Die Annahme, dass Zufallsmutationen überall im Genom/Erbgut auftreten, ist falsch.** Bestimmte DNA-Regionen und Gene sind spezifisch gegen zufällige Mutationen geschützt aufgrund von a) spezieller "Schutz-Verpackung", epigenetischen Marker, Heterochromatin, Histon-Modifikation, DNA-Sequenz, und b) spezifischen und unterschiedlichen Reparaturmechanismen und -prozessen. (Kawall 2019; Belfield et al. 2018).

Genome-Editing ist also folglich in der Lage, evolutionäre Grenzen zu durchbrechen, mit noch nicht untersuchten und daher auch nicht vorhersagbaren Folgen.

## Beschränkungen, Risiken und Unvorhersehbarkeit von Genom-Editierung

Der Begriff Genauigkeit (Präzision) gründet sich auf der Annahme, dass man weiß, was man tut - dass man die Gesamtzusammenhänge kennt und versteht - dies ist hier nicht der Fall.

Wissen und genaues Arbeiten an Nukleotiden ist nur die unterste Ebene.

Was fehlt, ist das in Beziehung setzen zu

- dem Genom
- dem Epigenom
- der Zelle
- dem Organismus
- der Population
- den Ökosystemen
- der Biosphäre
- den sozio-ökonomischen Bedingungen, die überall auf der Welt verschieden sind.

Genauigkeit auf der Ebene der Nukleotide erweckt einen falschen Eindruck von Vorhersagbarkeit und Sicherheit - es gibt keine Daten dazu, die erlauben würden, dieses so zu extrapolieren.

Aufgrund von Versuchen und Anwendungen ist außerdem bekannt, dass eine Fülle von unbeabsichtigten Veränderungen oder Folgen auftreten können, die ihrerseits ein Risiko bedeuten (siehe Box).

### Box: Unbeabsichtigte Veränderungen oder Effekte aufgrund der neuen Gentechnik-Verfahren

#### A) Unbeabsichtigte Veränderungen durch "technische Fehler"

- 1 Spezifisch für die Anwendung der alten/bisherigen Gentechnik (zum Einschleusen des Gens für die Genschere):
  - Unterbrechen von Gensequenzen aufgrund der Zufallsintegration der neuen DNA-Sequenz
  - Mehrfaches Einfügen von DNA-Sequenzen oder von Teilsequenzen
  - Insertionen/Deletionen(Wilson et al. 2006, Latham et al. 2006, Wilson et al. 2020)
- 2 Spezifisch für die neue Gentechnik (hier besonders CRISPR/Cas)
  - Off-Target Effekte
    - CRISPR/Cas durchtrennt die DNA in unbeabsichtigten Bereichen
    - Reparaturmechanismus der Zelle kann dort leicht Fehler einbauen (ungewolltes Ausschalten von Genen; veränderte Genaktivität, Veränderung der Gen- und Proteinsequenz; neue, bisher nicht produzierte RNA-Sequenzen) Auftreten dieser Ereignisse hängt ab von der Wahl des Organismus, des Gewebes, dem Entwicklungsstand, den Versuchsbedingungen (z.B. Temperatur), dem Design von der CRISPR/Cas-Gensequenz und der Guide RNA-Sequenz).
  - On-Target Effekte
  - Ungewollte Einfügung von DNA-Fragmenten

#### B) Beobachtete unbeabsichtigte Effekte durch beabsichtigte Veränderungen

- Unbeabsichtigte Veränderungen und Umstrukturierungen im Bereich der Zielsequenz
- Unbeabsichtigtes Einfügen von DNA-Fragmenten
- Herstellung völlig neuer RNA (und möglicherweise Proteinen) aufgrund von „Frameshift“-Mutationen (Leserahmenverschiebung).
- Auftreten von neuen, unbeabsichtigten Merkmalen (z.B. aufgrund der Rolle des ausgeschalteten Gens/Proteins im Stoffwechsel)

## Hohes wissenschaftliches Potential

Genome Editing ist ein nicht zu unterschätzendes Forschungsinstrument, welches Wesentliches zum Verständnis der Funktion von Gensequenzen oder Genen und dem Zusammenspiel von Genen beisteuern kann. Die Möglichkeit, beliebige Gene auszuschalten und somit deren Funktion und Verknüpfungen zu erkunden, wird bereits von vielen Laboren in der Forschung genutzt.

Allerdings muss auch hier darauf geachtet werden, dass Off-target Effekte oder andere unvorhergesehene oder unbeabsichtigte Effekte und Folgen nicht zu Fehlinterpretationen der Daten und der Beobachtung führen.

Genome Editierung kann auch maßgeblich zur Beschleunigung neuer Erkenntnisse im Rahmen der Genetik führen, und trägt schon jetzt zum notwendigen Umdenken bei alten Annahmen bei, wie z.B. unseres Verständnisses von Mutationen oder der Evolution von Genen (siehe unten)

## Benötigen wir eine neue GVO Regulation (Regeln & Gesetze)?

Nach meiner wissenschaftlichen Einschätzung: Nein. Die rechtliche Lage ist zudem auch klar. CRISPR/Cas-Genome Editing ist ein relativ neue Technologie- und Verfahrensgruppe, die keine 'history of safe use' aufweist. Es gibt keine ausreichenden Daten von Freilandversuchen und aus dem Bereich einer interdisziplinären Risiko- und Sicherheitsforschung, noch gibt es Erfahrung aus dem Anbau. Labor- und Feldversuche können nicht als eine „history of safe use“ herangezogen werden, da es dazu Erfahrung aus einer langjährigen Anwendung braucht. Des Weiteren befindet sich CRISPR/Cas als auch Genom Editierung in einer ständigen Weiterentwicklung und Neuerfindung, was weiterhin Aussagen bezüglich Sicherheit oder Zuverlässigkeit erschwert.

## Identifizierung und Kennzeichnung von Genom editierten GVOs

Im vorliegenden Antrag existiert auch der Denkansatz, dass Produkte und Pflanzen, die mittels neuer Züchtungsmethoden entstanden seien, **bei gleicher genetischer Veränderung** analytisch nicht von solchen Sorten unterschieden werden können, die durch zufällige Mutationen gezüchtet wurden. Sollte eine gewissenhafte und hinreichende Analyse bestätigen, dass zwischen zwei solchen Pflanzen kein genetischer und transkriptioneller Unterschied besteht, dann ist dieses ja bereits eine solche Analyse, die die GVO-Regeln derzeit fordern. Beschränkt man sich bei einer solchen Analyse allerdings nur auf DNA-Veränderungen direkt in der Zielsequenz oder in algorithmisch vorherbestimmten 'off-target'-Sequenzen, dann reicht dies für die oben angeführte Aussage nicht aus.

Identifizierung ist möglich. Doch wie auch bei herkömmlichen GVOs, die nicht mit Marker-genen oder verbreiteten Promotorsequenzen modifiziert wurden, ist eine Identifizierung nur dann möglich, wenn bekannt ist, um welche Sequenzen es sich handelt. Dies bedarf der Angaben des Herstellers.

## Umgang mit Annahmen

Es muss darauf geachtet werden, dass Annahmen nicht zu Wahrheiten uminterpretiert werden. So heißt Präzision z.B. nicht automatisch Vorhersagbarkeit der Effekte oder Konsequenzen und bedeutet auch nicht (automatisch) Sicherheit. Nur eine wissenschaftliche und auf Daten und breite Beobachtungen ruhende Untersuchung und Analyse kann Aussagen ermöglichen und Risiken und Sicherheit bewerten.

Weiterhin gilt nicht, dass nur weil etwas "natürlich" vorkommt oder entstehen kann, sei es automatisch problemlos und sicher. Eine solche Schlussfolgerung wäre fatal. Jeder Biologe wird bestätigen, dass Pflanzen z.B. äußerst fähig sind, Giftstoffe und Schadstoffe als auch Allergene

herzustellen. „Natürlich“ hat keine Aussagekraft über Nahrungssicherheit oder Umweltverträglichkeit.

## Annahmen & überholtes Wissen

Im Zusammenhang mit Genome-Editierung kann häufig der Eindruck entstehen, dass wir genau wissen und verstehen, was Mutationen sind, wie sie zustande kommen und wie sie zu bewerten sind. Im Grunde ist ein solches Wissen Voraussetzung für die Verwendung und Bewertung der neuen Gentechnik und ihrer Genom-Editierungsverfahren – oder sollte es sein. Doch dieser Wissensbereich befindet sich gerade im Umbruch.

So ist zum Beispiel die bisherige Annahme bzw. Regel falsch, dass „stille oder synonyme Mutationen“ weitgehend oder nahezu neutral sind/seien. „Stille“ Mutation sind Mutationen, die zwar die DNA-Sequenz an einer Stelle des Gens verändern, ohne aber die Sequenz des daraus resultierende Proteins zu beeinträchtigen (aufgrund der Flexibilität des genetischen Codes). Doch jetzt steht fest, dass wohl die meisten solcher Mutationen nicht neutral sind, sondern starke und oft negative Effekte haben (Shen et al. 2022). Diese Erkenntnis hat direkte Auswirkungen auf unser Verständnis und Beurteilungsfähigkeit von Mutationen, die nun das Kernelement der Genom-Editierung sind und die auch regelmäßig als Nebenerscheinung von Gentechnikverfahren, einschließlich Gewebekulturen, auftreten.

Ein anderes Beispiel ist die bereits erwähnte Entdeckung des Mutationsschutzes bestimmter Genregionen und DNA-Sequenzen, wo dieser Schutz aber durch die Verwendung von CRISPR/Cas durchbrochen werden kann. Das bedeutet, dass somit das Gesamtgenom eines Organismus durch „Editierungs-Eingriff“ verändert werden kann; etwas, das sonst vom Organismus verhindert wird. Auch diese Erkenntnis hat Auswirkungen auf unser Verständnis von Mutationen, Evolution und Vorhersagbarkeit.

Ein Wissenschaftsfeld im Umbruch sollte eine Mahnung sein, das Vorsorgeprinzip zu stärken, und nicht, wie im Antrag angesetzt, es zu schwächen oder ganz auszuheben. Dies wäre wissenschaftlich nicht vertretbar.

## Literatur

Belfield EJ, Ding ZJ, Jamieson FJC, Visscher AM, Zheng SJ, Mithani A, Harberd NP (2018). DNA mismatch repair preferentially protects genes from mutation. *Genome Res* 28 (1):66-74. doi:10.1101/gr.219303.116

Eckerstorfer MF, Dolezel M, Heissenberger A, Miklau M, Reichenbecher W, Steinbrecher RA, Wassmann F (2019). An EU perspective on biosafety considerations for plants developed by genome editing and other new genetic modification techniques (nGMs). *Front Biöng Biotechnol*, 7: 31. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00031>

IPBES (2019a): Global assessment report on biodiversity and ecosystem services of the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. E. S. Brondizio, J. Settele, S. Díaz, and H. T. Ngo (editors). IPBES secretariat, Bonn, Germany. 1148 pages. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3831673>

IPBES (2019b): Summary for policymakers of the global assessment report on biodiversity and ecosystem services of the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. S. Díaz, J. Settele, E. S. Brondizio, H. T. Ngo, M. Guèze, J. Agard, A. Arneth, P. Balvanera, K. A. Brauman, S. H. M. Butchart, K. M. A. Chan, L. A. Garibaldi, K. Ichii, J. Liu, S. M. Subramanian, G. F. Midgley, P. Miloslavich, Z. Molnár, D. Obura, A. Pfaff, S. Polasky, A. Purvis, J. Razaque, B. Reyers, R. Roy Chowdhury, Y. J. Shin, I. J. Visseren-Hamakers, K. J. Willis, and C. N. Zayas (eds.). IPBES secretariat, Bonn, Germany. 56 pages. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3553579>

- Kawall K (2019). New possibilities on the horizon: genome editing makes the whole genome accessible for changes. *Front Plant Sci* 10:525. doi:10.3389/fpls.2019.00525
- Norris AL, Lee SS, Greenlees KJ, Tadesse DA, Miller MF, Lombardi HA - (2020). Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nat Biotechnol* 38 (2):163-164. doi:10.1038/s41587-019-0394-6
- Shen X, Song S, Li C, Zhang J – (2022). Synonymous mutations in representative yeast genes are mostly strongly non-neutral. *Nature*. 606(7915):725-731. doi:10.1038/s41586-022-04823-w
- Tuladhar R, Yeu Y, Tyler Piazza J, Tan Z, Rene Clemenceau J, Wu X, Barrett Q, Herbert J, Mathews DH, Kim J, Hyun Hwang T, Lum L (2019). CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nat Commun* 10 (1):4056. doi:10.1038/s41467-019-12028-5
- Wilson AK, Latham JR and Steinbrecher RA. Transformation-induced Mutations in Transgenic Plants. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, Vol 23, December 2006, pp. 209-237. doi:10.1080/02648725.2006.10648085
- Wilson AK (2021). Will gene-edited and other GM crops fail sustainable food systems? In: *Rethinking Food and Agriculture*. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, pp 247-284. doi 10.1016/B978-0-12-816410-5.00013-X