



Bundesamt für
Verbraucherschutz und
Lebensmittelsicherheit



Genom-Editierung

Funktionsweise und Anwendungen

GENTECHNIK



Genom-Editierung

Die Züchtung von Kulturpflanzen und Nutztieren nutzt von jeher technische Methoden. Der wissenschaftliche Fortschritt in der Molekularbiologie hat in den letzten Jahren zu neuen Techniken geführt, die unter dem Begriff „Genom-Editierung“ (genome editing) zusammengefasst werden. Diese Methoden erlauben einen schnelleren und effizienteren Züchtungsfortschritt.

Welche Techniken wurden entwickelt und wie funktionieren sie?

Oligonukleotid gerichtete Mutagenese (OGM): Oligonukleotide sind kurze synthetische DNA-Moleküle. Deren DNA-Sequenz gleicht der eines Pflanzengenes, das man verändern möchte, mit der Ausnahme von einem Nukleotid (Base). Das Oligonukleotid wird in die Zelle eingebracht und lagert sich durch die Ähnlichkeit an eben dieses Gen an. Da aber an einer Stelle die Basenpaarung fehlerhaft ist, wird ein natürliches Reparatursystem der Zelle aktiviert. Ein Enzym der Pflanze schneidet aus der Pflanzen-DNA an dieser Stelle ein Nukleotid aus und setzt nach Vorgabe des Oligonukleotides ein neues ein. Danach löst sich das Oligonukleotid ab und wird abgebaut. Damit ist in die pflanzliche DNA von der Pflanze selbst gezielt eine Punktmutation eingebaut worden.

TALEN, Zinkfinger-Nukleasen: Das Werkzeug für diese Verfahren besteht aus zwei Komponenten: Einer „Genscher“ (Nuklease), welche die Erbsubstanz schneidet, und einem „Lotsen“, der diese Nuklease an eine gewünschte Stelle der Erbsubstanz lenkt. Der „Lotse“ besteht aus einem Protein mit fingerähnlichen Strukturen, bei denen die Finger ein oder mehrere Nukleotide spezifisch erkennen können. Kombiniert man die passenden Finger miteinander, können diese eine Stelle der Erbsubstanz genau erkennen. An den Fingerbereich ist die Nuklease gekoppelt, die nach der spezifischen Bindung die Erbsubstanz schneidet. Auch hier repariert die Zelle den verursachten Schnitt selbstständig und sorgt so für die Mutation.

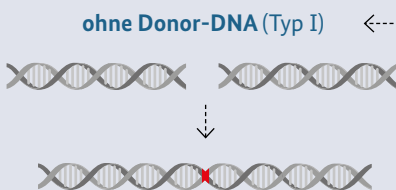
CRISPR-cas9: Das CRISPR-System ist ursprünglich Teil eines bakteriellen Abwehrmechanismus gegen Viren und besteht aus einer Nukleinsäure-Komponente (guide-RNA) und, wie oben, aus einer Nuklease (cas9). Die RNA-Komponente beinhaltet die Lotsenfunktion, denn ein Teilbereich dieser RNA bindet spezifisch an die entsprechende Stelle der Erbsubstanz. An den übrigen RNA-Teil lagert sich die Nuklease an. Nach dem durch die Nuklease entstandenen Schnitt in der Ziel-DNA setzt wiederum der zelleigene Reparaturmechanismus ein, welcher zu einer Mutation führen kann.

TALEN, Zinkfinger-Nukleasen und CRISPR-cas9 werden auch unter dem Begriff „ortsgerichtete Nukleasen“ (engl.: Site Directed Nucleases, kurz SDN) zusammengefasst.

Die Techniken der Genom-Editierung werden an Zellen durchgeführt, die dann über Gewebekulturtechnik entweder zu ganzen Pflanzen regenerieren oder, bei Tieren, als befruchtete Eizelle in ein Muttertier überführt werden.

Genom-Editierung – was ist anders?

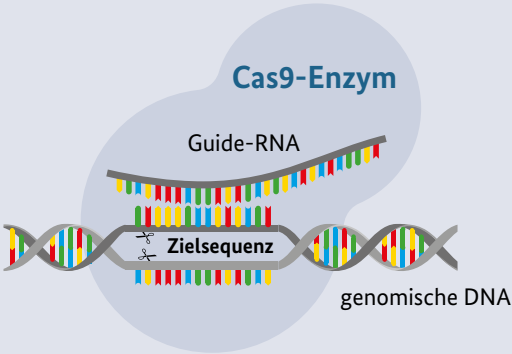
Bei der herkömmlichen Züchtung werden Veränderungen im Genom genutzt, ohne zu wissen, an welcher Stelle im Genom die Veränderung vorliegt. In einem Selektionsprozess müssen zudem aus vielen unerwünschten Veränderungen die erwünschten herausortiert werden. Bei der Genom-Editierung dagegen wird ein Gen zielgenau vorherbestimmt und verändert. Wie sich die Veränderung jedoch gestaltet, hängt davon ab, wie die Werkzeuge der Genom-Editierung eingesetzt werden: Der „Lotsen“-Teil sorgt zunächst dafür, dass der Nuklease-



punktueller Veränderung, frei

Teil sich an einer gewünschten Stelle anlagert und dort einen Schnitt in den DNA-Strang setzt. Jetzt kommt es darauf an, wie dieser Schnitt von der Zelle repariert wird:

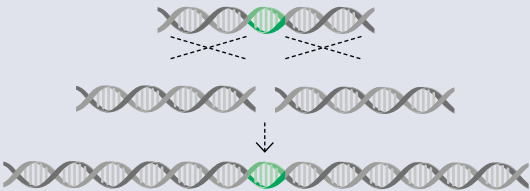
Überlässt man es der Zelle, so entsteht an der reparierten Stelle häufig eine Punktmutation (Typ I). Schleust man hingegen ein Stück synthetische DNA in die Zelle ein, das sich um ein oder wenige Nukleotide von der Zielsequenz unterscheidet, nutzt die Zelle diese DNA als Vorlage, um den Schnitt zu schließen. Im Ergebnis wird die enthaltene Veränderung übernommen (Typ II). Veränderungen wie durch Typ I und Typ II können auch natürlicherweise auftreten. Schließlich ist es möglich, eine synthetische DNA in die Zelle zu geben, die neben der ursprünglichen Sequenz ein größeres Stück Fremd-DNA beinhaltet. Auch dieses wird dann bei der Reparatur in den Schnitt eingebaut (Typ III).



Doppelstrangbruch



mit Donor-DNA (Typ II)



punktuelle Veränderung, vorgegeben

Genom-Editierung – was kann sie leisten?

Mittlerweile sind die Genome zahlreicher Kulturpflanzen bekannt. Daher könnten etwa Gene, die für die Bildung von nicht bekömmlichen Pflanzenstoffen verantwortlich sind, gezielt abgeschaltet werden. Resistenzmechanismen, die während der herkömmlichen Züchtung durch ungewollte Mutation verlorengegangen sind, könnten gezielt wiederhergestellt werden. Damit ist diese Technik ein wichtiges Werkzeug für die Resistenzzüchtung. Vor allem die CRISPR-cas9 Technik ist hier von großem Potential, da die Anwendung im Labor technisch sehr einfach, kosteneffizient und effektiv ist. Auch in der Tierzucht sind die Genome wichtiger Nutztiere bekannt, so dass die vorliegenden Genkarten einen gezielten Einsatz dieser Techniken erlauben.

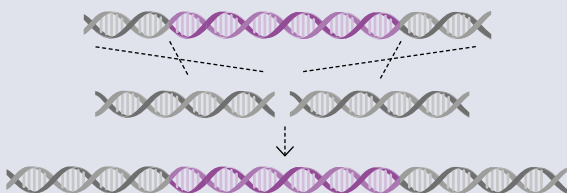
Beispiele erfolgter Anwendung bei Nutzpflanzen:

- Resistenzzüchtung, z. B. Mehлтаuresistenz in Weizen, Braunfäuleresistenz in Reis
- Reduzierung schädlicher, möglicherweise krebsfördernder Inhaltsstoffe, z. B. Reduzierung von trans-Fetten in Soja, Reduzierung der Zuckerbildung in Kartoffeln zur Vermeidung von Acrylamidbildung
- Herbizidresistenz in Raps

Beispiele erfolgter Anwendung bei Nutztieren:

- Erhöhung der Krankheitsresistenz, z. B. Produktion von Schweinen mit einer Resistenz gegen Infektionen mit dem PRRS-Virus (Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus),
- Allergen-Reduktion, z. B. Verminderung von allergenem β -Lactoglobulin in Milch (Laktose-Intoleranz) oder Ovalbumin in Eiern

→ mit Donor-DNA (Typ III)



Gen-Insertion

Genom-Editierung und das Gentechnikrecht

Ob aus Genom-Editierung gentechnisch veränderte Organismen (GVO) resultieren, die dem Gentechnikrecht unterfallen, lässt sich für die meisten Techniken nicht pauschal beantworten. Es kommt nämlich nicht nur darauf an, dass bei der Anwendung eine genetische Veränderung erzeugt wird, sondern auch darauf, dass diese auf natürliche Weise nicht hätte entstehen können. Daraus folgt, dass einige Techniken, darunter CRISPR-Cas9, je nach Anwendung sowohl GVO als auch Nicht-GVO erzeugen können.

Im Jahre 2007 wurde eine Arbeitsgruppe der EU-Mitgliedstaaten zu dieser Frage eingesetzt, die der Europäischen Kommission im Jahre 2012 einen Bericht überreicht hat (New Techniques Working Group). Die Zentrale Kommission für die biologische Sicherheit (ZKBS) in Deutschland, ein unabhängiges Beratungsgremium der Bundesregierung, hat sich ebenfalls im Jahre 2012 in einem Bericht zu dieser Frage geäußert. Einzelne EU-Staaten haben in verschiedenen Einzelfällen Feststellungen getroffen, z. B. Deutschland zu einem mittels OGM erzeugten Raps.

Der Europäischen Gerichtshof (EuGH) berät derzeit darüber, ob Techniken wie die Genom-Editierung zur Mutagenese zählen und damit vom europäischen Gentechnikrecht ausgenommen sind. Da der EuGH das oberste rechtsprechende Organ der EU ist, wird dem Urteil große Bedeutung zugemessen. Das Urteil wird für den Sommer 2018 erwartet.

	Traditionelle Pflanzenzüchtung
Art der Veränderungen	alle Formen der Mutation
Genom-Ort	ungezielt
Qualität der Veränderung	ungerichtet
Off targets *	viele
Technische Umsetzbarkeit	aufwändig, langsam
Zulassung	schnell (nur Sortenzulassung)

* Ortsspezifische Nukleasen haben eine bestimmte Fehlerquote. Dadurch wird die DNA ab und zu an unspezifischen Stellen geschnitten. Dieses wird als off-target-Aktivität bezeichnet.



Weiterführende Informationen

Informationen zu den neuen Züchtungstechniken finden Sie in Form einer Liste von oft gestellten Fragen und deren Antworten auf der BVL-Webseite unter:

www.bvl.bund.de/neueZuechtungstechniken



Hier finden Sie weiterhin einen wissenschaftlichen Bericht der Fachbehörden im Geschäftsbereich des BMEL zu den neuen Techniken in der Pflanzenzüchtung und der Tierzucht. Außerdem können Sie hier eine rechtliche Einschätzung des BVL, vor allem zu OGM und CRISPR-cas9, einsehen sowie ein kurzes Erklärvideo zur Funktion der Genom-Editierung.

	Genom Editierung	Gentechnische Methoden
	Punktmutationen oder Einbau neuer Sequenzen	Einbau neuer Sequenzen
	gezielt	ungezielt
	gerichtet	gerichtet
	keine oder wenige	wenige
	schnell	schnell
	Zulassungsbedürftigkeit wird auf EU-Ebene derzeit geprüft	aufwändig, zeitintensiv

Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)

Das BVL wurde im Jahr 2002 als selbstständige Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) für das Risikomanagement im Bereich der Lebensmittelsicherheit errichtet. Der Arbeitsschwerpunkt des BVL liegt im gesundheitlichen Verbraucherschutz. Zu seinen Aufgaben gehört es, die Koordination zwischen Bund und Ländern zu verbessern, die Kommunikation von Risiken transparenter zu gestalten und Risiken zu managen, bevor aus ihnen Krisen entstehen.

Beispielsweise koordiniert das BVL die von den Ländern durchgeführten Überwachungsprogramme für Lebensmittel, Futtermittel und Bedarfsgegenstände und ist nationale Kontaktstelle für das Schnellwarnsystem der Europäischen Union (RASFF). Im Krisenfall fungiert das BVL als Lagezentrum für das BMEL. Zusätzlich kann die Task Force „Lebensmittel- und Futtermittelsicherheit“ einberufen werden.

Das BVL ist die zuständige Behörde für die Zulassung von Pflanzenschutzmitteln und Tierarzneimitteln in Deutschland sowie für Genehmigungsverfahren bei gentechnisch veränderten Organismen. Im BVL sind ein europäisches und acht nationale Referenzlaboratorien für bestimmte Rückstände und Kontaminanten sowie das Resistenzmonitoring tierpathogener Erreger angesiedelt.

Kontakt:

**Bundesamt für Verbraucherschutz
und Lebensmittelsicherheit**

Postfach 1564 · 38005 Braunschweig

Telefon: 0531 / 87602 -0

E-Mail: poststelle@bvl.bund.de

www.bvl.bund.de

