

Neue Technologien zur Modifikation des Genoms – Möglichkeiten, Grenzen und gesellschaftliche Herausforderungen

BfR-Symposium Neue Technologien zur Modifikation des Genoms –
Möglichkeiten, Grenzen und gesellschaftliche Herausforderungen, 6. Dezember 2016, Berlin

Impressum

BfR Abstracts

BfR-Symposium
Neue Technologien zur Modifikation des Genoms –
Möglichkeiten, Grenzen und gesellschaftliche Herausforderungen
6. Dezember 2016, Berlin

Für den Inhalt der Abstracts sind deren Autoren verantwortlich.

Bundesinstitut für Risikobewertung
Max-Dohrn-Straße 8–10
10589 Berlin

Berlin 2016
25 Seiten

Druck: BfR-Hausdruckerei Marienfelde

Inhalt

1	Einleitung	5	
2	Programm	7	
3	Abstracts	9	
3.1	Einführung in die Grundlagen der genetischen Veränderungen am Beispiel von Punktmutationen		9
3.2	Genome Editing am Beispiel der Zinkfinger-Nuklease- und TALEN-Technologien		11
3.3	Anwendungen in der Pflanzenzucht		13
3.4	Anwendungen des Gen-Editings in der Nutztierzucht		15
3.5	Anwendungen in der industriellen Biotechnologie		17
3.6	Ethische Aspekte der Genomveränderung		19
3.7	Risk estimation of genome editing techniques in the view of a GMO-Panel member of EFSA		21
3.8	Haltung der Verbraucher zu neuen Techniken		23
4	Autorenverzeichnis		25

1 Einleitung

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich freue mich sehr, Sie in Berlin zu unserem BfR-Symposium „Neue Technologien zur Modifikation des Genoms – Möglichkeiten, Grenzen und gesellschaftliche Herausforderungen“ begrüßen zu dürfen.

Das Thema dieser Tagung steht unter besonderer medialer Aufmerksamkeit. Eingriffe in das Genom von Pflanzen, Tieren oder Menschen sowie die damit verbundenen Chancen und Risiken werden in der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert, wie sich beispielsweise an der seit vielen Jahren unverändert emotional geführten Debatte um die grüne Gentechnik gezeigt hat.

Vor wenigen Jahren wurden verschiedene neue molekularbiologische Technologien entwickelt, die preiswerter, schneller und genauer als ältere Methoden genetische Sequenzen von Lebewesen verändern, ausschneiden oder einfügen können. Hierzu gehören etwa Crispr/Cas9, Zinkfinger nukleasen sowie TALENs. Diesen Methoden wird großes Potential zugesprochen, in naher Zukunft sowohl die Züchtung von neuen Pflanzensorten und Tierstämmen zu revolutionieren, als auch in der Medizin Fortschritte bei der Therapie unheilbarer genetisch bedingter Erkrankungen zu erbringen.

Vor dem Hintergrund der Frage nach der Sicherheit von Genome Editing-Verfahren für den Verbraucher sowie vor dem Hintergrund ethischer Fragen, die mit der Nutzung solcher Technologien einher gehen, sollen in der geplanten Veranstaltung am BfR Möglichkeiten, Grenzen und gesellschaftliche Herausforderungen dieser Techniken identifiziert und diskutiert werden.

Im Programm des Symposiums wird daher sowohl der aktuelle Stand der Wissenschaft zu verschiedenen Genome Editing-Technologien dargelegt als auch ihre mögliche Anwendung in unterschiedlichen Bereichen vorgestellt. Ethische Aspekte und gesellschaftliche Fragen der neuen Techniken sowie deren mögliche Risiken werden thematisiert. Eine Podiumsdiskussion mit Vertreterinnen und Vertretern aus Wissenschaft, Anwendungsforschung, Risikobewertung und Verbänden soll Raum zum Meinungsaustausch geben und zur Identifizierung und Klärung wichtiger mit dem Genome Editing verbundener Fragen beitragen. Wir hoffen, mit diesem Programm sowohl Interessierte aus wissenschaftlichen Einrichtungen als auch andere Stakeholder sowie an der Thematik interessierte Verbraucherinnen und Verbraucher ansprechen zu können und einen Beitrag zu leisten, wichtige Fragen zur Anwendung und Sicherheit der Genome Editing-Technologien sachorientiert zu diskutieren.

Ich wünsche Ihnen und uns für diese Tagung neben den interessanten Vorträgen gute Gespräche und am Ende des Tages ein besseres Verständnis für die Thematik und neue Einsichten in mögliche Verbesserungsstrategien.

Haben Sie einen angenehmen Aufenthalt in Berlin und nutzen Sie dieses interessante Symposium für angeregte und konstruktive Gespräche mit den Kolleginnen und Kollegen.

Mit freundlichen Grüßen

Professor Dr. Dr. Andreas Hensel

2 Programm

Dienstag, 6. Dezember 2016

Begrüßung und Einführung

09:00–09:10 Uhr

Begrüßung

Prof. Dr. Dr. Andreas Hensel, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

09:10–09:40 Uhr

Einführung in die Grundlagen der genetischen Veränderungen am Beispiel von Punktmutationen

Dr. Björn Petersen, Institut für Nutztiergenetik, Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Neustadt

Session I: Wissenschaft – neue Techniken der Genom-modifikation (I) – Technologien

09:40–10:10 Uhr

Genome Editing am Beispiel der Crispr-Cas9-Methode

Dr. Ralf Kühn, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin

10:10–10:40 Uhr Kaffeepause

10:40–11:10 Uhr

Genome Editing am Beispiel der Zinkfinger-Nuklease- und TALEN-Technologien

Prof. Dr. Jens Boch, Institut für Pflanzengenetik, Leibniz Universität, Hannover

Session II: Wissenschaft – neue Techniken der Genom-modifikation (II) - Anwendungen

11:10–11:50 Uhr

Anwendungen in der Pflanzenzucht

Prof. Dr. Joachim Schiemann, Julius Kühn-Institut (JKI), Quedlinburg

11:50–12:30 Uhr

Anwendungen des Gen-Editings in der Nutztierzucht

Prof. Dr. Heiner Niemann, Institut für Nutztiergenetik, Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Neustadt

12:30–13:30 Uhr Mittagspause

13:30–14:00 Uhr

Anwendungen in der industriellen Biotechnologie

Dr. Gerd Seibold, Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie, Universität Ulm, Ulm

Session III: Chancen und Risiken der Anwendung von Genome Editing-Technologien

14:00–14:30 Uhr

Ethische Aspekte der Genomveränderung

Dr. Stephan Schleissing, Institut Technik-Theologie-Naturwissenschaften, Ludwig-Maximilians-Universität, München

14:30–14:45 Uhr

Risikoabschätzung von Genome Editing-Technologien aus Sicht des EFSA-GMO-Panel

Dr. Nils Rostoks, Faculty of Biology, University of Latvia, Riga, Lettland

14:45–15:00 Uhr

Haltung der Verbraucher zu neuen Techniken

Dr. Mark Lohmann, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

15:00–15:30 Uhr Kaffeepause

Podiumsdiskussion

15:30–17:00 Uhr

Moderation

Jan-Martin Wiarda

Teilnehmer

Dr. Stephan Schleissing, Institut Technik-Theologie-Naturwissenschaften, Ludwig-Maximilians-Universität, München

Prof. Dr. Jens Boch, Institut für Pflanzengenetik, Leibniz Universität, Hannover

Prof. Dr. Joachim Schiemann, Julius Kühn-Institut, Quedlinburg

Prof. Dr. Detlef Bartsch, Abteilung Gentechnik, Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Braunschweig

Prof. Dr. Heiner Niemann, Institut für Nutztiergenetik, Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), Neustadt

Dr. Katja Börgermann, Bauernverband, Berlin

17:00–17:15 Uhr

Schlusswort und Verabschiedung

Professor Dr. Dr. Andreas Hensel, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

17:15 Uhr

Ende der Veranstaltung

3 Abstracts

3.1 Einführung in die Grundlagen der genetischen Veränderungen am Beispiel von Punktmutationen

Dr. Björn Petersen¹

¹ Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Nutztiergenetik (ING), Neustadt

In den vergangenen Jahren haben DNA-Nukleasen spezieübergreifend die präzise und sehr effiziente Editierung des Genoms ermöglicht. Zu den bedeutsamsten DNA-Nukleasen zählen die Zinkfinger Nukleasen (ZFN), TALENs (Transcription activator-like effector nucleases) und das CRISPR/Cas System. Vor allem CRISPR/Cas hat aufgrund seiner einfachen Anwendung, geringen Kosten, der hohen Präzision und Effizienz, die Wissenschaft revolutioniert. Der gezielten Genommodifikation durch DNA-Nukleasen liegt ein grundlegender Mechanismus zugrunde. Alle DNA-Nukleasen bestehen aus zwei Hauptkomponenten: 1) die spezifitätsvermittelnde DNA-Erkennungsdomäne und 2) einer Schnittdomäne, die einen DNA-Strangbruch initiiert. Die Erkennungsdomäne wird im Falle von ZFNs durch Zinkfinger-Moleküle gebildet, wobei jedes Zinkfinger-Molekül spezifisch für 3 Basen auf dem DNA-Strang ist. Eine Kombination mehrerer Zinkfinger-Moleküle erhöht die Spezifität der Bindung. TALENs binden an die spezifische Zielsequenz über Aminosäuren. Hierbei muss nur ein sehr begrenzter Bereich der Aminosäurenkette verändert werden, um eine hohe Spezifität zu erreichen. TALENs haben den Vorteil, dass jede Aminosäure spezifisch für eine DNA-Basenbindung ist und daher theoretisch für jedwede DNA-Sequenz geeignet ist.

Nachteil der beiden vorgenannten Methoden ist die Tatsache, dass die Bindungen an die Zielsequenz über Proteinstrukturen gewährleistet werden. Das bakterielle CRISPR/Cas System verwendet hingegen kurze chimärische RNA-Segmente (single guide RNA, sgRNA), um spezifisch an die DNA-Zielsequenz zu binden. Dies vereinfacht die Generierung spezifischer CRISPR/Cas Moleküle erheblich und reduziert die Kosten auf ein Minimum.

Die Schneidedomäne verursacht an der gebundenen DNA-Sequenz einen DNA-Strangbruch, welcher eine Grundbedingung für die Genom Editierung darstellt. Im Falle von ZFN und TALEN dient die FokI-Endonuklease als Schnittdomäne. Eine Besonderheit der FokI-Endonuklease stellt die notwendige Dimerisierung vor einem DNA Schnitt dar. Beim CRISPR/Cas System beinhaltet die Cas zwei Schneidedomänen (HNH und RuvC), sodass nur ein Molekül für die Generierung eines DNA-Strangbruchs benötigt wird.

Nach der Initiierung eines DNA-Strangbruchs im Zielorganismus werden intrazelluläre DNA-Reparaturmechanismen aktiviert. Bei Abwesenheit eines Templates findet die Reparatur des Strangbruchs bevorzugt über „Non-homologous end joining (NHEJ)“ statt. Dieser Mechanismus ist fehleranfällig und führt häufig zur Insertion oder Deletion von Basen (Indel-Bildung). Dieser Verlust oder Einbau von Basen kann zu einer Leserahmenverschiebung innerhalb des Gens führen, was zum funktionellen Ausschalten des Gens (sog. Knockout) führen kann. Der zweite Reparaturmechanismus basiert auf der Vorlage eines DNA-Templates, das als Kopiervorlage für den zu reparierenden DNA-Strang dient. Diese Reparatur führt in der Regel zu einer regelkonformen Basenabfolge innerhalb der DNA und einem weiterhin funktionellen Gen, kann aber auch dazu verwendet werden, gezielt DNA-Sequenzen in das Genom einzubringen. Dies können zum einen Punktmutationen, aber auch größere Genbereiche, bis hin zu vollständigen Genen sein. Dieser Reparaturmechanismus wird als „Homology-directed Repair (HDR)“ bezeichnet. Die Effizienzsteigerung der HDR-vermittelten gezielten Integration von Mutationen in das Säuger-genom ist derzeit Bestandteil zahlreicher Forschungsvorhaben.

3.2 Genome Editing am Beispiel der Zinkfinger-Nuklease- und TALEN-Technologien

Prof. Dr. Jens Boch¹

¹ Leibnitz Universität, Institut für Pflanzengenetik, Hannover

Vor 44 Jahren gelang es den Menschen erstmals das Erbgut von Lebewesen gezielt neu zu kombinieren. Seit dieser Zeit entwickelte sich die Molekularbiologie rasant weiter. Vor 22 Jahren wurden molekulare Werkzeuge, sogenannte Meganukleasen genutzt, um das Erbgut direkt innerhalb einer lebenden Zelle an einer Stelle zu verändern. Die Idee basierte auf der Erkenntnis, dass höhere Lebewesen einen Bruch der DNA reparieren können, dabei jedoch entweder Fehler einbauen, oder eine Vorlage zur Korrektur nutzen und damit auch gewünschte Änderungen einbauen.

Alles, was benötigt wird, um diesen zelleigenen Prozess in Gang zu setzen ist ein gezielter Schnitt durch die DNA. Als erste frei programmierbare molekulare Werkzeuge dienten vor 15 Jahren sogenannte Zinkfinger-Nukleasen (ZFN), die damit zum Ursprung des "Genome Editing" wurden und auch heute noch erfolgreich in klinischen Studien eingesetzt werden, um Erkrankungen des Menschen zum Beispiel durch HIV zu heilen. Diese fundamentale Technologie hat jedoch einen entscheidenden Nachteil, der ihren weltweiten Einsatz verhindert hat. Es ist schwierig, langwierig und kostspielig solche ZFNs auf beliebige Ziele im Erbgut umzuprogrammieren.

2009 gab es eine Lösung, die Genome Editing revolutioniert und in die internationale Aufmerksamkeit katapultiert hat. Zusammen mit Kollegen konnten wir den Code knacken wie sogenannte TALE-Proteine eine bestimmte Stelle im Erbgut finden. Diese Proteine besitzen einen repetitiven Bereich, der an die DNA bindet und die Erkennung ist mit "einem Repeat pro DNA-Base" so einfach codiert, dass es kinderleicht wurde, hoch spezifisch jedes beliebige Ziel selbst im hochkomplexen Erbgut höherer Lebewesen zu adressieren.

Rasch wurden diese Proteine zu TALE-Nukleasen (TALEN) weiterentwickelt, die ganz analog zu den ZFN die DNA an einem Zielort schneiden. Mit TALEN hatten Wissenschaftler erstmalig ein Werkzeug zur Verfügung, dass in jedem Labor günstig und schnell hergestellt werden konnte um hoch spezifisch eine gezielte Stelle im Erbgut zu verändern. In der Folgezeit wurde diese Technologie in zahlreichen Lebewesen angewandt und es wurde deutlich, dass Genome Editing voraussichtlich in allen höheren Organismen funktioniert.

Viele der atemberaubendsten Fortschritte im Genome Editing wurden seitdem mit Hilfe der TALEN-Technologie erzeugt. TALEN-editierte Kulturpflanzen, die resistent sind gegen pilzliche und bakterielle Erkrankungen oder veränderte Inhaltsstoffe produzieren werden international bereits angebaut. Sogar beim Menschen selbst ist die TALEN-Technologie angekommen. Mehrere Kinder für die es zuvor keine Hoffnung gab, wurden mit Hilfe einer Therapie, die auf TALEN-editierten humanen Zellen basiert, von Leukämie geheilt. Meganukleasen, ZFN, TALEN CRISPR/Cas, Cpf1 - all dieses sind Beispiele für molekulare Werkzeuge, die die Tür zum Genome Editing weit aufgestoßen haben.

3.3 Anwendungen in der Pflanzenzucht

Prof. Dr. Joachim Schiemann¹

¹ Julius-Kühn-Institut, Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen, Institut für die Sicherheit biotechnologischer Verfahren bei Pflanzen, Quedlinburg

Einhergehend mit dem sich verändernden Klima werden Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung mit neuen Herausforderungen konfrontiert. Häufiger auftretende Extremwetterereignisse und neu einwandernde Krankheiten und Schaderreger erfordern die Anpassung unserer Kulturpflanzen an die neuen Bedingungen in immer kürzer werdenden Zeitabständen.

Schon seit tausenden von Jahren bedient sich die Menschheit der genetischen Selektion, aber erst vor gut 150 Jahren entdeckte Mendel die Regeln der genetischen Vererbung und eröffnete so das Zeitalter der wissenschaftsbasierten Züchtung. In den letzten Jahrzehnten kamen weitere Errungenschaften wie Hybridzüchtung, Marker-gestützte Selektion und Nutzung von gentechnisch veränderten Organismen hinzu, die es uns ermöglichten, neue Sorten schneller und effizienter zu erzeugen.

Ein wichtiger Aspekt in der Züchtung ist die Nutzung von natürlich auftretenden Mutationen. Die induzierte Erzeugung von Mutationen mittels Strahlung oder Chemikalien beschleunigte die Entdeckung neuer Eigenschaften und Phänotypen - sie ist jedoch zufällig und ungerichtet, so dass neben den gewünschten Mutationen eine Vielzahl weiterer unerwünschter Mutationen auftreten. Diese müssen häufig durch einen langwierigen und kostenintensiven Rückkreuzungsprozess eliminiert werden. Dies kann durch neue Pflanzenzüchtungstechniken, insbesondere die Nutzung Sequenz-spezifischer Nukleasen, reduziert und neue Eigenschaften schneller etabliert werden.

Mit Hilfe der neuen Techniken ist es möglich, gerichtet Mutationen in das Genom einzubringen und somit nicht nur die ungewollten zusätzlichen Mutationen zu reduzieren, sondern auch gezielt die Position im Genom zu verändern, welche zu der gewünschten Eigenschaft führt. Seit der Etablierung der neuen Techniken an Modelnpflanzen sind erst wenige Jahre vergangen, doch schon jetzt gibt es Ansätze, die die neuen Techniken gezielt für die Züchtung nutzen. Dazu gehören unter anderem Resistenzen gegen bakterielle und pilzliche Schaderreger - so konnte mit Hilfe der TALEN- und CRISPR/Cas9-Technik bei Weizen durch die Einführung einer einzelnen Mutation in drei Homoallelen eine Resistenz gegen Mehltau erzeugt werden (Wang et al., 2014). Beim Reis konnte durch gezielte Deletion von wenigen Basen im nicht-kodierenden Promotorbereich eines Zuckertransporters genau der Bereich mutiert werden, der von Bakterien für die Infektion der Pflanzen genutzt wird.

Trotz der Deletion ist das Gen für die Pflanze voll funktionell, jedoch kann das Bakterium das Gen nicht mehr für seine Zwecke nutzen und die Pflanze nicht mehr infizieren (Jiang et al., 2013). Eine weitere Anwendung stellt die Mutation eines nicht-kodierenden Bereiches bei Reis dar - dieser verhindert die Expression eines Gens unter Salzstress (Duan et al., 2016). Erste Erfolge konnten zudem in der Resistenzbildung gegenüber Viren erzielt werden. So konnte in Gurken eine breite Virusresistenz mittels CRISPR/Cas9 ohne den Einsatz von Transgenen etabliert werden (Chandrasekaran et al., 2016).

An der Veränderung weiterer Nutzpflanzen mit Hilfe der neuen Techniken wird intensiv gearbeitet, z.B. süßere, länger haltbare Tomaten (Japan), hypoallergener Reis (Japan), virusresistente Pflaumen und Papayas (USA). Neben öffentlich geförderten Forschungseinrichtungen arbeiten auch privat finanzierte Firmen mit Hochdruck an neuen Sorten: so sind neben dem von DuPont entwickelten Hochleistungs-Wachsmais und den von der Pennstate entwi-

Kontakt: Prof. Dr. Joachim Schiemann
joachim.schiemann@julius-kuehn.de

ckelten nicht bräunenden Champignons noch viele weitere neue Phänotypen in der Entwicklungs- und Erprobungsphase. Hierzu zählen u.a. Kartoffeln mit geringerem Acrylamidgehalt nach deren Verarbeitung oder Gluten-freier Weizen (beide Calyxt), trockenheitstoleranter Mais oder auch auskreuzender Hohertrags-Weizen (DuPont).

Obwohl bereits erste Pflanzen mit Hilfe der neuen Techniken der Genom-Modifikation verändert wurden, ist eine rechtliche Einordnung der neuen Techniken im Rahmen der aktuellen GVO-Gesetzgebung bisher nicht erfolgt. Erste Produkte werden in einigen Jahren den Markt erreichen, und es ist zwingend erforderlich, rechtliche Rahmenbedingungen für diese Produkte zu schaffen. In diesem Vortrag werden die neusten Anwendungen der neuen Techniken sowohl für die Forschung als auch für die Pflanzenzüchtung dargestellt und die entsprechenden regulatorischen Aspekte diskutiert.

3.4 Anwendungen des Gen-Editings in der Nutztierzucht

Prof. Dr. Heiner Niemann¹

¹ Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für Nutztiergenetik (ING), Neustadt

Für die landwirtschaftlichen Nutztiere, wie Rind, Schwein, Pferd und Schaf und Geflügel, liegen inzwischen informative Genkarten vor, die die Grundlage für die Entwicklung neuer Züchtungskonzepte und gezielte genetische Modifikationen bilden.

In den letzten Jahren sind zudem sogenannte molekulare Scheren, wie Zinkfinger Nukleasen (ZFNs), TALEN (Transcription activator-like effector nuclease) und CRISPR/Cas (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats) entwickelt worden, die gezielte genetische Veränderungen induzieren können. Dies geschieht im Wesentlichen durch Steigerung der DNA Mutationsrate über Induktion von Doppelstrangbrüchen an vorbestimmten genomischen Stellen.

Die Anwendung dieser molekularen Scheren wird auch Gen-Editing genannt. Der Erfolgreiche Einsatz der molekularen Scheren ist in unterschiedlichen Organismen, wie Insekten, Amphibien, Pflanzen und Säugern, einschließlich Nutztieren und Mensch, gezeigt worden. Das CRISPR/Cas System kann sogar multiple Sequenzen in einem Ansatz mutieren und scheint in dieser Hinsicht ZFNs oder TALEN überlegen zu sein. Besonders bedeutsam für einen erfolgreichen Einsatz von DNA-Nukleasen ist ein höchst möglicher Grad an Spezifität. Es muss sichergestellt sein, dass sogen. Off-target DNA Änderungen (d.h. Mutationen der DNA, die nicht die Ziel-DNA betreffen) ausgeschlossen sind. Diese können mit Hilfe von speziellen Algorithmen identifiziert und das Vorhandensein kann molekulargenetisch geprüft werden.

Alle bisherigen Arbeiten haben ergeben, dass sowohl bei ZFNs, TALENs und CRISPR nur ein äußerst geringer Anteil an Off-target Mutationen zu erwarten ist. Die bisher vorliegenden Resultate zeigen, dass die molekularen Scheren für jedes Gen in jedem Organismus erfolgreich eingesetzt werden können und damit wertvolle Hilfsmittel für Studien zum Verständnis komplexer biologischer Systeme, zur Produktion genetisch modifizierter Tiere, sowohl für landwirtschaftliche (z.B. genetisch bedingte Krankheitsresistenz, Hornlosigkeit bei Milchrindern, verbesserte Produktionsmerkmale) als auch für biomedizinische Zielsetzungen, zur Erstellung spezifischer Zelllinien, für die Züchtung genetisch modifizierter Pflanzen, und sogar für die Behandlung humaner genetischer Erkrankungen sind. Der Vortrag gibt einen aktuellen Überblick zu den potentiellen Anwendungsbereichen des Gen-Editings und beschreibt neue Möglichkeiten für zukunftsorientierte Zuchtstrategien in der Nutztierzucht.

3.5 Anwendungen in der industriellen Biotechnologie

Dr. Gerd Seibold¹

¹ Universität Ulm, Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie, Ulm

Die industrielle Biotechnologie nutzt Mikroorganismen und Enzyme für die industrielle Produktion von verschiedensten Stoffen. Zu den mit Hilfe von Mikroorganismen erzeugten Produkten gehören unter anderem Feinchemikalien, Lebensmittel und Lebensmittelzusatzstoffe, Agrar- und Pharmaprodukte, Hilfsstoffe für die verarbeitende Industrie, und auch großvolumige Chemieprodukte und Treibstoffe.

In der Natur vorkommende Mikroorganismen besitzen ein sehr großes Spektrum an Enzymen und Stoffwechselwegen, die bereits vielfältige Einsatzmöglichkeiten in der industriellen Biotechnologie ermöglichen. Durch klassische Züchtung und Selektion konnten von zahlreichen Mikroorganismen z.B. den Bakterien *Escherichia coli*, *Corynebacterium glutamicum*, *Bacillus subtilis*, *Clostridium acetobutylicum* aber auch der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* Stämme erzeugt werden, die seit vielen Jahren im industriellen Maßstab für die effiziente Produktion von z.B. Vitaminen, Aminosäuren und Nukleotiden als Futtermittelzusatz und Geschmacksverstärker, sowie Lösungsmitteln und Treibstoffen (z.B. Butanol und Ethanol) eingesetzt werden. Für diese Stoffumwandlungen verwerten Bakterien, Archaeen und Pilze nachwachsende Rohstoffe und gelegentlich auch Nebenprodukte und Abfallstoffe aus bestehenden industriellen Verfahren. Daher ergibt sich für die chemische Industrie ein großes Potential für den Einsatz von Mikroorganismen um somit die Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen zu mindern und die Effizienz von bisherigen Prozessen zu steigern.

Die einfache Kultivierung, die hohe Zahl an Zellen in Verbindung mit einfachen Selektionsmöglichkeiten, die vergleichsweise geringe Komplexität der Genome und die in zahlreichen Bakterienspezies auftretende natürliche Kompetenz, welche z.B. den Austausch von Genen auch über Artgrenzen hinweg ermöglicht, führten zum Einsatz von Bakterien als Modellorganismen zur Erforschung der molekularen Mechanismen der Genetik. Die dabei entdeckten Enzyme z.B. Polymerasen und Restriktionsendonucleasen und Methoden z.B. Genomsequenzierung dienen heutzutage als Grundbestandteile des Werkzeugkastens eines jeden Molekularbiologen und ermöglichten bereits vor mehr als 30 Jahren das Genom von Mikroorganismen gezielt für deren Nutzung in der industriellen Biotechnologie zu optimieren. So wurden beispielsweise durch Deletion oder Überexpression von Genen im Genom von *E. coli*, *C. glutamicum* und *S. cerevisiae* Stoffwechselwege optimiert und damit die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten vermindert und die Effizienz von industriellen Prozessen gesteigert.

Durch heterologe Expression von Genen aus anderen Organismen in diesen Mikroorganismen wurden Stämme erzeugt, die neue Produkte synthetisieren oder neue Funktionalitäten z.B. ein erweitertes *Substratspektrum* besitzen. Die Identifikation der mikrobiellen Immunsysteme z.B. CRISPR bringt derzeit viele neue Werkzeuge hervor, welche die Modifikation mikrobieller Genome erleichtert und somit die Optimierung bislang nur schwer modifizierbarer aber für die industrielle Biotechnologie interessanter Organismen z.B. der Gattung *Clostridium* ermöglicht. Daneben existieren neuartige Verfahren zur DNA-Synthese mit deren Hilfe bereits künstliche Genome für Bakterien und Chromosomen für Hefe erzeugt wurden. Damit lassen sich in der nahen Zukunft maßgeschneiderte Organismen zum Einsatz in der industriellen Biotechnologie erzeugen.

3.6 Ethische Aspekte der Genomveränderung

Dr. Stephan Schleissing¹

¹ Ludwig-Maximilians-Universität, Institut Technik-Theologie-Naturwissenschaften, München

Durch den Einsatz von Genome Editing in der Landwirtschaft werden grundsätzlich keine neuen ethischen Aspekte berührt. Allerdings stellt der Einsatz dieser neuen Technologie in gesteigertem Maße die Frage, inwiefern der bisher praktizierte gesellschaftliche Umgang mit dem Einsatz von GVOs dazu geeignet ist, die Akzeptabilität von gentechnisch veränderten Pflanzen auf einer sowohl wissenschaftlich wie ethisch gesicherten Basis zu gewährleisten.

Dieses Erfordernis formuliert zumindest das deutsche Gentechnikgesetz, das in § 1 die „Berücksichtigung ethischer Werte“ unter der Maßgabe postuliert, dass der dabei zu findende „rechtliche Rahmen für die Erforschung, Entwicklung, Nutzung und Förderung der wissenschaftlichen, technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten der Gentechnik“ förderlich ist.

Es stellt sich jedoch die Frage, inwiefern das Nebeneinander von wissenschaftlich basierter Risikobewertung und praktizierter Kennzeichnungspraxis geeignet ist, dem Verbraucher die Unbedenklichkeit des von der EFSA zugelassenen Saatguts mithilfe einer prozessbasierten Kennzeichnungspflicht zu kommunizieren, die im Unterschied zu „konventionell“ hergestelltem Saatgut gerade im Einsatz der Gentechnik als kategorial anderer Technologie die Pflicht zu einer außerordentlichen Kennzeichnung erblickt. Zumindest im Lebensbereich wird dem Verbraucher damit die doppelte Botschaft kommuniziert, dass aus Sicht des Gesetzgebers ein als sicher für Umwelt und Gesundheit eingestuftes Produkt gleichwohl aus ethischen und weltanschaulichen Gründen als „bedenklich“ einzustufen ist.

Der Vortrag plädiert aus ethischer Sicht für eine unmissverständliche und vor allem auch wissenschaftlich kohärente Praxis der Kennzeichnung von Lebensmittelprodukten, bei denen Genomveränderungen aus einem züchterischen Prozess hervorgehen. Er diskutiert mögliche Einwände gegen den Einsatz von Genome Editing, wie sie durch den Wert der Natürlichkeit und des Vorsorgeprinzips vorgebracht werden. Im Mittelpunkt steht dabei die Frage nach dem ethischen Verständnis von "Wahlfreiheit" als Implikat der Kennzeichnungspraxis.

Wissenschaftliche Unbedenklichkeit und die Achtung der Konsumentensouveränität sind zwei unterschiedliche Anspruchsrechte, die im Umgang mit der Regulierung neuer Pflanzen zu beachten sind. Bezüglich der letzteren stellt sich die Frage, inwieweit der zentrale Wert der individuellen „Wahlfreiheit“ des Konsumenten in einem Abwägungsverhältnis zur sozialen Freiheit anderer Stakeholder steht, die entweder an der Welternährung oder aber an der Koexistenz von gentechnischem und ökologischem Anbau interessiert sind.

3.7 Risk estimation of genome editing techniques in the view of a GMO-Panel member of EFSA

Dr. Nils Rostoks¹

¹ University of Latvia, Faculty of Biology, Riga, Lettland

Since the advent of genetic engineering in the 1970-ties researchers have sought more powerful and precise techniques for genome modification, while the agricultural biotechnology industry has exploited these advances to produce transgenic organisms with a wide range of novel traits beneficial for breeders, farmers and consumers.

Recently, major advances in genome editing have been achieved by utilizing site-directed nucleases, most notably the CRISPR-Cas system. European Commission in its role of general EU risk manager in the field of genetically modified organisms has recognized the need for assessment of such techniques, which are collectively known as new plant breeding techniques (NBTs).

The NBTs have been under consideration since 2007, when an expert group was formed to assess them. While plants developed by some of the NBTs, such as cisgenesis or site-directed nucleases 3 (SDN-3) have been recognized to fall under the Directive 2001/18/EC and have been assessed by the European Food Safety Authority, there is no clear position with regards to the other NBTs yet.

At the moment, there is a European Court of Justice case filed by France Council of State to rule on whether NBTs should be regulated according to the EU GMO legislation. EFSA in its role of risk assessor is awaiting the EC decision on whether the plants created by NBTs fall under the GMO legislation. In principle, the EFSA *Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants* and the *Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants* can be applied to risk assessment of the plants created using NBTs.

However, while assessment of intended changes, such as mutations in certain protein coding genes can be straightforward and may, on a case-by-case basis, require lesser amount of event-specific data, some or all of the NBTs have the potential for introducing off-target changes. Assessment or even the detection of such mutations could pose challenges for risk assessment.

3.8 Haltung der Verbraucher zu neuen Techniken

Dr. Mark Lohmann¹

¹ Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Fachgruppe Risikoforschung, Risikowahrnehmung, Risikofrüherkennung und Risikofolgenabschätzung, Abteilung Risikokommunikation, Berlin

Im Hinblick auf das Erkennen und Bewerten von möglichen Gesundheitsrisiken durch den Einsatz neuer Technologien lassen sich zwei Ansätze unterscheiden: Zum einen der technisch-naturwissenschaftliche und zum anderen der sozialwissenschaftliche Ansatz. Der technisch-naturwissenschaftliche Ansatz versucht, auf eine möglichst objektive und methodische Weise die Risiken einer Technologie oder eines Technologieproduktes zu ermitteln. Aus sozialwissenschaftlicher Perspektive stehen die intuitiven Risikoeinschätzungen seitens der Bevölkerung im Fokus, die sich gegebenenfalls deutlich von den Einschätzungen aus technisch-naturwissenschaftlicher Sicht unterscheiden können. Für den Umgang mit öffentlichen Sorgen und Ängsten ist die „objektive“ Risikoabschätzung zwar notwendig, aber nicht hinreichend.

Verbunden mit Partizipationsansprüchen/-forderungen der Bevölkerung aber auch zivilgesellschaftlicher Gruppen an den Prozessen der Wissenschafts- und Technikentwicklung und den damit betrauten Institutionen geht auch die Forderung einher, Befürchtungen und Bedenken dieser Gruppen ernst zu nehmen und im Bewertungsprozess zu berücksichtigen. Die öffentliche Meinung folgt dabei ihren eigenen Gesetzen, die aus rein technisch-naturwissenschaftlicher Sicht nicht immer nachzuvollziehen sind. Bestehende Ängste und fest verankerte Annahmen können dabei realitätsstiftend wirken, weshalb die subjektive Risikobewertung eine erstzunehmende Rolle bei der Einschätzung von gesundheitlichen Risiken spielen sollte. Eine Grundvoraussetzung für erfolgreiche Kommunikationsmaßnahmen ist die umfassende Klärung der Vorkenntnisse von Zielgruppen, wobei hierunter u. a. der Wissensstand, Informations- und Kommunikationsbedürfnisse wie auch Erwartungen an die Kommunikation zu verstehen sind. Ziel ist es, die Informationsrezipienten in die Lage zu versetzen, auf Basis der Kenntnis der faktisch nachweisbaren Konsequenzen eine persönliche Beurteilung der jeweiligen Risiken vornehmen zu können.

Zur Ermittlung von Einstellungen von Verbraucherinnen und Verbrauchern hinsichtlich des Genome Editing hat das BfR in einem ersten Schritt insgesamt vier geschlechtshomogene Fokusgruppen mit den Altersstufen bis 40 Jahre und über 40 Jahre durchgeführt. Dieses Verfahren ist nicht nur hinsichtlich der Sicherheitseinstufung der Technologie und den damit hergestellten Produkten relevant. Ebenfalls ist von Interesse, wie Verbraucherinnen und Verbraucher zu informieren und aufzuklären sind. Für den Aufbau einer Planungsgrundlage zur effektiven Durchführung zukünftiger partizipativer Verfahren wurden folgende Fragestellungen untersucht:

Was wissen Verbraucherinnen und Verbraucher derzeit über Genome Editing?
Wird Genome Editing eher unter Risiko- oder eher unter Nutzenaspekten wahrgenommen?
Gibt es Unterschiede zwischen den Anwendungskontexten? Wie beeinflusst das Wissen über Genome Editing die Bewertung dieses Verfahrens? Welche Informationen wünschen sich Verbraucherinnen und Verbraucher zu Genome Editing und den möglichen Anwendungen? Welche Faktoren beeinflussen die Risikowahrnehmung und in welche Richtung entwickelt sich die öffentliche Meinung?

In der Gesamtschau zeigt die Erhebung, dass Genome Editing für die Bevölkerung eine Form der Gentechnik ist und deshalb ähnliche Vorbehalte wie gegenüber den früheren Gentechnikmethoden vorherrschen. Da die Ursache der Ablehnung in gesundheitlichen Unwäg-

Kontakt: Dr. Mark Lohmann
Mark.Lohmann@bfr.bund.de

barkeiten bei gleichzeitig fehlendem individuellen Nutzen liegt, sollte eine Kommunikationsstrategie insbesondere auf die Bedeutung des Genome Editing für den Einzelnen fokussieren und dabei durch Vermittlung von Fakten zu den einzelnen Risikobereichen zur Klärung und Eingrenzung der Unwägbarkeiten beitragen.

4 Autorenverzeichnis

Boch, Jens 11

Lohmann, Mark 23

Niemann, Heiner 15

Petersen, Björn Dr. 9

Rostoks, Nils 21

Schiemann, Joachim 13

Schleissing, Stephan 19

Seibold, Gerd 17