

TEST
BIOTECH

Testbiotech e. V.
Institut für unabhängige
Folgenabschätzung in
der Biotechnologie

Gentechnik gefährdet den Artenschutz

Warum die Ausbreitung gentechnisch veränderter Organismen
in den natürlichen Populationen verhindert werden muss

Gentechnik gefährdet den Artenschutz

*Warum die Ausbreitung gentechnisch veränderter Organismen
in den natürlichen Populationen verhindert werden muss*

Christoph Then, Testbiotech
November 2019

Dank an Katharina Kawall für den Inhalt der drei Kästen zum Thema CRISPR/ Cas, an Sylvia Hamberger für ihre Hinweise zu Neobionten und dem Marmorkrebs. Dank an das Team von Testbiotech, das mit vielen Hinweisen, Korrekturen und Ergänzungen zum Bericht beigetragen hat.

Illustrationen: Timo Zett

Layout: Claudia Radig-Willy

Erstellt im Auftrag des
Deutschen Naturschutzrings (DNR)



Impressum

Testbiotech

Institut für unabhängige Folgenabschätzung in der Biotechnologie

Frohschammerstr. 14

D-80807 München

Tel.: +49 (0) 89 358 992 76

Fax: +49 (0) 89 359 66 22

info@testbiotech.org

www.testbiotech.org

Geschäftsführer: Dr. Christoph Then

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
1. Einführung	6
<i>Infokasten: Was ist die neue Gentechnik?</i>	6
2. Gentechnik – besser als die Evolution?	8
3. Die Evolution: komplexer, als die Gentechnik es wahrhaben will	9
4. Artensterben, Stabilität der Ökosysteme und die Gentechnik	11
4.1 Das Beispiel des Marmorkrebses: unkontrollierte Ausbreitung ganz ohne Gentechnik	12
4.2 Das Beispiel der „Monarch-Fliege“	14
<i>Infokasten: Durch neue Gentechnik können Organismen mit neuen genetischen Kombinationen geschaffen werden</i>	16
4.3 Das Beispiel des Mammuts	17
<i>Infokasten: Ungewollte Nebeneffekte von CRISPR/Cas9</i>	19
5. Der Bericht der IUCN	20
5.1 Esskastanien in den USA	20
5.2 Gentechnisch veränderte Korallen	22
5.3 Gentechnisch veränderte Honigbienen	23
6. Probleme beim Umgang mit der neuen Gentechnik	23
7. Schlussfolgerungen und Empfehlungen	24
Quellenangaben	26

Zusammenfassung

Dieser Bericht befasst sich mit den Folgen gentechnischer Eingriffe in die Prozesse der Evolution. Führende WissenschaftlerInnen, die im Bereich ‚neue Gentechnik‘ tätig sind, sprechen bereits von einem „Ende vom Anfang“ (George Church, 2012): In Zukunft sollen neue Lebensformen nicht mehr aus den natürlichen Prozessen der Selbstreproduktion und Selbstorganisation entstehen, sondern werden vom Menschen ‚designt‘. Dabei spielen neue Gentechnikverfahren, wie die ‚Gen-Schere‘ CRISPR/Cas, eine wichtige Rolle.

Tatsächlich erlaubt die Gentechnik die Umgehung der natürlichen Mechanismen von Genregulation und Vererbung. Wir haben heute die technischen Möglichkeiten, Zellen und Organismen zu schaffen, die sich erheblich von jenen unterscheiden, die aus der ‚Urzelle‘ hervorgegangen sind. Wir können in die ‚Keimbahn der biologischen Vielfalt‘ eingreifen und die Zukunft der Biosphäre einem ‚Design aus dem Genlabor‘ unterwerfen.

Durch den gezielten Eingriff ins Erbgut können, auch wenn keine zusätzlichen Gene eingefügt werden, spezifische Muster der Veränderung und, daraus resultierend, spezifische Neukombinationen genetischer Information geschaffen werden. Die damit einhergehenden neuen biologischen Eigenschaften gehen auch mit neuen Risiken einher, insbesondere wenn die Organismen in die Umwelt freigesetzt werden und sich in den natürlichen Populationen ausbreiten können.

Das Beispiel der ‚Monarch-Fliege‘

Ein aktuelles Beispiel für konkrete Risiken ist die sogenannte ‚Monarch-Fliege‘, die mit der ‚Gen-Schere‘ CRISPR/Cas verändert wurde: Drei kleine Veränderungen einzelner Basenpaare innerhalb eines Gens führen dazu, dass Tauffliegen gegenüber dem Gift bestimmter Pflanzen unempfindlich werden. Sie können das Gift dann auch speichern und werden für ihre Fressfeinde so selbst giftig (Karageorgi et al., 2019).



Dieser Bericht warnt vor den möglichen Folgen einer massenhaften Einbringung neuer Genkombinationen in die natürlichen Populationen. Während die ‚Monarch-Fliege‘ nicht zur Freisetzung vorgesehen ist, gibt es inzwischen viele Anwendungen an Insekten, Bäumen, Nagetieren, Korallen und Mikroben, für die Freisetzungen geplant sind. Deren Einsatz wird sogar im Rahmen des Artenschutzes propagiert. Im Bericht vorgestellt werden die Beispiele von gentechnisch veränderten Bäumen, Korallen und Bienen.

Basierend auf den Grundlagen der Evolutionstheorie, Beobachtungen zum Artensterben und der Erfahrung mit invasiven Arten kommt dieser Bericht zu einer kritischen Einschätzung: Freisetzungen von gentechnisch veränderten Organismen, die sich in den natürlichen Populationen ausbreiten und vermehren, könnten die Stabilität ökologischer Systeme rasch überfordern. Die neuartigen Organismen können wie ‚Störsender‘ auf ihre Umwelt und die Netzwerke der biologischen Vielfalt wirken und das Artensterben beschleunigen.

Die Gefahr einer ‚biologischen Demenz‘

In diesem Zusammenhang wird darauf verwiesen, dass die DNA als Grundlage der Vererbung auch der Speicher der Erinnerung an die gemeinsame Evolution der bestehenden Lebensformen ist. Sie repräsentiert etwa vier Milliarden Jahre gemeinsamer Evolution. Die Art und Weise, wie die Information gespeichert wird und sich kontinuierlich verändert, unterliegt dabei vielfältigen Regeln, die die bestehende Artenvielfalt schützen und deren weitere kohärente Entwicklungen gewährleisten sollen. Die im Erbgut gespeicherte Information ist dabei nicht nur ein Spiegel der Vergangenheit, sondern auch der Gegenwart und Zukunft der biologischen Vielfalt. Auf dieser ‚gemeinsamen Erinnerung‘ beruht die Fähigkeit der gegenwärtigen Lebewesen zur Anpassung und zur Interaktion in den Ökosystemen, sowohl zwischen als auch innerhalb der Arten.

Bei einem Verlust von Arten droht diese ‚gemeinsame Erinnerung‘ verloren zu gehen. Doch nicht nur das Aussterben von Arten kann zu ‚biologischer Demenz‘ führen: Auch Eingriffe in das Erbgut können die dort gesammelten Informationen in ihrer Struktur, Konsistenz und Funktion gefährden und disruptive Prozesse einleiten. In Anlehnung an die Grundlagen der modernen Evolutionstheorie kann man auch von „einer großen Menge an nicht aufeinander abgestimmten Gen-Mustern“ (Dobzhanski, 1951) sprechen, die sich nicht in Übereinstimmung mit denen befinden, die durch die Evolution hervorgebracht wurden und so die „Integrität der über lange Zeit evolvierten Genotypen, die die existierenden Arten ausmachen“ (ebd.) gefährden.

Die neue Gentechnik ist eine große Herausforderung

Dieser Bericht zeigt, dass die neue Gentechnik eine große Herausforderung an die Risikoprüfung darstellt:

- › Um die Risiken zu untersuchen, reicht es nicht, die einzelnen gentechnischen Veränderungen isoliert zu betrachten. Vielmehr müssen neue Muster der Gen-Veränderungen und neue Kombinationen genetischer Informationen im Kontext mit dem Genom berücksichtigt werden. Die damit zusammenhängenden biologischen Fragestellungen und Risikofragen sind oft wesentlich komplexer als bei der bisherigen Gentechnik.
- › Um eine Risikobewertung überhaupt durchführen zu können, müssen die eingesetzten Werkzeuge, alle Verfahrensschritte und alle gewollt oder ungewollt herbeigeführten Veränderungen einbezogen werden. Denn sowohl die erwünschten als auch die unerwünschten Effekte und damit verbundene Risiken werden von den jeweils eingesetzten Verfahren beeinflusst.
- › Erstmals tritt mit der neuen Gentechnik auch die Veränderung der genetischen Eigenschaft natürlicher Populationen in den Vordergrund. Die damit zusammenhängenden Fragen in Bezug auf Interaktionen mit der Umwelt, der Epigenetik und der fehlenden räumlich-zeitlichen Kontrollierbarkeit lassen es fraglich erscheinen, ob eine Risikobewertung überhaupt zu belastbaren Ergebnissen kommen kann. Um die tatsächlichen Auswirkungen zu erforschen, müssten umfangreiche und langandauernde Freisetzungversuche erfolgen, deren Folgen aber in vielen Fällen bereits unumkehrbar bzw. unkontrollierbar wären.

Elementare Regeln für den Umgang mit Gentechnik-Organismen

Entscheidend für den Umgang mit der neuen und alten Gentechnik sind deswegen folgende Regeln:

- › Die Regulierung und Zulassungspflicht muss, ausgehend von den jeweiligen Verfahren, alle Organismen erfassen, die mit Gentechnik in ihrem Erbgut verändert sind, auch wenn keine zusätzlichen Gene eingefügt wurden.
- › Die räumliche und zeitliche Kontrollierbarkeit der Gentechnik-Organismen muss gewährleistet sein. Das heißt jegliche Freisetzungen müssen strikt an die Möglichkeit von wirksamen Kontrollen und ‚Rückholbarkeit‘ gebunden sein.

Zudem sollte aus der Sicht des Naturschutzes geprüft werden, inwieweit ein ‚Recht‘ der natürlichen Arten und der biologischen Vielfalt auf Wahrung ihrer natürlichen Integrität und ihrer weiteren Entwicklung auch gesetzlich verankert werden kann. Die biologische Vielfalt und ihre weitere Entwicklung sollte nicht länger als freie Verfügungsmasse für gentechnische Experimente angesehen werden.

1. Einführung

Die neuen Gentechnikverfahren wie die ‚Gen-Schere‘ CRISPR/Cas ermöglichen tiefgreifende Eingriffe in das Erbgut von Tieren und Pflanzen. Die Entwicklung ist geprägt von einer wachsenden Zahl möglicher neuer Anwendungen. Verglichen mit der bisherigen Gentechnik unterscheidet sich die neue Gentechnik nicht nur durch ihre technischen Eigenschaften, sondern auch durch ihre Ziele. Diese richten sich keineswegs nur auf domestizierte Pflanzen und Tiere oder auf Organismen, die im Labor gehalten werden. Stattdessen sehen wir eine wachsende Anzahl von Projekten, in denen es um Eingriffe in natürliche Populationen wie Insekten, Nagetiere und Bäume geht, die alle in ihre komplexen Ökosysteme eingebettet sind.

So wird in den USA derzeit die Freisetzung von gentechnisch veränderten Esskastanien-Bäumen propagiert, die gegen eine Pilzkrankung resistent sein sollen (Popkin et al., 2018). Außerdem wird diskutiert, Insekten und Nagetiere durch „Gene Drives“ so zu verändern, dass man ganze Populationen ausrotten oder verändern könnte (Critical Scientists Switzerland, 2019). Um die Übertragung von Malaria zu bekämpfen, könnten Mücken mit transgenen Pilzen infiziert werden, die ein Insektengift produzieren (Lovett et al., 2019). Diskutiert wird auch, Insekten mit dem Ziel einzusetzen, gentechnisch veränderte Viren in der Umwelt zu verbreiten (Reeves et al., 2018).¹ Mit einigen dieser Anwendungen befasst sich auch eine aktuelle Übersicht der International Union for Conservation of Nature (IUCN, 2019).

Ausgewählte Beispiele, die von der IUCN genannt werden, werden in diesem Bericht, den wir für den Deutschen Naturschutzring (DNR) erstellt haben, kritisch analysiert. Dabei diskutieren wir auch, inwieweit die Mittel der Gentechnik generell geeignet sind, die Evolution zu wiederholen, zu verbessern oder zu verändern und dadurch einen Beitrag zum Schutz der Arten und der biologischen Vielfalt zu leisten.

Was ist die neue Gentechnik?

Die neue Gentechnik wird unter dem Sammelbegriff ‚Genome Editing‘ zusammengefasst und schließt damit eine ganze Reihe neuer Verfahren ein: die zielgerichteten Nukleasen und die Oligonukleotid-gerichtete Mutagenese (ODM). Die zielgerichteten Nukleasen sind besser bekannt unter dem Namen ‚Gen-Scheren‘, die mittlerweile wohl bekannteste von ihnen ist CRISPR/Cas9 (engl. Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats/CRISPR associated). CRISPR/Cas9 ist ein noch relativ junges Verfahren, das ursprünglich in Bakterien als deren Abwehrmechanismus gegenüber eindringenden Viren entdeckt wurde. WissenschaftlerInnen untersuchten diese Mechanismen und übernahmen sie für die Anwendung im Labor, um damit das Erbgut von pflanzlichen, tierischen und menschlichen Zellen nach ihren Wünschen umzuschreiben.

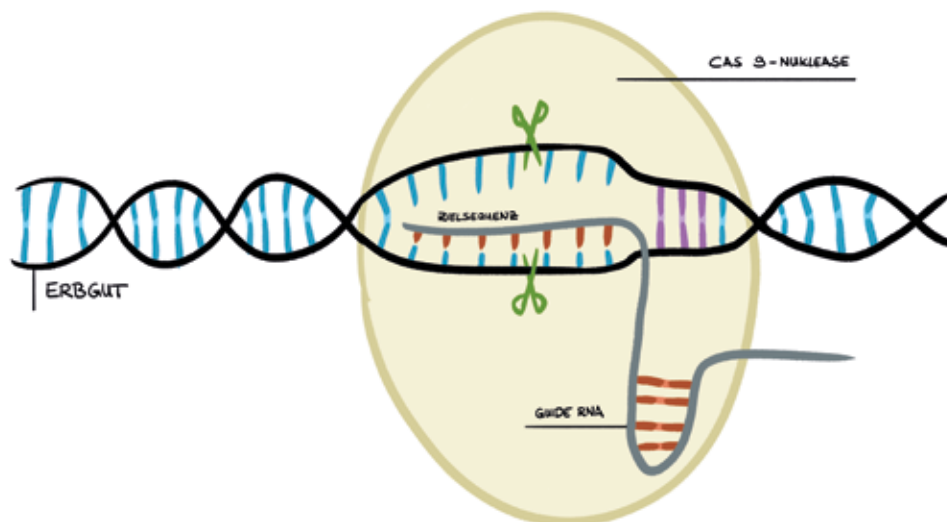
Eine Anwendung von CRISPR/Cas9 setzt voraus, dass das Erbgut des jeweiligen Zielorganismus durch Sequenzierverfahren bereits entschlüsselt worden ist. Das ist bei vielen Organismen bereits der Fall. Das Erbgut der übrigen Arten, welches bislang noch nicht entschlüsselt ist, soll in den nächsten zehn Jahren durch große Sequenzierungsprojekte aufgeklärt werden (Lewin et al., 2018). Anhand solcher Referenzgenome können die WissenschaftlerInnen jene Genabschnitte ausfindig machen, die sie gezielt ansteuern und verändern möchten.

¹ http://vcdn.vod.spiegel.de/2382/43/21/1631234/KFAoUKBR1631234_1280x720_2500.mp4?fv=1http://

CRISPR/Cas9 besteht aus zwei Elementen: einer Schneide- und einer Erkennungskomponente. Durch die Erkennungskomponente, die sogenannte ‚Guide RNA‘, wird die Schneidekomponente, die ‚Gen-Schere‘, an eine Sequenz im Erbgut des Zielorganismus gebracht und führt dort einen Bruch in der DNA-Struktur ein.

Dieser DNA-Bruch wird von der Zelle als DNA-Schaden erkannt und aktiviert zelleigene Reparaturmechanismen, um den DNA-Schaden schnellstmöglich zu verschließen. Zum einen können Reparaturprozesse aktiv werden, die entweder zu einer fehlerhaften, ungesteuerten Reparatur führen oder aber den ursprünglichen Zustand wiederherstellen. Das wird unter dem Begriff SDN-1 (Site directed Nuclease-1) zusammengefasst. Andererseits können andere Reparaturmechanismen wirken, die durch die Zugabe einer DNA-Reparaturvorlage eine gerichtete Veränderung innerhalb der Zielregion der DNA einfügen. Das können entweder einzelne Buchstaben der DNA sein, man spricht von SDN-2-Anwendungen, bis hin zum Einbringen ganzer Gene, was dann unter dem Begriff SDN-3 zusammengefasst wird.

Damit lassen sich Gene im Erbgut der Zielorganismen an- oder ausschalten sowie entfernen oder einfügen. Außerdem können Gene anders abgelesen werden oder ihre Produkte in ihrer Wirkung verändert werden.



2. Gentechnik – besser als die Evolution?

Dank neuer Werkzeuge wie CRISPR/Cas können GentechnikerInnen dem Erbgut mehr oder weniger beliebig neue genetische Information hinzufügen, das bestehende Erbgut verändern oder auch Genfunktionen löschen. Sie haben herausgefunden, wie man die natürlichen Regeln von Vererbung und Genregulation umgehen kann. Nach Ansicht von George Church und Jennifer Doudna, die bei der Entwicklung von CRISPR/Cas führend beteiligt waren, erlauben die neuen Methoden sogar tiefgreifende Eingriffe in die Evolution. Demnach stehen wir am „*Ende vom Anfang*“ (Church & Regis, 2012, Seite 225). Damit ist gemeint, dass die gentechnische, vom Menschen gemachte Gestaltung der Evolution die bisherige Entwicklung ablösen wird. Jennifer Doudna schreibt dazu in ihrem Buch „Eingriff in die Evolution“ (2019):

„Die Zeiten, in denen das Leben ausschließlich durch die schwerfälligen Kräfte der Evolution geprägt wurde, sind vorüber. Wir stehen an der Schwelle zu einem neuen Zeitalter, in dem wir die Herren über die genetische Ausstattung allen Lebens und all ihre vielfältigen, lebensprühenden Folgen sind. Schon jetzt ersetzen wir das taube, dumme, blinde System, das über die Erdzeitalter hinweg das genetische Material auf unserem Planeten geformt hat, durch ein System der bewussten, absichtsvollen, von Menschen gelenkten Evolution.“ (251/252)

Und George Church drückt es so aus (2012):

“Synthetic genomics has the potential to recapitulate the course of natural genomic evolution, with the difference that the course of synthetic genomics will be under our own conscious deliberation and control instead of being directed by the blind and opportunistic processes of natural selection.” (Seite 13)

Die technischen Möglichkeiten haben in den letzten Jahren tatsächlich immer weiter zugenommen und reichen von der Synthese ganzer Genome (Gibson et al., 2010; Fredens, 2019), Veränderungen komplexer biologischer Eigenschaften (Zsögön et al., 2018) bis hin zu Gene Drives, mit denen natürliche Populationen gentechnisch verändert werden sollen (siehe z.B. Noble et al., 2018; Gantz & Bier, 2015). Sogar der Einsatz der Gentechnik zur Wiedereinführung ausgestorbener Arten bis hin zur Auferstehung des Neandertalers wird propagiert (Church & Regis, 2012).

Ist die Gentechnik tatsächlich geeignet, die Zukunft des Lebens auf unserem Planeten zu gestalten? Können wir die Natur durch Eingriffe in die Evolution verbessern? In jedem Fall haben Doudna und Church in einem Punkt Recht: Die Evolution funktioniert nach anderen Regeln und Gesetzmäßigkeiten als die Gentechnik. Die natürliche Artenvielfalt, die lebenden Organismen sind nicht durch bewusstes Design entstanden.

Greift der Mensch in die Evolution ein, ist es tatsächlich das „Ende vom Anfang“: Bisher stammen alle Lebensformen von natürlichen Vorfahren und letztlich von einem natürlichen Ursprung ab. Leben in seinen bestehenden Formen ist ein Kontinuum mit seinem Ursprung, der Milliarden Jahre zurückliegt. Oder wie der Philosoph Karl Popper (Popper, 1987) es ausdrückt:

„Die Urzelle lebt noch immer. Wir alle sind die Urzelle (...) Die Urzelle hat vor Milliarden von Jahren begonnen, und die Urzelle hat in Form von Trillionen von Zellen überlebt. Und sie lebt noch immer, in jeder einzelnen aller der jetzt lebenden Zellen. Und alles Leben, alles was je gelebt hat und alles was heute lebt, ist das Resultat von Teilungen der Urzelle. Es ist daher die noch lebende Urzelle.“

Wir haben aber heute erstmals die technischen Möglichkeiten, Zellen zu schaffen, die sich erheblich von denen unterscheiden, die aus der „Urzelle“ hervorgegangen sind. Wir können Organismen schaffen, die die weitere Entwicklung der bestehenden Lebensformen, deren Selbstregulation und Selbstorganisation sowie die ökologischen Netzwerke verändern, stören oder gar zerstören. Vieles spricht also dafür, dass jetzt tatsächlich das „Ende vom Anfang“ der Natur des Lebens eingeläutet werden könnte. Wir können in die ‚Keimbahn der biologischen Vielfalt‘ eingreifen und die Zukunft der Biosphäre einem Design ‚aus dem Genlabor‘ unterwerfen.

3. Die Evolution: komplexer, als die Gentechnik es wahrhaben will

Bisher verdanken also alle Arten ihr Entstehen und ihre Erhaltung den Vorgängen und Mechanismen, die die Evolution hervorgebracht hat. Aber ist dieses System der Evolution nach vielen Millionen von Jahren tatsächlich immer noch *taub, dumm, blind* und *schwerfällig*, wie Doudna schreibt?

Das Erbgut, die DNA, die chemische Grundlage der Vererbung, ist der Speicher der Erinnerung an die gemeinsame Evolution alles Lebendigen. Sie repräsentiert etwa vier Milliarden Jahre gemeinsamer Erfahrung seit Anbeginn des Lebens, von Zellen, Organismen und Arten, gemeinsam gesammelt, ausgewertet und selektiert. Die im Erbgut gespeicherte Information ist nicht nur das Ergebnis der Evolution, sondern auch deren Gegenwart und Zukunft.

Auf der gemeinsamen Erfahrung und der über sie gespeicherten Erinnerung beruht die Fähigkeit der gegenwärtigen Lebewesen zur Anpassung, zur Interaktion in den Ökosystemen, sowohl zwischen den Arten als auch innerhalb der Arten. Egal, ob es um die Wechselwirkungen zwischen Biene und Blüte, Mikrobe und Wurzel oder um die Fortpflanzung und die Beziehungen innerhalb der Nahrungsnetze geht, die DNA ist der Speicher, der das Verhalten und das Miteinander steuert.

Dabei geht die in der DNA gespeicherte Information keineswegs nur auf rein zufällige Ereignisse zurück. Die Art und Weise, wie die Information gespeichert und verändert werden kann, unterliegt vielfältigen Regeln, die das Vorhandene schützen und weitere kohärente Entwicklungen ermöglichen können. Die Evolution ist in ihrer Gesamtheit weder vorhersagbar noch rein zufällig. Diese Mechanismen haben wenig gemein mit dem verzerrten Bild einer Evolution, die nur auf zufälligen Mutationen und dem Überleben des Stärkeren beruht.

Ein Beispiel für die Regeln und Mechanismen der Evolution sind die Grenzen zwischen den Arten. Durch diese Grenzen wird die Vielfalt in ihrer stetig zunehmenden Komplexität erst ermöglicht: Würde genetische Information zwischen den Arten wahllos ausgetauscht, gäbe es keine stabilen Merkmale einer Art. Vielmehr würden diese Merkmale sich rasch nivellieren, das Lebendige hätte zu großen Teilen eine ähnliche Ausstattung an genetischer Information, die um einen Mittelwert pendeln würde, ohne eine Richtung, eine Entwicklung zu finden. Die Evolution wäre so über die Ebene der Einzeller nicht hinausgekommen. Auf keinen Fall könnte sich die komplexe Ordnung stabiler Ökosysteme entwickeln, vielmehr wäre umfassendes Chaos zu erwarten.

Die Grenze zwischen den Arten ist längst nicht der einzige Mechanismus, den die Natur entwickelt hat, um die in der DNA gespeicherte gemeinsame Erinnerung und die darauf basierende biologische Vielfalt zu schützen. Wichtig für den Erhalt der Arten sind insbesondere die Mechanismen und Prozesse, die festlegen, wie Chromosomen und Zellen sich vervielfachen und teilen und eine Weitergabe der ‚gemeinsamen Erinnerung‘ an Tochterzellen und nachfolgende Generationen in „geordneter Genomverteilung“ (Vogel & Angermann, 1998) möglich machen.

Über diese Mechanismen und die darauf basierenden Prozesse der Vererbung und Genregulation ist inzwischen eine ganze Menge bekannt. Dazu gehört beispielsweise die Art und Weise, wie die DNA auf den Chromosomen verpackt ist: Das die DNA umhüllende Chromatin hat Auswirkungen auf die Entstehung von Mutationen. Diese treten in Abhängigkeit von der strukturellen Beschaffenheit der DNA nicht rein zufällig auf (Makova & Hardison, 2015). Weitere Mechanismen sind Reparaturprozesse nach Fehlpaarungen der DNA-Basen (Belfield et al., 2018), mehrfache Kopien von Genen als Backup (Sanchez-Leon et al., 2018; Kannan et al., 2018), aber auch Regionen im Erbgut, die besonders häufig mutieren oder sich nach der Paarung rekombinieren und sich so öfter verändern als andere Orte im Genom. Man spricht von sogenannten Hotspots, an denen die Entstehung neuer Genkombinationen von der Natur besonders begünstigt wird (Choi et al., 2018; Si et al., 2015; Rogozin et al., 2003). Man könnte sagen, dass die Evolution nach vier Milliarden Jahren

3. Die Evolution: komplexer, als die Gentechnik es wahrhaben will

Erfahrung sich selbst ‚schlau gemacht‘ hat und keineswegs ‚taub, dumm und blind‘ ist. Die Mechanismen der Evolution verhindern vielmehr ein genetisches Chaos und ermöglichen die Balance zwischen dem Erhalt der Arten und ihrer beständigen Weiterentwicklung und Anpassung.

Mit diesen neueren Erkenntnissen bestätigt die Wissenschaft, was von der modernen Evolutionstheorie schon seit vielen Jahren gelehrt wird. Theodosius Dobzhansky (1900-1975) arbeitete in den USA am Rockefeller Institute und der Universität von Colombia. Sein Werk gehört bis heute zu den Pfeilern der modernen synthetischen Evolutionstheorie, die als Erweiterung der klassischen Evolutionstheorie von Darwin gilt (siehe z.B. Beurton in Jahn & Schmitt, 2001, Seiten 146 ff). In seinem von 1937 bis 1966 immer wieder aufgelegten Buch „Genetics and the Origin of Species“ erklärt er, wie wichtig die Grenzen zwischen den Arten für den Erhalt der Vielfalt sind. Er beschreibt verschiedene Mechanismen, die dafür sorgen, dass sich bestimmte genetische Informationen und Orte im Genom öfter verändern als andere. Er betont die Bedeutung der Gesamtheit des Genoms für die Funktion eines einzelnen Gens. Dobzhansky zeigt, dass die Evolution zwar zufällige Ereignisse nutzen kann, aber die Arten keineswegs aus rein zufälligen Ereignissen entstanden sind:

It is frequently stated, particularly in popular scientific writings that mutations are haphazard, chance, accidental, random etc., changes of the genes. Such a characterisation is misleading when given without qualification. For the only respect in which mutations are haphazard is that they arise regardless of the needs of the organism at a given time, and hence are far more likely to be deleterious than useful. But the kinds of mutations that a gene is capable of producing as well as the frequencies with which it produces them are far from intermediate. They are controlled by the structure of the gene itself as well as the genetic constitution of the organism.
(3rd Edition, 1951, Seite 58)

Auch scheinbar zufällige Prozesse bestehen laut Dobzhansky keineswegs nur aus ‚Trial and Error‘:

Such trial and error mechanism is provided primarily by mutation and sexual reproduction, which are able to generate a practically limitless variety of genotypes. But this does not mean that the modern theory of evolution is based on a belief in „chance“, as it is often but groundlessly alleged. „Chance“ enters only to the extent that any mutation has a finite probability of happening, and consequently mutations occur regardless of whether they will be immediately, over ever, useful. But the evolutionary changes in Mendelian populations are far from automatic results of lucky throws of the genetical dice, or even of the demands of the environments. The relation between the genetic system and the external milieu are so complex that the evolutionary process can be described as a creative one. Indeed, this process gives rise to previously nonexistent coherent entities, new organisms fit to perpetuate themselves in certain habitats. (3rd Edition, 1951, Seite 278)

Und da sein Buch vom „Ursprung der Arten“ handelt, betont er, wie wichtig gerade die Grenzen zwischen den Arten für die Bewahrung der Ergebnisse der Evolution und den Erhalt der Vielfalt sind:

(...) reproductive isolation prevents the appearance of great masses of disharmonious gene patterns, and thus preserves the integrity of the historically evolved arrays of genotypes which are the existing species.
(3rd Edition, 1951, Seite 297)

Dobzhansky, beschreibt also nicht nur den Ursprung der Arten, sondern auch, wie die Balance zwischen deren Stabilität und Veränderung durch die Regeln der Evolution gesichert wird. Dagegen stehen Doudna und Church stellvertretend für die Perspektive der ‚Ingenieurwissenschaft‘. Gentechnik steht somit für den Ansatz, Leben auf das Prinzip eines Baukastens zu reduzieren und so für vielfältige Eingriffe verfügbar zu machen. Da stört die Erkenntnis, dass die Struktur und Funktion des Erbgutes auf einer hochkomplexen, geordneten Struktur beruht und von vielfältigen Regeln und Mechanismen orchestriert wird.

Die Vielfalt der Arten ist also nicht absichtsvoll „designt“, sie beruht aber auch nicht auf einer Lotterie der Gene und wurde nicht aus reinem Zufall generiert. Auch wird bei der herkömmlichen Züchtung das Erbgut keineswegs „durcheinandergewirbelt“ wie dies Emmanuelle Charpentier, eine der ErfinderInnen der ‚Gen-Schere‘ CRISPR/Cas, laut Süddeutscher Zeitung gesagt hat.²

Was bedeutet das für die Bewertung der Risiken gentechnisch veränderter Organismen?

4. Artensterben, Stabilität der Ökosysteme und die Gentechnik

Geht eine Art verloren, weil sie ausstirbt, können andere Arten die Lücke nach einiger Zeit oft schließen. Manche evolutionäre Entwicklungen wiederholen sich auch oder kommen auf unterschiedlichen Wegen zu ähnlichen Ergebnissen. Das Verschwinden bestehender und Auftauchen neuer Arten ist an sich natürlich und Ergebnis von Anpassungen. Wird aber ein gewisses Ausmaß überschritten, können mit dem Aussterben bestimmter Arten auch ganze Ökosysteme kippen. Vor fortschreitenden, vom Menschen verursachten Massenaussterben warnen beispielsweise Elisabeth Kolbert in ihrem Buch „Das sechste Sterben“ (2014) oder Dave Goulson in „Das Summen in der Wiese“ (2018) eindringlich.

Jede heute existierende Art kann für sich als eine einzigartige Erinnerung an Millionen oder gar Milliarden Jahre Evolution angesehen werden. Erreicht das Artensterben ein bestimmtes Ausmaß, wird das Netzwerk, der gemeinsame Zusammenhang, der ihre Ökosysteme ausmacht, empfindlich gestört oder sogar zerstört. Oder wie Goulson es ausdrückt: „Das komplexe Gewebe der Lebensformen“ löst sich auf. Versteht man die DNA als die gespeicherte Erfahrung und geordnete Erinnerung an Millionen oder gar Milliarden Jahre von Evolution, könnte man in Analogie vom Risiko einer ‚biologischen Demenz‘ sprechen: Gehen „wichtige“ Arten oder sehr viele Arten verloren, bedroht das die Funktion der bestehenden Ökosysteme ebenso wie deren zukünftige Entwicklung.

Doch nicht nur das Aussterben von Arten kann zu ‚biologischer Demenz‘ führen: Auch Eingriffe in das Erbgut können die dort gesammelten Informationen in ihrer Struktur, Konsistenz und Funktion gefährden und disruptive Prozesse einleiten. Bleibt man in dieser Analogie, besteht das Risiko, dass durch eine unkontrollierte Ausbreitung von gentechnisch veränderten Organismen in natürlichen Populationen deren ‚gemeinsamen Erinnerungen‘ an die Ergebnisse der Evolution ‚verwirrt‘ werden. In Anlehnung an Dobzhansky könnte man auch von „einer großen Menge an nicht aufeinander abgestimmten Gen-Mustern“ sprechen, die sich nicht in Übereinstimmung mit denen befinden, die durch die Evolution hervorgebracht wurden und so die „Integrität der über lange Zeit evolvierten Genotypen, die die existierenden Arten ausmachen“ (Dobzhansky, s.o.) gefährden.

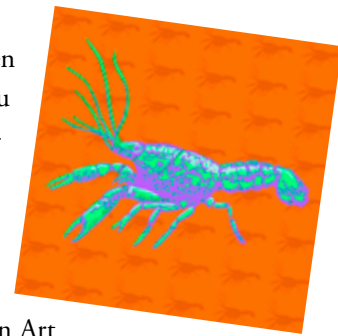
Breiten sich beispielsweise Organismen mit veränderten Inhaltsstoffen, neuartigen biologisch aktiven Molekülen oder veränderten Verhaltensmustern in natürlichen Populationen aus, kann dies wie ein ‚Störsender‘ auf die Ökosysteme wirken, von dem sowohl Nahrungs- wie auch Kommunikationsnetze verändert, gestört oder auch zerstört werden können. Die möglichen Auswirkungen sind vielfältig: Es kann zum Zusammenbruch von Ökosystemen kommen, zu einer Beschleunigung des Artensterbens oder einer Verschiebung ökologischer Gleichgewichte und evolutionärer Entwicklungspfade. Dabei können sich die jeweiligen Störfaktoren gegenseitig verstärken und beschleunigen.

² <http://sz.de/1.3502623>

Invasive Arten sind ein anschauliches Beispiel für die Störung der Ökosysteme durch die Einführung von nicht angepassten Organismen (Neobiota), für die in vielen Fällen der Mensch verantwortlich ist.³ Dabei gibt es zwar deutliche Unterschiede zwischen gentechnisch veränderten Organismen und der Ausbreitung von Neophyten oder Neozoen: Diese breiten sich in Lebensräumen aus, für die sie ursprünglich nicht angepasst waren. Im Fall gentechnisch veränderter Organismen handelt es sich dagegen um Arten, deren Ausgangsformen oft bereits an die jeweiligen Lebensräume angepasst sind und in deren Genpool zusätzliche Gene oder ein neues Muster veränderter Gene eingeführt wurde. Die Dynamik und die Folgen einer Ausbreitung von neuer genetischer Information innerhalb bereits etablierter Arten können sich von der Ausbreitung neuer Arten innerhalb bestehender Ökosysteme erheblich unterscheiden.

4.1 Das Beispiel des Marmorkrebses: unkontrollierte Ausbreitung ganz ohne Gentechnik

Ein gutes Beispiel, um die Gemeinsamkeiten und die Unterschiede zwischen den Risiken von Neobionten und gentechnisch veränderten Organismen zu diskutieren, ist der Marmorkrebs (*Procambarus virginalis*). Als „Ausgangsorganismus“ gilt der Sumpfkrebs (*Procambarus fallax*), der in Ökosystemen Floridas vorkommt. Durch ein einziges biologisches Ereignis, das auch „Makromutation“ genannt wird (Lyko, 2017), wurde aus dem Sumpfkrebs eine neue Art, der Marmorkrebs, der sich in seiner äußeren Erscheinungsform,



seinem Verhalten und seiner genetischen Ausstattung von der ursprünglichen Art deutlich unterscheiden lässt (Lyko, 2017). Auffälligster Unterschied der Marmorkrebse im Vergleich zu den Sumpfkrebsen ist ihre erhöhte Invasivität, das heißt, sie können neue Lebensräume rascher besiedeln und die dort angestammten Arten verdrängen.

Der Marmorkrebs ist aus dem Sumpfkrebs wahrscheinlich als Zufalls-Zuchtprodukt unter menschlichem Einfluss entstanden. Im Aquarium gezüchtete Tiere spielen dabei eine zentrale Rolle. Die genaue Herkunft des Marmorkrebses ist nicht restlos geklärt. Tatsächlich tauchten die Tiere 1995 zum ersten Mal in deutschen Aquarien auf (Lyko, 2017), ohne dass sie als neue Art erkannt wurden. Von dort gelangten die Krebse über den Handel, das Abwasser, als Fischköder und durch andere menschliche Aktivitäten in die Umwelt. Das besondere Merkmal des Krebses ist seine Fortpflanzung: Es gibt nur weibliche Tiere, die sich ohne Paarung vermehren können. Man spricht hier von Parthenogenese. Dabei können in kurzer Zeit große Populationen entstehen, da die Tiere sehr viele Eier legen (Lyko, 2017). So droht jedem Aquarium, in dem ein einzelner Marmorkrebs gelandet ist, rasch die Überbevölkerung. Da die Krebse in ihrer Nahrung nicht wählerisch sind und sich von Pflanzen und Tieren gleichermaßen ernähren können, wird der Krebs für die Lebensgemeinschaft im Aquarium rasch zur Bedrohung. Um eine Tötung der Tiere zu vermeiden, wurden die Krebse weitergegeben oder in der Umwelt entsorgt. Das hatte erhebliche Folgen.

Innerhalb von nur 20 Jahren entwickelte sich der Krebs von einem Aquarienbewohner zu einem Tier, das inzwischen sogar in Madagaskar eine Bedrohung der dort einheimischen Krebse und ihrer Ökosysteme darstellt (Gutekunst et al., 2018). Er lebt aber u.a. auch in Deutschland, Ungarn, Kroatien und der Ukraine (Lyko, 2017). Inzwischen hat die Vermehrung der Krebse in Madagaskar ein Ausmaß erreicht, dass sogar eine spezielle wirtschaftliche Verwertung diskutiert wird (Adriantsoa et al., 2019).

3 <https://neobiota.bfn.de>

Genetisch unterscheiden sich die Marmorkrebse von ihren nächsten Verwandten, den Sumpfkrebsen, vor allem durch einen dreifachen Chromosomensatz. Ob dieser mehrfache Chromosomensatz eine Voraussetzung für ihr parthenogenetische Vermehrung ist, wird diskutiert (Martin, 2015). Möglicherweise sind es aber auch andere Effekte einer fehlerhaften Zellteilung nach einer Paarung, die dazu führten, dass sich die biologischen Eigenschaften der Krebse und insbesondere ihre Genregulierung veränderten (Gatzmann et al., 2018; Vogt et al., 2008). Im Vergleich zu seiner Ausgangsart, dem Sumpfkrebs, haben viele der Gene des Marmorkrebses einige oder alle ihrer epigenetischen Marker (Methylgruppen) verloren, mit denen die Genaktivität reguliert und gedrosselt werden kann. Gleichzeitig variiert die Expression dieser Gene stärker (Gatzmann et al., 2018). Weil alle Nachkommen der Marmorkrebse von einem einzigen Klon abstammen und die Tiere untereinander nur geringe genetische Variationen zeigen, werden als Ursache für ihre Anpassungsfähigkeit die genannten epigenetischen Veränderungen diskutiert (Gatzmann et al., 2018).

Durch ihr besonders aggressives Verhalten können sich die Marmorkrebse gegenüber stärkeren Krebsen durchsetzen. Dabei scheint eine auffällige Verhaltensänderung zu einem Vorteil zu werden: Anders als andere Krebse tritt beim Kontakt mit Feinden kein Kampf- und Fluchtreflex auf, sondern die Tiere verharren zunächst in Schreckstarre (Linzmaier et al., 2018). Damit unterlaufen sie normale Verhaltensmuster und erhalten sozusagen einen Überraschungsvorteil. Möglicherweise auch von Vorteil ist für sie, dass sie Warnsignale, die andere einheimische Krebse über den Urin absondern, wohl gar nicht wahrnehmen oder diese teilweise ignorieren. Jedenfalls reagieren sie nicht mit dem typischen Verhaltensmuster (Linzmaier et al., 2018). Im Vergleich zur als nicht invasiv geltenden Ausgangsart, dem Sumpfkrebs, sind zudem ihr Panzer und ihre Scheren größer und sie erzeugen deutlich mehr Nachkommen (Lyko, 2017).

Das Beispiel des Marmorkrebses zeigt für die Risiken einer unkontrollierten Ausbreitung von gentechnisch veränderten Organismen interessante Aspekte auf: (i) Die veränderten Eigenschaften der Krebse gehen auf Veränderungen in ihrem Erbgut zurück. Die Kenntnis dieser „Makromutation“ bedeutet aber nicht, dass alle neuen Eigenschaften der Krebse vorhersagbar wären. Seine erhöhte Anpassungsfähigkeit beruht beim Marmorkrebs nicht nur auf einer Veränderung seiner genetischen Information, sondern auch auf einer erhöhten Variabilität der Genaktivität. (ii) Um das invasive Potenzial der Krebse richtig abschätzen zu können, muss man ihr tatsächliches Verhalten in der freien Umwelt und ihre speziellen phänotypischen Eigenschaften kennen. Die für eine Risikoprüfung relevanten Eigenschaften der Krebse ergeben sich nicht allein aus ihrer geänderten (Epi-) Genetik, sondern erst in Wechselwirkung mit der Umwelt.

Der Marmorkrebs ist ein extrem seltenes Beispiel für das Auftreten einer neuen Art, die sich, verstärkt durch menschliche Aktivitäten, rasant in der Umwelt ausbreitet. Hier verlief die Ausbreitung der Krebse deutlich schneller, als sich die Ökosysteme anpassen konnten. Normalerweise verläuft die Evolution in deutlich langsameren Prozessen. Einzelne Mutationen, die sich in einigen wenigen Individuen einer Population ereignen, gehen oft wieder verloren. Setzen sie sich dennoch durch, vergehen meist lange Zeiträume, bis sich die neuen Merkmale innerhalb der gesamten Populationen ausbreiten und deutliche Auswirkungen auf die Ökosysteme haben.

4.2 Das Beispiel der „Monarch-Fliege“

Die Gentechnik ermöglicht es, große Mengen von Organismen in die Umwelt zu entlassen, die nicht an die Ökosysteme angepasst sind. Anders als beim Marmorkrebs wären solche Freisetzungen aber kein seltenes Zufallsereignis. Vielmehr könnten entsprechende Freisetzungen mit ganz unterschiedlichen Organismen in rascher Folge und großer Zahl stattfinden. Statt eines singulären Ereignisses wie beim Marmorkrebs kann es so zu einer mehrfachen, wiederholten und dauerhaften Überforderung der natürlichen Systeme kommen – mit unvorhersehbaren Folgen für die Umwelt.



Ein interessantes Beispiel für entsprechende Risiken ist die sogenannte ‚Monarch-Fliege‘: Bei Taufliegen (*Drosophila melanogaster*) wurden per CRISPR/Cas drei Veränderungen an einem Gen vorgenommen (Karağorgi et al., 2019). Dabei wurde das sogenannte ATPalpha-Gen, das an vielen biologischen Prozessen beteiligt ist, so ‚editiert‘, dass es der Struktur des entsprechenden Gens beim Monarchfalter angeglichen wird. Eingesetzt wurden sogenannte SDN-2-Verfahren, bei denen zwar keine zusätzlichen Gene in das Erbgut eingefügt werden, aber das Erbgut an drei Stellen gezielt so umgebaut wurde, dass daraus neue biologische Eigenschaften resultieren (siehe „Was ist neue Gentechnik?“).

Die biologische Wirkung ist komplex: Ohne dass zusätzliche Gene eingefügt wurden, erhielten die Fliegen hierbei eine höhere Fitness und einen deutlichen evolutionären Vorteil: Sie sind jetzt wie der Monarchfalter (und einige andere Insektenarten) immun gegenüber giftigen Herzglykosiden, die verschiedene Pflanzen produzieren, und haben so für sich, beziehungsweise ihre Larven, das potentielle Nahrungsangebot erweitert. Zudem können sie sich (bzw. ihre Larven) durch die Aufnahme und Speicherung des Giftes gegen Fressfeinde schützen.

Letztlich waren nur drei geringfügige Veränderungen notwendig (insgesamt deutlich weniger als 10 Basenpaare), die allerdings in Kombination auftreten müssen und nur dann die erwünschte Resistenz gegen das Gift bewirken: Wie sich zeigte, führten manche der Genvarianten zu einer Schwächung der Fliegen nach einem Belastungstest. Das liegt daran, dass das betroffene Gen an mehreren biologischen Prozessen beteiligt ist, es zeigt sogenannte ‚pleiotrope‘ Wirkungen. Erst als die Kombination der genetischen Veränderungen in ihrer Gesamtheit ‚optimiert‘ wurde, zeigten die Fliegen die Kombination aus normaler Vitalität und Resistenz gegen das Gift der Pflanzen sowie die daraus folgende Ungenießbarkeit gegenüber Fressfeinden.

Nach Ansicht der Zentralen Kommission für biologische Sicherheit (ZKBS, 2012) und laut des Gutachtens des Joint Research Centers der EU (Lusser et al., 2011) würden (zumindest bei Pflanzen) Veränderungen von DNA-Sequenzen, die weniger als 20 Nukleotide umfassen, und entsprechende Organismen nicht unter das Gentechnikrecht fallen. Das Beispiel der ‚Monarch-Fliege‘ zeigt dagegen, dass es nicht unbedingt auf die Anzahl der genetischen Veränderungen oder deren Umfang ankommt, sondern auf das spezifische Muster der genetischen Veränderung und die dadurch bedingte Kombination der genetischen Information.

Sollten sich entsprechende Kombinationen bei der Taufliege tatsächlich spontan ereignen, ist keineswegs gesagt, dass sich diese Eigenschaften auch in den Populationen ausbreiten würden. Dazu müsste der Effekt so deutlich sein, dass aus einzelnen Individuen große, stabile Populationen entstehen können. Und würden sich die neuen Genkombinationen durchsetzen, würde dies wohl lange Zeiträume in Anspruch nehmen, wodurch sich auch die Ökosysteme anpassen könnten.

Treten aber auf einmal massenhaft Taufiegen mit den neuen genetischen Eigenschaften in der Umwelt auf, wie das bei Freisetzungen von Gentechnik-Organismen der Fall sein kann, könnte das die Anpassungsfähigkeit der Ökosysteme überfordern. Die tatsächlichen Auswirkungen könnte man aber erst nach einer (wahrscheinlich nicht umkehrbaren) Freisetzung erforschen. Die tatsächlichen Wechselwirkungen freigesetzter gentechnisch veränderter Organismen mit der Umwelt lassen sich nicht verlässlich vorhersagen.

Taufiegen und ihre Larven dienen vor allem anderen Insekten, aber auch Amphibien als Nahrung. Zwar gibt es die Eigenschaft einer Resistenz gegen Herzglykoside auch bei anderen Insekten, hier hatten die ökologischen Netzwerke aber Gelegenheit, sich anzupassen. Neben den Raupen des Monarchfalters gibt es beispielsweise auch bei einigen anderen Arten mit einer Resistenz gegenüber giftigen Herzglykosiden auffällige Färbungen (*Oncopeltus fasciatus* B.; *Aphis nerii*; *Myzus persicae*).

Generell ist zu befürchten, dass durch die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen und deren Ausbreitung in natürlichen Populationen die Anpassungsfähigkeit der Ökosysteme rasch überschritten werden könnte. Der Einsatz von Gentechnik kann so – zusätzlich zu den vom Menschen gemachten Effekten wie dem Klimawandel – erheblich zu einer Destabilisierung der Ökosysteme beitragen beziehungsweise entsprechende Effekte noch verstärken.

Es gibt inzwischen relativ viele mit neuer Gentechnik veränderte Pflanzen und Tieren, die sich in den natürlichen Populationen ausbreiten können. Bei mehreren dieser Organismen sind Freisetzungen sehr wohl geplant oder werden sogar bereits durchgeführt. Dabei können sich, ähnlich wie bei der Taufiege, auch ohne Einfügung zusätzlicher Gene aus wenigen kleinen genetischen Veränderungen neue biologische und komplexe Wirkungen ergeben. Dazu gehören u.a. Veränderungen (i) der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe, (ii) der Stoffwechselprozesse und (iii) der Resistenzen gegenüber Schädlingen, aus denen sich auch vielfältige veränderte Interaktionen mit der Umwelt ergeben können.

Wie beispielsweise ein Blick auf die bereits erfolgten Zulassungen von Gentechnik-Pflanzen in den USA zeigt (Testbiotech, 2019), sind dort viele Nutzpflanzen ohne jede Kontrolle für Freisetzung und Anbau zugelassen, die oft gleichzeitig mit alter und neuer Gentechnik manipuliert wurden. Viele von ihnen weisen Eigenschaften auf, die so weder aus herkömmlicher Züchtung noch aus evolutionären Prozessen zu erwarten sind. Einige Arten, wie der Leindotter, können in der Umwelt überdauern, sich vermehren und ausbreiten. Welche Belastung das langfristig für die Ökosysteme mit sich bringen kann, wurde bei ihrer Zulassung nicht untersucht. Freisetzungen, bei denen in großem Maßstab natürliche Populationen von Insekten, Bäumen und andere Wildpflanzen und Wildtiere gentechnisch verändert werden sollen, könnten in naher Zukunft folgen.

Im Falle des Marmorkrebses kann man die neue Art bereits nicht mehr aus der Umwelt zurückholen. Man kann nur hoffen, dass sie von selbst wieder verschwindet. Dafür gibt es bisher allerdings keine Anzeichen. Im Falle der Gentechnik ist es dagegen noch nicht zu spät. Noch können wir darüber entscheiden, ob wir natürliche Populationen gentechnisch verändern und ‚schlauer als die Evolution‘ sein wollen. Während der Anteil des Menschen bei der Entstehung des Marmorkrebses unklar ist, kann kein Zweifel daran bestehen, wer die Verantwortung für die Folgen einer desaströsen Anwendung der Gentechnik tragen würde.

Durch neue Gentechnik können Organismen mit neuen genetischen Kombinationen geschaffen werden

Bislang werden am häufigsten kleine Änderungen an der DNA-Sequenz mit SDN-1-Anwendungen vorgenommen. Diese einzelnen, kleinen Veränderungen werden häufig als für sich allein stehend dargestellt und verharmlost. Die Möglichkeiten, mit CRISPR/Cas9 das Erbgut damit zu verändern, gehen jedoch über einzelne Veränderungen, sogenannte Punktmutationen, der DNA-Sequenz hinaus. Im Endeffekt können solche Veränderungen zur Umprogrammierung eines Organismus führen:

- › Es können verschiedene Gene gleichzeitig in einem Organismus verändert werden. Das Ziel hierbei ist es, komplexe Stoffwechselprozesse zu verändern, um beispielsweise Pflanzen herzustellen, die an bestimmte Stressbedingungen besser angepasst sind. Werden mehrere, verschiedene DNA-Sequenzen in einem Organismus gleichzeitig oder hintereinander verändert, spricht man von Multiplexing. Beispielsweise wurden so im Reis acht verschiedene Gene bearbeitet, was zu einem höheren Ertrag, einer Veränderung des Duftes und des Aussehens des Reises geführt hat (Shen et al., 2017).
- › Pflanzen haben zum Teil ein sehr komplexes Erbgut. So tragen manche Pflanzen mehrere Chromosomensätze in sich und/oder haben ein sehr großes Genom mit sich wiederholenden DNA-Abschnitten. Oft liegen deshalb Gene in höherer Kopienzahl vor, ein gleichzeitiges Ausschalten bzw. die Veränderung mehrerer oder aller Kopien eines Gens ist mit herkömmlichen Verfahren kaum möglich. Mit Genome Editing lassen sich nun alle Kopien (Allele eines Gens) auf einmal ausschalten. Im Zuckerrohr wurden so mit einer ‚Gen-Schere‘ namens TALEN 107 von 109 Genkopien des COMT Gens verändert, was zu einer verbesserten Verwertbarkeit für die Herstellung von Biokraftstoff geführt hat (Kannan et al., 2018).
- › Mit ‚Gen-Scheren‘ wie CRISPR/Cas9 lassen sich genetisch miteinander gekoppelte Gene trennen, die natürlicherweise miteinander an nachfolgende Generationen weitervererbt werden. In der Gerste und in der Tomate werden zum Beispiel große Anteile des Erbgutes gekoppelt weitergegeben. In der Tomate wird beispielsweise das Gen, das für die Entwicklung der Trennungszone zwischen der reifen Tomate und dem Stängel verantwortlich ist, gemeinsam mit einem Gen vererbt, das für die Fruchtform zuständig ist. Wird eine Veränderung im Gen für die Trennungszone eingeführt, tragen die Tomaten deformierte Früchte. Diese beiden Eigenschaften können mit CRISPR/Cas9 nun entkoppelt und voneinander getrennt vererbt werden (Roldan et al., 2017).
- › Natürliche Mutationen treten spontan und ungerichtet auf. Sie können durch Fehler während der Verdopplung der DNA auftreten oder können durch äußere Faktoren wie Sonnenlicht oder chemische Substanzen ausgelöst werden. Das unmittelbare Resultat kann eine Fehlpaarung einzelner Buchstaben der DNA sein, was zur Aktivierung der DNA-Mismatch Reparatur führt. Ist dieser Reparaturmechanismus ausgeschaltet, kommt es zu einer Anhäufung von Mutationen in bestimmten Gen-Bereichen (Belfield et al., 2018). Solche Bereiche werden nun auch durch CRISPR/Cas9 veränderbar, insbesondere weil es Hinweise darauf gibt, dass die Anwendung von CRISPR/Cas9 eher zu einer Veränderung der Zielsequenz führt als zu einer Wiederherstellung des ursprünglichen Zustandes (Brinkman et al., 2018).

CRISPR/Cas lässt sich also vielfältig einsetzen, um neue genetische Kombinationen hervorzubringen, die bisher zum Teil nicht durch konventionelle Verfahren hergestellt werden konnten (Kawall, 2019). In der Summe ist es möglich, dass daraus Organismen hervorgehen, die in bestimmten genetischen Kombinationen nicht oder nur sehr unwahrscheinlich durch natürliche und induzierte Mutagenese entstehen können.

4.3 Das Beispiel des Mammuts

Als eine mögliche Anwendung der neuen Gentechnik wird auch ihr Einsatz zur Wiedereinführung bereits ausgestorbener Arten propagiert (IUCN, 2019; Church & Regis, 2012). Church und sein Co-Autor wollen so gleichermaßen Mammuts und Neandertaler wieder auferstehen lassen:

“A later technique under development in my Harvard lab will allow us to resurrect practically any extinct animal whose genome is known or can be reconstructed from fossil remains, up to and including the woolly mammoth, the passenger pigeon, and even Neanderthal man. (...) the genome sequence of both the woolly mammoth and Neanderthal man have been substantially reconstructed; the genetic information that defines those animals exist, is known, and is stored in computer databases. The problem is to convert that information – those abstract sequence of letters – into actual strings of nucleotides that constitute the genes and the genomes of the animals in question. This could be done by MAGE technology – multiplex automated genome engineering.” (Seite 11)



Dabei verweisen Church & Regis (2012) auf ein Verfahren mit dem Namen Multiplex Automated Genome Engineering (MAGE, siehe auch Carr et al., 2012), mit dem keine großen Genabschnitte übertragen werden sollen, sondern ein bestehendes Erbgut (im Falle des Mammuts ausgehend von der Erbinformation des Elefanten) Schritt für Schritt „umgeschrieben“ werden soll (Genome Editing): Dabei sollen nach und nach die einzelnen Basenpaare der DNA ausgetauscht werden, bis die genetische Information weitgehend so verändert ist, dass das Erbgut eines Elefanten dem eines Mammuts angeglichen ist. Jeder einzelne Schritt scheint dabei übersichtlich und einfach. In ihrer Gesamtheit summieren sich diese vielen Schritte zu einem neuen Organismus (Mammut), der aber im Vergleich zur ursprünglichen Art (Elefant), ganz andere biologische Eigenschaften und Verhaltensweisen aufweist und dessen Wechselwirkungen mit der Umwelt ebenfalls grundlegend verschieden sind.

An diesem Beispiel zeigt sich, wie mächtig die neuen Instrumente der Gentechnik und die mit ihnen herbeigeführten Muster der genetischen Veränderungen sein können, auch wenn scheinbar nur kleine Veränderungen im Erbgut schrittweise und wiederholt herbeigeführt werden: Auch wenn auf diesem Weg keine ausgestorbene Art zurückgebracht werden kann, lassen sich so doch große Abschnitte des Erbgutes verändern.

Das Beispiel des Mammuts zeigt noch einen weiteren Aspekt: Würde sich die Utopie von George Church auf der Ebene der DNA-Sequenz realisieren lassen, wäre noch nicht viel erreicht: Das so umgeschriebene Erbgut müsste auch in seiner Epigenetik, seiner Genregulation dem des Mammuts angeglichen werden. Nur dann könnte man erwarten, dass die Tiere auch lebensfähig sind und in ihrem Aussehen und möglicherweise sogar in ihrem Verhalten den ursprünglichen Mammuts entsprechen. Allerdings entsprach diese Epigenetik den damaligen Umweltbedingungen. Die Frage, welche Epigenetik heute erforderlich wäre, lässt sich nicht beantworten.

Fehler in der Genregulation wirken sich unter anderem auf die embryonale Entwicklung und die Gesundheit der Tiere aus. Welche schwerwiegenden Folgen eine fehlerhafte Epigenetik bei Säugetieren hat, zeigt sich regelmäßig bei Versuchen, Rinder, Schafe und Schweine zu klonen: Die Mehrzahl dieser Tiere, die ja keineswegs genetisch verändert sind, stirbt bei der Geburt oder leidet an schweren Krankheiten, weil ihr Erbgut fehlerhaft reguliert ist und dies erhebliche Auswirkungen auf ihre Embryonalentwicklung hat (EGE, 2008). Es muss angenommen werden, dass entsprechende Probleme auch bei Mammuts auftreten würden, die sich wahrscheinlich in der Gebärmutter von Elefanten entwickeln müssten.

Die Bedeutung der Epigenetik ist aber nicht nur bei der anvisierten Umschreibung vorhandener Genome evident; sie spielt generell eine wichtige Rolle für die Risikobewertung von Gentechnik-Organismen: Die zur Veränderung ihrer Gene eingesetzten Verfahren können auch zur Veränderungen in der Genregulation führen, wodurch unter veränderten Umweltbedingungen neue Eigenschaften hervortreten können, die im Labor und Feldversuch nicht beobachtet wurden (siehe Tabelle 1). Bei GV-Organismen, die in der Umwelt überdauern und sich vermehren können, müssten diese also unter verschiedenen Umweltbedingungen und über mehrere Generationen hinweg untersucht bzw. beobachtet werden, bevor ihre Risikoabschätzung abgeschlossen werden kann. Das Problem besteht aber gerade darin, dass viele dieser Organismen dann nicht mehr zurückgeholt werden könnten.

Ungewollte Nebeneffekte von CRISPR/Cas9

Beim Einsatz von CRISPR/Cas9, sind vielfältige mögliche Nebeneffekte zu beachten:

- › Die Erkennungskomponente der ‚Gen-Schere‘ CRISPR/Cas9 kann zum Teil DNA-Sequenzen ansteuern, die der eigentlichen Zielsequenz sehr ähnlich sind und dort ungewollte Veränderungen der DNA-Abfolge einführen. Das Auftreten von solchen Off-Target-Effekten hängt von vielen verschiedenen Faktoren ab, die von den WissenschaftlerInnen bei der Durchführung von CRISPR/Cas-Experimenten jeweils bewertet werden müssen. Mit Sequenzierverfahren (engl. Whole Genome Sequencing) kann das gesamte Erbgut von genomeditierten Pflanzen entschlüsselt werden und uneingeschränkt nach Off-Target-Effekten gesucht werden. Bislang wird jedoch in den meisten Publikationen an nur einigen möglichen Off-Target-Bereichen nach ungewollten Veränderungen gesucht (Modrzejewski et al., 2019).
- › Neben den Off-Target-Effekten wurden sowohl in Pflanzen (Liang et al., 2017) als auch in Tieren (Norris et al., 2019; Young et al., 2019) unbeabsichtigt DNA-Fragmente innerhalb oder in der Nähe der Zielsequenz eingebaut.
- › Außerdem können die beabsichtigten Veränderungen der Zielsequenz dazu führen, dass das jeweilige Gen anders abgelesen und ein verkürztes Protein gebildet wird oder das Protein andere Funktionen besitzt. So konnte gezeigt werden, dass in einigen Fällen ganze Teile eines Gens nicht mit in das jeweilige Protein übersetzt werden, ein Effekt namens Exon Skipping (Sharpe et al., 2017; Tuladhar et al., 2019; Kapahnke et al., 2016; Mou et al., 2017).
- › Es kann im Bereich um die Zielregion herum zu großen Umlagerungen der DNA kommen. Das wurde bisher vor allem in menschlichen und tierischen Zellen nachgewiesen (Kosicki et al., 2018). In Pflanzen kommen die Verfahren, die solche ungewollten Nebeneffekte identifizieren können, meist nicht zum Einsatz (Hahn & Nekrasov, 2019).
- › Die Anwendung der neuen Gentechniken an Pflanzen geht in den allermeisten Fällen mit dem Einsatz von alten Gentechniken wie der Transformation durch Agrobakterien oder der sogenannten ‚Genkanone‘ einher. Auch diese älteren Verfahren bringen das Risiko mit sich, ungewollte Veränderungen im Erbgut zu bewirken (Jue et al., 2019).
- › Im Gegensatz zu den alten Gentechniken, die vor allem Gene für Resistenzen gegen Herbizide und die Produktion von Insektiziden in das Erbgut von Pflanzen eingebracht haben, bringen die neuen Gentechniken auch Pflanzen mit Eigenschaften hervor, bei denen die pflanzeigenen Stoffwechselwege verändert wurden. Dabei wird in der Regel nicht nach den Konsequenzen der gewünschten Veränderungen auf andere Stoffwechselwege der genomeditierten Pflanze gesucht. Biomoleküle wie Proteine, RNA und DNA stehen in stetiger Wechselwirkung miteinander. Wird ein Gen ausgeschaltet bzw. verändert, kann das Folgen auf andere Stoffwechsel- oder Signalwege haben. Damit bergen auch kleinste Veränderungen am Erbgut das Risiko, unbeabsichtigt grundlegende Eigenschaften der Pflanzen zu verändern.

5. Der Bericht der IUCN

2019 veröffentlichte die International Union for Conservation of Nature (IUCN) einen Bericht, in dem verschiedene Anwendungen von alter und neuer Gentechnik für den Erhalt der Biodiversität vorgestellt und diskutiert werden. Dabei werden diese als „Synthetische Biologie“ bezeichnet. Der Bericht deckt ein breites Spektrum ab, von Anwendungen der Gentechnik im Labor bis hin zu solchen in der Landwirtschaft und in natürlichen Populationen. So umfassen die Beispiele unter anderem den Einsatz der Gentechnik bei Bäumen, Insekten, Korallen, Amphibien und Säugetieren.

Der Bericht befürwortet den Einsatz der Gentechnik an natürlichen Populationen eher, als dass er ihn infrage stellen würde. Möglicherweise liegt das daran, dass bei der Erstellung auch viele ExpertInnen beteiligt waren, die Interesse an Entwicklung und Anwendung der Technologie haben.

Jedenfalls lässt sich im Detail zeigen, dass dem Artenschutz und Vorsorgeprinzip im Bericht des IUCN in vielen Fällen kein ausreichendes Gewicht gegeben wird. Nachfolgend werden drei Beispiele aus dem Bericht vorgestellt. Dabei wählten wir bewusst nicht den Fall der Gene Drives, die bereits Gegenstand einer breiteren gesellschaftlichen Kontroverse sind (siehe CSS, 2019; Giese et al., 2019). Stattdessen erläutern wir Beispiele, die bisher wenig öffentliche Aufmerksamkeit gefunden haben. Unsere Ergebnisse sind aber auch für die Diskussion um Gene Drives relevant.

5.1 Esskastanien in den USA

Der Bericht der IUCN (2019) stellt das Beispiel von Esskastanienbäumen (chestnut trees), die gegen bestimmte Pilzkrankungen resistent gemacht werden sollen, besonders heraus. Wie im Bericht erklärt wird (Seite 87 der gedruckten Version):

“Researchers at the College of Environmental Science and Forestry in Syracuse, New York, have produced American chestnut trees that show promise to tolerate blight infections (Zhang et al., 2013). This was achieved by inserting a single gene from wheat into a new line of American chestnut trees (Zhang et al., 2013).”



Nach ihrer Freisetzung sollen sich die Gentechnik-Bäume in den natürlichen Populationen ausbreiten:

“Outcrossing lab-produced transgenic trees with surviving wild American chestnuts has the potential to incorporate the necessary genetic diversity and regional adaptations in future generations of American chestnuts, while also protecting them from chestnut blight (...).”

Die Bäume werden als sicher für die Umwelt bezeichnet:

“Transgenic chestnuts have been tested for safety to many other organisms, including ectomycorrhizal fungi (symbiotic fungi associated with roots that aid in water and nutrient uptake), tadpoles which consume leaf litter, and native seeds, and tests to date have shown no adverse effects compared to traditional breeding (...).”

Die Pilzkrankheit (chestnut blight, *Cryphonectria parasitica*) wurde ursprünglich unabsichtlich aus Asien importiert. Der pathogene Pilz produziert ein Toxin, das zu drastischen Verlusten bei den natürlichen Beständen der Bäume geführt hat. 2018 existierten in den betroffenen Regionen meist nur noch kleinere Bäumchen, Schösslinge, die aus den Wurzeln der abgestorbenen Bäume wachsen (NAS, 2019).

Die transgenen Bäume wurden schon vor mehreren Jahren entwickelt, bisher aber nicht in die freie Umwelt entlassen. Bei der jüngsten Version der Gentechnik-Bäume wurde die Wirkung eines Gens, das ursprünglich aus dem Weizen stammt, erheblich verstärkt (Zhang et al., 2013). Diese jüngsten Varianten der Bäume sind Klone eines einzigen Vorgänger-Baumes (see Popkin, 2018).

Zur Zeit wird in den USA darüber diskutiert, ob diese Gentechnik-Bäume jetzt ohne weitere Auflagen zur Anpflanzung freigegeben werden sollen (Smolker & Petermann, 2019). Zugleich gibt es aber auch ein Projekt, in dessen Rahmen versucht wird, die amerikanische Baumart mit herkömmlichen Verfahren mit der asiatischen Esskastanie zu kreuzen, die eine natürliche Resistenz gegenüber der Pilzkrankheit aufweist (Steiner et al., 2016). Dieses Programm erscheint aussichtsreich, ist allerdings sehr langwierig.

Der IUCN-Bericht weist in Bezug auf die Risiken der Gentechnik-Bäume deutliche Defizite auf: Die Bäume können über 200 Jahre alt werden und durchlaufen während dieser Zeit verschiedene Stadien von Wachstum, Blüte, Samenbildung und Alterung. Während dieser Zeit werden sie vielfältigen Veränderungen ihrer Umwelt ausgesetzt sein, wie dem Klimawandel (siehe bspw. Smolker & Petermann, 2019).

Zudem gibt es weitere pathogene Pilze, wie *Phytophthora cinnamomi*, von denen bekannt ist, dass sie die Bäume ebenfalls befallen. Es ist wohl weitgehend unbekannt, wie die Gentechnik-Bäume auf diese Schadpilze oder andere Stressoren reagieren (NAS, 2019). Dagegen scheinen die aus herkömmlicher Züchtung stammenden Bäume gegen beide Pilzkrankheiten resistent zu sein (Steiner et al., 2016).

In Reaktion auf die unterschiedlichen Stressfaktoren ist es keineswegs unwahrscheinlich, dass die Bäume oder ihre Nachkommen Eigenschaften entwickeln, die ursprünglich, in der ersten Generation der Gentechnik-Bäume, nicht beobachtet wurden. Dies führt zu erheblichen Unsicherheiten in der Risikoabschätzung, was aber im IUCN-Bericht nicht erwähnt wird.

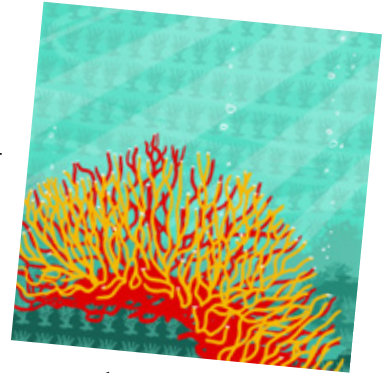
Zudem thematisiert der Bericht der IUCN auch mögliche Effekte nicht, die nach Kreuzungen mit anderen Bäumen auftreten können: Wenn sich die gentechnisch veränderten Klon-Bäume mit den Bäumen in den natürlichen Populationen kreuzen, können sich die biologischen Eigenschaften der hybriden Nachkommen deutlich von denjenigen unterscheiden, die unter den Bedingungen von Labor, Gewächshaus und Freilandversuchen beobachtet wurden. Ein Grund hierfür können genetische Variationen im Erbgut der Wildbäume sein, das wesentlich heterogener (vielfältiger) ist als das Erbgut der Gentechnik-Klone.

Daraus ergibt sich, dass es nicht möglich ist, die Risiken der Gentechnik-Bäume auf der Grundlage einer Beobachtung, die sich nur über einige wenige Jahre erstreckt, verlässlich einzuschätzen. Auch die im Bericht der IUCN berichteten Untersuchungen von Wechselwirkungen mit der Umwelt beruhen nur auf einigen ausgewählten Arten, die nicht die gesamte Komplexität und Vielfalt der Ökosysteme repräsentieren.

Wenn Pollen der Gentechnik-Bäume durch Wind verbreitet wird oder ihre Samen durch menschliche Aktivität oder durch Tiere verschleppt werden, können sich die Bäume bzw. ihre Nachkommen unkontrolliert in den Wäldern ausbreiten. Ihre Gene könnten sich dann auch in den verbleibenden Wildpopulationen ausbreiten. Sollten dann Schäden an den Ökosystemen beobachtet werden, kann es längst zu spät sein, um die Bäume wieder aus der Umwelt zu entfernen. Eine Anpflanzung der Bäume, die ihre unkontrollierte Ausbreitung in Kauf nimmt, bedeutet deswegen einen Verstoß gegen das Vorsorgeprinzip. Der IUCN-Bericht hätte dieses Problem auf jeden Fall thematisieren müssen.

5.2 Gentechnisch veränderte Korallen

Die AutorInnen des IUCN-Berichtes stellen auch zur Diskussion, dass Korallen oder ihre assoziierten, in Symbiose lebenden Mikroorganismen mit Hilfe von CRISPR/Cas9 verändert werden könnten, um ihre Anpassungsfähigkeit gegenüber dem Klimawandel und erhöhten Temperaturen zu stärken. Korallen sind komplexe Organismen, auch Holobionten genannt, die auf die Symbiose mit Algen und anderen Mikroorganismen wie Bakterien und Archaeobakterien angewiesen sind, die Stoffe produzieren, die für die Korallen zum Leben



und Überleben notwendig sind (Rosenberg & Rosenberg-Ziller, 2016). Es wird angenommen, dass auch bei der Bleichung der Korallen unter den Bedingungen des Klimawandels die Störung der Symbiose zwischen dem mehrzelligen Körper der Koralle (die Polypen) und ihren endosymbiontischen Mikroalgen (*Symbiodiniaceae spp*) eine wichtige Rolle spielt. Erste Studien entwickelten bereits Ideen, wie man durch den Einsatz neuer Gentechnik die Mikroalgen (*Symbiodiniaceae spp*) vor hitzeinduzierten Schäden schützen könnte (Levin et al., 2017).

Rosenberg & Rosenberg-Ziller (2016) beschreiben, wie die Symbiosen zur genetischen Vielfalt der Korallensysteme und ihrer evolutionären Anpassung beitragen. Sie verweisen auf Forschungsarbeiten, nach denen sich die Zusammensetzung der assoziierten Mikroorganismen unter geänderten Umweltbedingungen spontan verändern kann und so auch die Anpassung der Korallen an ein bis zwei Grad erhöhte Wassertemperaturen ermöglicht wird (siehe auch Oliver & Palumbi, 2010). Auch in anderen Forschungsarbeiten wird über eine überraschende natürliche Anpassungsfähigkeit von Korallen berichtet (Kersting & Linares, 2019; Kenkel & Matz, 2016).

Die verschiedenen Mechanismen, mit denen bestimmte Korallensysteme sich an den Klimawandel anpassen können, werden aber längst nicht vollständig verstanden. Es ist nicht vorhersagbar, wie beispielsweise die Interaktionen zwischen den Korallen und ihren Symbionten durch gentechnische Veränderungen beeinflusst würden. Die möglichen Auswirkungen auf die Interaktion zwischen den Korallen und ihrem Mikrobiom und das hohe Ausmaß an Unsicherheit in Bezug auf die Risikobeurteilung hätten unter der Perspektive des Artenschutzes besonders betont werden müssen.

Dazu kommt das Problem, dass diese gentechnisch veränderten Holobionten nach einer Freisetzung nicht wieder aus den Korallensystemen entfernt werden könnten. Der IUCN-Bericht erwähnt dieses Problem, allerdings nur auf sehr allgemeine Art und Weise:

“Where synthetic biology is used to alter the fundamental niche of a species (the entire set of conditions under which it can survive and reproduce itself), that it could potentially alter the ecological and evolutionary trajectories for that species (with potentially deleterious long-term consequences; e.g. a climate change adaptation is engineered, and climate change is eventually reversed) should also be considered.” (Seite 92 der gedruckten Version)

Es wäre notwendig gewesen, diese Überlegungen auszuweiten und entsprechende Bedenken systematisch in die Fallstudien zu integrieren. Ansonsten besteht die Gefahr, den Eindruck zu erwecken, dass derartige Eingriffe in komplexe Systeme schon in naher Zukunft durchgeführt und kontrolliert werden könnten.

5.3 Gentechnisch veränderte Honigbienen

Der Bericht der IUCN diskutiert auch, die neue Gentechnik einzusetzen, um die Widerstandskraft von Honigbienen gegenüber widrigen Umwelteinflüssen zu erhöhen. Dafür könnte die Zusammensetzung ihrer Darmbakterien per Gentechnik verändert werden. Interessanterweise kommt der Bericht hier aber zu der Einschätzung, dass der vorgeschlagene Eingriff das Immunsystem der Bienen schwächen könnte und rät deswegen davon ab.



Es sollte jedoch nicht übersehen werden, dass die Gen-Schere CRISPR/Cas und die neue Gentechnik bereits dazu eingesetzt werden, um Honigbienen selbst gentechnisch zu verändern. Unter anderem will man so pestizidresistente Bienenvölker schaffen. Die ersten Honigbienen, die gegenüber Insektengiften resistent gemacht wurden, waren das Ziel von Experimenten in Südkorea (Lee, 2019). Auch andere Publikationen schlagen ähnliche Projekte vor (McAfee et al., 2019).

Angesichts der extrem komplexen Biologie der Völker der Honigbiene und ihrer vielschichtigen Interaktionen mit der Umwelt, stehen derartige Ansätze im klaren Gegensatz zu den Zielen des Artenschutzes und der Bewahrung der biologischen Vielfalt. Dieses Problem wird im Bericht der IUCN nicht angemessen zum Ausdruck gebracht.

6. Probleme beim Umgang mit der neuen Gentechnik

Alle gentechnischen Verfahren, egal ob ‚alte‘ oder ‚neue‘ Gentechnik, weisen spezifische Risiken auf. Die jeweiligen Prozesse erstrecken sich zudem oft über mehrere Stufen. Dabei werden beispielsweise (i) bei Pflanzen oft ‚alte‘ und ‚neue‘ Gentechnik kombiniert, (ii) bei Nutztieren häufig zusätzlich Verfahren zum Klonen eingesetzt, (iii) in vielen Fällen mehrere gentechnische Veränderungen miteinander durch Kreuzung kombiniert oder (iv) die entsprechenden Verfahren wiederholt eingesetzt (siehe auch Eckersdorfer et al., 2019).

Letztlich reicht es nicht, das ‚Endprodukt‘, bzw. die resultierenden Organismus und ihre beabsichtigten Eigenschaften zu prüfen. Um die richtigen Fragen an die Risikoprüfung zu stellen, müssen vielmehr in jedem Fall die jeweiligen Verfahrensschritte einbezogen werden. Deswegen ist es zu begrüßen, dass nach der Gentechnik-Gesetzgebung der EU (Richtlinie 2001/18) alle gentechnisch veränderten Organismen einer Risikoprüfung unterzogen werden müssen. Regulierungspflichtig sind demnach alle Verfahren, bei denen außerhalb der Zellen aufbereitetes Material in diese eingeführt wird, um deren genetische Eigenschaften zu verändern.

Dabei müssen auch Interaktionen mit den Ökosystemen und assoziierten Mikroorganismen sowie Reaktionen auf Stressbedingungen einbezogen werden, ebenso wie mögliche Effekte, die erst in den nächsten Generationen auftreten. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Gentechnik-Organismen in der Umwelt überdauern und sich sogar vermehren können. Das Ziel der Risikoabschätzung muss es sein, eine möglichst realistische Einschätzung der Eigenschaften der GV-Organismen unter wechselnden Umweltbedingungen und über mehrere Generationen hinweg zu ermöglichen.

Aus den vorliegenden Erfahrungen (siehe Tabelle 1) muss jedenfalls gefolgert werden, dass die Eigenschaften, die bei gentechnisch veränderten Organismen (Pflanzen) im Labor oder unter kontrollierten Bedingungen beschrieben werden, nicht ausreichen, um alle relevanten Eigenschaften vorherzusagen, die bei Nachkommen und in Wechselwirkung mit der Umwelt auftreten können.

Tabelle 1: Bestehende Erfahrungen mit gentechnisch veränderten Organismen mit besonderer Relevanz für die Risikobewertung von Gentechnik-Organismen, die in der Umwelt überdauern und sich vermehren können

Fragestellung	Befunde
Genetische Stabilität der Nachkommen	Die Nachkommen gentechnisch veränderter Organismen können Eigenschaften aufweisen, die in den ursprünglichen Generationen nicht auftreten (Kawata et al., 2009; Cao et al., 2009; Yang et al., 2017).
Interaktionen mit dem genetischen Hintergrund	Aus Interaktionen mit dem genetischen Hintergrund können unerwartete Effekte resultieren (Bollinedi et al., 2017; Lu and Yang, 2009; Vacher et al., 2004; Adamczyk & Meredith, 2004; Adamczyk et al., 2009).
Interaktionen mit der Umwelt, die sich auf der Ebene des Genoms auswirken	Durch Wechselwirkungen mit der Umwelt können unerwartete Effekte verursacht werden (Zeller et al., 2010; Matthews et al., 2005; Meyer et al., 1992; Trtikova et al., 2015; Then & Lorch, 2008; Zhu et al., 2018; Fang et al., 2018).

Bei vielen der im IUCN-Bericht genannten Beispiele wäre eine Untersuchung ihrer Eigenschaften und Auswirkungen erst nach einer Freisetzung möglich. In Fall von Korallen, Insekten, Mikroorganismen, aber auch Bäumen wirft dies erhebliche Probleme auf, da entsprechende Freisetzungen im Hinblick auf Dauer und mögliche Ausbreitungen meist nicht klar begrenzt werden können.

Hier ergibt sich ein grundlegendes Problem: Wenn die räumlich-zeitliche Dimension nicht ausreichend definiert werden kann, müsste die Risikobewertung evolutionäre Dimensionen berücksichtigen. Evolutionäre Prozesse machen es aufgrund ihrer oft langen Dauer aber möglich, dass sich auch Ereignisse, für deren Eintreten nur eine geringe Wahrscheinlichkeit besteht, tatsächlich ereignen (Breckling, 2013). Dadurch kann eine zuverlässige, belastbare Risikobewertung unmöglich gemacht werden. Jegliche Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen ohne ausreichende räumliche und zeitliche Kontrolle gleicht daher einem Russisch-Roulette mit der biologischen Vielfalt.

7. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Die Biosphäre, in die wir alle eingebettet sind, basiert auf einem mehrdimensionalen Netz von Wechselwirkungen. Die genetische Information ist nicht nur für das Erscheinungsbild der Organismen entscheidend, sondern auch für deren Kommunikationswege, Verhaltensweisen und Instinkte, ihre Symbiosen, und auch für die Entstehung von komplexen Strukturen innerhalb von Populationen, z.B. von staatenbildenden „Superorganismen“. Es liegt keinerlei Plausibilität in der Annahme, dass menschliche Intelligenz dazu in der Lage sei, mithilfe von gentechnischen Verfahren in diese komplexen Grundlagen des Lebens auf sichere und vorhersagbare Art und Weise einzugreifen.

Im Gegenteil: Ähnlich wie Pathogene, die viele Arten in ihrer Existenz bedrohen, oft durch menschliche Aktivität verschleppt und verbreitet werden, könnten auch gentechnisch veränderte Organismen, die in natürliche Populationen eingebracht werden, die Gesundheit von Mensch, Tier und Pflanzen sowie die biologische Vielfalt gefährden.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die Eigenschaften von gentechnisch veränderten Organismen, wie sie im Labor oder unter kontrollierten Versuchsbedingungen erscheinen, erheblich von denen unterscheiden können, die unter veränderten Umweltbedingungen oder nach mehreren Generationen entstehen.

Vor diesem Hintergrund wäre es unverantwortlich, gentechnisch veränderte Organismen freizusetzen, die sich in der Umwelt verbreiten und vermehren können, ohne Möglichkeiten einer wirksamen räumlichen und zeitlichen Kontrolle zu haben. Egal ob dabei neue oder alte Gentechnik zum Einsatz kommt, ob genetische Information hinzugefügt, verändert oder gelöscht wird: Diese Organismen entstammen nicht der ‚Erfahrung der Evolution‘. Durch ihre unkontrollierte Ausbreitung droht so – in Anlehnung an Dobzhansky (s.o.) – die Entstehung „einer großen Menge an nicht aufeinander abgestimmten Gen-Mustern“ und die Zerstörung der „Integrität der über lange Zeit evolvierten Genotypen, die die existierenden Arten ausmachen“.

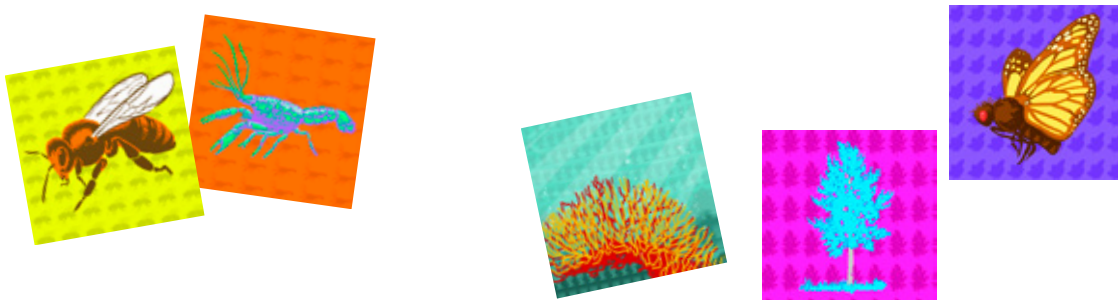
Generell lassen sich die Probleme des Schutzes der Artenvielfalt nicht dadurch lösen, dass man gefährdete Arten durch gentechnisch veränderte Organismen ersetzt. Angesichts der hohen Anzahl von Arten, die durch den Klimawandel und andere vom Menschen bedingte Einflüsse gefährdet werden, ist es offensichtlich, dass Maßnahmen, diese Umweltschäden einzudämmen, höchste Priorität haben müssen. Wir können die natürliche biologische Vielfalt nicht dadurch reparieren, dass wir Mammuts wiederauferstehen lassen oder Bienen gegen Pestizide resistent machen. Der Gentechnik müssen wir wirksame Grenzen gesetzt werden, damit sie nicht zusätzlich dazu beiträgt, die Ökosysteme zu destabilisieren und den Artenschwund noch zu beschleunigen.

Entscheidend sind dabei vor allem zwei Regeln im Umgang mit der ‚neuen‘ und ‚alten‘ Gentechnik:

- › Die Regulierung und Zulassungspflicht muss, ausgehend von den jeweiligen Verfahren, alle Organismen erfassen, die mit Gentechnik in ihrem Erbgut verändert sind, auch wenn keine zusätzlichen Gene eingefügt wurden.
- › Die räumliche und zeitliche Kontrollierbarkeit der Gentechnik-Organismen muss gewährleistet sein. Das heißt jegliche Freisetzungen müssen strikt an die Möglichkeit von wirksamen Kontrollen und ‚Rückholbarkeit‘ gebunden sein.

Wir müssen bei unserem Handeln auch das Anrecht kommender Generationen berücksichtigen, in einer Welt mit einer biologischen Vielfalt zu leben, die aus ihrer eigenen Dynamik heraus entstanden ist und nicht in einem Gen-Labor designt wurde.

In diesem Zusammenhang ist es zu begrüßen, dass eine wachsende Bereitschaft dafür zu beobachten ist, die Natur und Lebewesen nicht nur mit Respekt zu behandeln, sondern diese auch als Inhaber von Rechten zu begreifen, um sie besser gegenüber Missbrauch und Zerstörung zu schützen (Chapron et al., 2019; Boyd, 2018). Vor diesem Hintergrund sollte geprüft werden, inwieweit ein ‚Recht‘ der natürlichen Arten und der biologischen Vielfalt auf Wahrung ihrer natürlichen genetischen Integrität und ihrer weiteren Entwicklung gesetzlich verankert werden kann. Die biologische Vielfalt und ihre weitere Entwicklung darf nicht länger als freie Verfügungsmasse für gentechnische Experimente angesehen werden.



Quellenangaben

- Adamczyk, J.J., Perera, O., Meredith, W.R.** (2009) Production of mRNA from the cry1Ac transgene differs among Bollgard® lines which correlates to the level of subsequent protein. *Transgenic Research*, 18: 143-149.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11248-008-9198-z>
- Belfield, E.J., Ding, Z.J., Jamieson, F.J.C., Visscher, A.M., Zheng, S.J., Mithani, A., Harberd, N.P.** (2018) DNA mismatch repair preferentially protects genes from mutation. *Genome Research*, 28(1): 66-74.
<https://genome.cshlp.org/content/28/1/66.short>
- Bollinedi, H., Prabhu, K.V., Singh, N.K., Mishra, S., Khurana, J.P., Singh, A.K.** (2017) Molecular and functional characterization of GR2-R1 event based backcross derived lines of golden rice in the genetic background of a mega rice variety Swarna. *PLOS ONE* 12(1): e0169600.
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0169600>
- Breckling B.** (2013) Transgenic evolution and ecology are proceeding. In B. Breckling, & R. Verhoeven (Eds.), *GM-Crop cultivation-Ecological effects on a landscape scale. Theorie in der Ökologie*, 17: 130-135. Frankfurt, Peter Lang.
- Brinkman, E.K., Chen, T., de Haas, M., Holland, H.A., Akhtar, W., van Steensel, B.** (2018) Kinetics and fidelity of the repair of Cas9-induced double-strand DNA breaks. *Molecular Cell*, 70(5): 801-813 e806.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1097276518303125>
- Boyd, D.** (2017) *Die Natur und ihr Recht*, Ecowin Verlag.
- Cao, Q.-J., Xia, H., Yang, X., Lu, B.-R.** (2009) Performance of hybrids between weedy rice and insect-resistant transgenic rice under field experiments: implication for environmental biosafety assessment. *Journal of Integrative Plant Biology*, 51: 1138-1148. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1744-7909.2009.00877.x>
- Chapron, G., Epstein, Y., López-Bao, J.V.** (2019) A rights revolution for nature. *Science*, 363 (6434): 1392-1393.
<https://science.sciencemag.org/content/363/6434/1392.short>
- Carr, P.A., Wang, H.H., Sterling, B., Isaacs, F.J., Lajoie, M.J., Xu, G., Church, G.M., Jacobson, J.M.** (2012) Enhanced multiplex genome engineering through co-operative oligonucleotide co-selection. *Nucleic Acids Research*, 40(17): e132-e132. <https://academic.oup.com/nar/article/40/17/e132/2411135>
- Choi, K., Zhao, X., Tock, A.J., Lambing, C., Underwood, C.J., Hardcastle, T.J., ... & Henderson, I.R.** (2018) Nucleosomes and DNA methylation shape meiotic DSB frequency in Arabidopsis thaliana transposons and gene regulatory regions. *Genome Research*, 28(4): 532-546. <https://genome.cshlp.org/content/28/4/532.short>
- Church, G., Regis, E.** (2012) *Regenesis, how synthetic biology will reinvent nature and ourselves*. Basis Books, New York.
- Critical Scientists Switzerland, CSS** (2019) *GENE DRIVES - A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations*. <https://genedrives.ch/report>
- Dobzhansky, T.** (1951) *Genetics and the Origin of Species* (3rd Edition, revised). Columbia Paperback.
- Doudna, J. & Sternberg, S.H.** (2019) *Eingriff in die Evolution*, Springer.
- Eckerstorfer, M.F., Dolezel, M., Heissenberger, A., Miklau, M., Reichenbecher, W., Steinbrecher, R.A., Wassmann, F.** (2019) An EU perspective on biosafety considerations for plants developed by genome editing and other new genetic modification techniques (nGMs). *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7: 31.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2019.00031/full>
- EGE, The European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission** (2008) *Ethical aspects of animal cloning for food supply*. Opinion number 23,
http://ec.europa.eu/european_group_ethics/publications/index_en.htm

- Fang, J., Nan, P., Gu, Z., Ge, X., Feng, Y.-Q., Lu, B.-R.** (2018) Overexpressing exogenous 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (EPSPS) genes increases fecundity and auxin content of transgenic arabidopsis plants. *Frontiers in Plant Science*, 9: 233. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2018.00233/full>
- Fredens, J., Wang, K., de la Torre, D., Funke, L.F.H., Robertson, W.E., Christova, Y., Chin, J.W.** (2019) Total synthesis of *Escherichia coli* with a recoded genome. *Nature*, 569(7757): 514. <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1192-5>
- Gantz, V.M. & Bier, E.** (2015) The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science*, 348: 442-444. <https://science.sciencemag.org/content/348/6233/442.short>
- Giese, B., Frieß, J.L. Preu, M., Then, C., Lalyer, C.R., Breckling, B., Schröder, W., von Gleich, A.** (2019) Gene Drives - Potenziale, Risiken, Besorgnisgründe. Ergebnisbericht des Pilot-Projekts ‚GeneTip‘, https://www.genetip.de/wp-content/uploads/GeneTip_Endbericht.pdf
- Gibson, D.G., Glass, J.I., Lartigue, C., Noskov, V.N., Chuang, R.Y., Algire, M.A., Benders, G.A., Montague, M.G., Ma, L., Moodie, M.M., Merryman, C., Vashee, S., Krishnakumar, R., Garcia, N.A., Pfannkoch, C.A., Denisova, E.A., Young, L., Qi, Z.Q., Segall-Shapiro, T.H., Calvey, C.H., Parmar, P.P., Hutchison, C.A., Smith, H.O., Venter, J.C.** (2010) Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome. *Science*, 329(5987): 52-56. <https://science.sciencemag.org/content/329/5987/52>
- Goulson, D.** (2018) *Das Summen in der Wiese*, Ulstein Verlag.
- Gutkunst, J., Andriantsoa, R., Falckenhayn, C., Hanna, K., Stein, W., Rasamy, J., Lyko, F.** (2018). Clonal genome evolution and rapid invasive spread of the marbled crayfish. *Nat Ecol Evol*, 2(3): 567-573. <https://www.nature.com/articles/s41559-018-0467-9>
- IUCN (2019) Genetic frontiers for conservation: An assessment of synthetic biology and biodiversity conservation. Redford, K.H., Brooks, T.M., B.W. Macfarlane, N.B.W., Adams, J.S. (eds.). <https://www.iucn.org/synbio>
- Jahn, I. & Schmitt, M.** (2001) *Darwin und Co: eine Geschichte der Biologie in Portraits* (Bd. 2), C.H. Beck Verlag.
- Kannan, B., Jung, J.H., Moxley, G.W., Lee, S.M., Altpeter, F.** (2018) TALEN-mediated targeted mutagenesis of more than 100 COMT copies/alleles in highly polyploid sugarcane improves saccharification efficiency without compromising biomass yield. *Plant Biotechnology Journal*, 16 (4): 856-866. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pbi.12833>
- Kapahnke, M., Banning, A., Tikkanen, R.** (2016) Random splicing of several exons caused by a single base change in the target exon of CRISPR/Cas9 mediated gene knockout. *Cells*, 5(4): 45. <https://www.mdpi.com/2073-4409/5/4/45>
- Karageorgi M., Groen S.C., Sumbul F., Pelaez J.N., Verster K.I., Aguilar J.M., Hastings A.P., Bernstein S.L., Matsunaga T., Astourian M., Guerra G., Rico F., Dobler S., Agrawal A.A., Whiteman N.K.** (2019) Genome editing retraces the evolution of toxin resistance in the monarch butterfly, *Nature*, 574(7778): 409-412. <https://www.nature.com/articles/s41586-019-1610-8/>
- Kawall, K.** (2019) New possibilities on the horizon: genome editing makes the whole genome accessible for changes. *Frontiers in Plant Science*, 10: 525. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2019.00525/abstract>
- Kawata, M., Murakami, K., Ishikawa, T.** (2009) Dispersal and persistence of genetically modified oilseed rape around Japanese harbors. *Environ Sci Pollut Res* 16:120-126. <https://doi.org/10.1007/s11356-008-0074-4>
- Kenkel, C. & Matz, M.V.** (2016) Gene expression plasticity as a mechanism of coral adaptation to a variable environment, *Nature Ecology & Evolution*, 1(1): 1-6. <https://www.nature.com/articles/s41559-016-0014>
- Kersting, D.K. & Linares, C.** (2019) Living evidence of a fossil survival strategy raises hope for warming-affected corals. *Science Advances*, 5(10), eaax2950. <https://advances.sciencemag.org/content/5/10/eaax2950.abstract>
- Kolbert, E.** (2014) *Das sechste Sterben*, Suhrkamp Verlag.

- Lee, J.** (2019) Development of Film-assisted Honey Bee Egg Collection System (FECS) and Its Application to Honey Bee Genome Editing. Doctoral dissertation, Department of Agricultural Biotechnology, Seoul National University. <http://s-space.snu.ac.kr/handle/10371/150961>
- Levin, R.A., Voolstra, C.R., Agrawal, S., Steinberg, P.D., Suggett, D.J., van Oppen, M.J.H.** (2017) Engineering strategies to decode and enhance the genomes of coral symbionts. *Front Microbiol*, 8: 1220. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01220>
- Lewin, H.A., Robinson, G.E., Kress, W.J., Baker, W.J., Coddington, J., Crandall, K.A., Zhang, G.** (2018) Earth BioGenome Project: Sequencing life for the future of life. *Proc Natl Acad Sci USA*, 115(17): 4325-4333. <https://www.pnas.org/content/115/17/4325.short>
- Liang, Z., Chen, K., Li, T., Zhang, Y., Wang, Y., Zhao, Q., Liu, J., Zhang, H., Liu, C., Ran, Y., Gao, C.** (2017) Efficient DNA-free genome editing of bread wheat using CRISPR/Cas9 ribonucleoprotein complexes. *Nature Communications*, 8: 14261. <https://www.nature.com/articles/ncomms14261>
- Linzmaier, S.M., Goebel, L.S., Ruland, F., Jeschke, J.M.** (2018) Behavioral differences in an over-invasion scenario: marbled vs. spiny-cheek crayfish. *Ecosphere* 9(9): e02385. <https://esajournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ecs2.2385>
- Lovett, B., Bilgo, E., Millogo, S.A., Ouattarra, A.K., Sare, I., Gnambani, E.J., Dabire, R.K., Diabate, A., Leger, R.** (2019) Transgenic *Metarhizium* rapidly kills mosquitoes in a malaria-endemic region of Burkina Faso. *Science* 364 (6443): 894-897. <https://science.sciencemag.org/content/364/6443/894.abstract>
- Lu, B.-R., Yang, C.** (2009) Gene flow from genetically modified rice to its wild relatives: Assessing potential ecological consequences. *Biotechnology Advances*, 27: 1083-1091. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073497500900113X>
- Lusser, M., Parisi, C., Plan, D., Rodríguez-Cerezo, E.** (2011) New plant breeding techniques: State-of-the-art and prospects for commercial development. Publications Office of the European Union. <https://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eur-scientific-and-technical-research-reports/new-plant-breeding-techniques-state-art-and-prospects-commercial-development>
- Lyko, F.** (2017) The marbled crayfish (Decapoda: Cambaridae) represents an independent new species. *Zootaxa*, 4363(4): 544-552. <https://www.mapress.com/j/zt/article/view/zootaxa.4363.4.6>
- Matthews, D., Jones, H., Gans, P., Coates, S., Smith, L.M.** (2005) Toxic secondary metabolite production in genetically modified potatoes in response to stress. *J Agric Food Chem*, 53: 7766-7776. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf050589r>
- Martin, P., Thonagel, S., Scholtz, G.** (2016) The parthenogenetic Marmorcrebs (Malacostraca: Decapoda: Cambaridae) is a triploid organism. *J Zool Syst Evol Res*, 54: 13-21. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jzs.12114>
- McAfee, A., Pettis, J.S., Tarpy, D.R., Foster, L.J.** (2019) Feminizer and doublesex knock-outs cause honey bees to switch sexes. *PLoS Biol* 17(5): e3000256. <https://journals.plos.org/plosbiology/article?rev=2&id=10.1371/journal.pbio.3000256>
- Meyer, P., Linn, F., Heidmann, I., Meyer, H., Niedenhof, I., Saedler, H.** (1992) Endogenous and environmental factors influence 35S promoter methylation of a maize *At* gene construct in transgenic petunia and its colour phenotype. *Mol Gen Genet*, 231: 345-352. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00292701>
- Modrzejewski, D., Hartung, F., Sprink, T., Krause, D., Kohl, C., Wilhelm, R.** (2019) What is the available evidence for the range of applications of genome-editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated off-target effects: a systematic map. *Environmental Evidence*, 8(1): 27. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13750-019-0171-5>

- Mou, H., Smith, J.L., Peng, L., Yin, H., Moore, J., Zhang, X. O., ... & Li, Y.** (2017) CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. *Genome biology*, 18(1): 108. <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-017-1237-8>
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NAS)** (2019) *Forest Health and Biotechnology: Possibilities and Considerations*. Washington, DC: The National Academies Press. <http://dels.nas.edu/Report/Forest-Health-Biotechnology-Possibilities/25221>
- Noble, C., Adlam, B., Church, G.M., Esvelt, K.M., Nowak, M.A.** (2018) Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations. *Elife*, 7: e33423. <https://elifesciences.org/articles/33423>
- Norris, A.L., Lee, S.S., Greenlees, K.J., Tadesse, D.A., Miller, M.F., Lombardi, H.** (2019) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle, *BioRxiv*: 715482. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/715482v1.abstract>
- Oliver, T.A. & Palumbi, S.R.** (2011) Many corals host thermally resistant symbionts in high-temperature habitat. *Coral Reefs*, 30: 241-250. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00338-010-0696-0>
- Popkin, G.** (2018) Can a transgenic chestnut restore a forest icon?. *Science*, 361(6405): 830-831. <https://science.sciencemag.org/content/361/6405/830.short>
- Popper, K.R.** (1987) *Auf der Suche nach einer besseren Welt*, Piper Verlag, München, Zürich.
- Reeves, R.G., Voeneky, S., Caetano-Anollés, D., Beck, F., Boëte, C.** (2018) Agricultural research, or a new bioweapon system? *Science*, 362(6410): 35-37. <https://science.sciencemag.org/content/362/6410/35.summary>
- Roldan, M.V.G., Périlleux, C., Morin, H., Huerga-Fernandez, S., Latrassé, D., Benhamed, M., Bendahmane, A.** (2017) Natural and induced loss of function mutations in SIMBP21 MADS-box gene led to jointless-2 phenotype in tomato. *Scientific reports*, 7(1): 4402. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-04556-1>
- Rogozin, I.B. & Pavlov, Y.I.** (2003) Theoretical analysis of mutation hotspots and their DNA sequence context specificity. *Mutat Res*, 544(1): 65-85. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1383574203000322>
- Rosenberg, E. & Zilber-Rosenberg, I.** (2016) Microbes drive evolution of animals and plants: the hologenome concept. *mBio*, 7(2): e01395-15. <https://mbio.asm.org/content/7/2/e01395-15.short>
- Sanchez-Leon, S., Gil-Humanes, J., Ozuna, C.V., Gimenez, M.J., Sousa, C., Voytas, D.F., Barro, F.** (2018) Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnology Journal*, 16:902-910. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pbi.12837>
- Shen, L., Hua, Y., Fu, Y., Li, J., Liu, Q., Jiao, X., ... & Wang, K.** (2017) Rapid generation of genetic diversity by multiplex CRISPR/Cas9 genome editing in rice. *Sci China Life Sci* 60(5): 506-515. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-017-9008-8>
- Si, W., Yuan, Y., Huang, J., Zhang, X., Zhang, Y., Zhang, Y., & Yang, S.** (2015) Widely distributed hot and cold spots in meiotic recombination as shown by the sequencing of rice F2 plants. *New Phytol*, 206(4): 1491-1502. <https://nph.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nph.13319>
- Smolker, R. & Petermann, A.** (2019) *Biotechnology for forest health? The test case of the genetically engineered american chestnut*. The Campaign to STOP GE Trees, Biofuelwatch and Global Justice Ecology Project. <https://stopgetrees.org/chestnut/>
- Steiner, K.C., Westbrook, J.W., Hebard, F.V., Georgi, L.L., Powell, W.A., Fitzsimmons, S.F.** (2017) Rescue of American chestnut with extraspecific genes following its destruction by a naturalized pathogen. *New Forests* 48(2): 317-336. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11056-016-9561-5>
- Sharpe, J.J. & Cooper, T.A.** (2017) Unexpected consequences: exon skipping caused by CRISPR-generated mutations. *Genome Biology*, 18(1): 109. <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-017-1240-0>

- Testbiotech** (2019) Am I Regulated? The US example: why new methods of genetically engineering crop plants need to be regulated, www.testbiotech.org/node/2345
- Then, C., Lorch, A.** (2008) A simple question in a complex environment: How much Bt toxin do genetically engineered MON810 maize plants actually produce? In: Breckling, B., Reuter, H., Verhoeven, R. (eds.) *Implications of GM-Crop Cultivation at Large Spatial Scales. Theorie in der Ökologie 14*. Frankfurt, Peter Lang. ISBN: 978-3-631-58939-7
- Trtikova, M., Wikmark, O.G., Zemp, N., Widmer, A., Hilbeck, A.** (2015) Transgene expression and Bt protein content in transgenic Bt maize (MON810) under optimal and stressful environmental conditions. *PLOS ONE*, 10: e0123011. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123011>
- Tuladhar, R., Yeu, Y., Tyler Piazza, J., Tan, Z., Rene Clemenceau, J., Wu, X., ... & Lum, L.** (2019) CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nature Communications*, 10(1): 4056. <https://www.nature.com/articles/s41467-019-12028-5>
- Vacher, C., Weis, A.E., Hermann, D., Kossler, T., Young, C., Hochberg, M.E.** (2004) Impact of ecological factors on the initial invasion of Bt transgenes into wild populations of birdseed rape (*Brassica rapa*). *Theor Appl Genet* 109: 806-814. <https://doi.org/10.1007/s00122-004-1696-7>
- Vogel, G., Angermann, H.** (1998) *Dtv Atlas der Biologie*, 10. Auflage, Band 3.
- Vogt, G., Huber, M., Thiemann, M., van den Boogaart, G., Schmitz, O.J., Schubart, C.D.** (2008) Production of different phenotypes from the same genotype in the same environment by developmental variation. *Journal of Experimental Biology*, 211(4): 510-23. <https://jeb.biologists.org/content/211/4/510.short>
- Yang, X., Li, L., Jiang, X., Wang, W., Cai, X., Su, J., Wang, F., Lu, B.-R.** (2017) Genetically engineered rice endogenous 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase (epsps) transgene alters phenology and fitness of crop-wild hybrid offspring. *Scientific Reports*, 7(1): 6834. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-07089-9>
- Young, A.E., Mansour, T.A., McNabb, B.R., Owen, J.R., Trott, J.F., Brown, C.T., Van Eenennaam, A.L.** (2019) Genomic and phenotypic analyses of six offspring of a genome-edited hornless bull. *Nature Biotechnology*. <https://www.nature.com/articles/s41587-019-0266-0>
- Zeller, S.L., Kalinina, O., Brunner, S., Keller, B., Schmid, B.** (2010) Transgene × environment interactions in genetically modified wheat. *PLOS ONE*, 5: e11405. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011405>
- Zhang, B., Oakes, A.D., Newhouse, A.E., Baier, K.M., Maynard, C.A., Powell, W.A.** (2013) A threshold level of oxalate oxidase transgene expression reduces *Cryphonectria parasitica*-induced necrosis in a transgenic American chestnut (*Castanea dentata*) leaf bioassay. *Transgenic Research* 22(5): 973-982. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11248-013-9708-5>
- Zhu, X., Sun, L., Kuppu, S., Hu, R., Mishra, N., Smith, J., Esmaili, N., Herath, M., Gore, M.A., Payton, P., Shen, G., Zhang, H.** (2018) The yield difference between wild-type cotton and transgenic cotton that expresses IPT depends on when water-deficit stress is applied. *Scientific Reports*, 8: 2538. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-20944-7>
- ZKBS, Zentrale Kommission für biologische Sicherheit** (2012) Stellungnahme der ZKBS zu neuen Techniken für die Pflanzenzüchtung, https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/ZKBS/01_Allgemeine_Stellungnahmen_deutsch/04_Pflanzen/Neue_Techniken_Pflanzenzuechtung.html?nn=1644534
- Zsögön, A., Čermák, T., Naves, E.R., Notini, M.M., Edel, K.H. Weini, S., Freschi, L., Voytas, D.F., Kudla, J., Peres, L.E.P.** (2018) De novo domestication of wild tomato using genome editing. *Nature Biotechnology*, 36: 1211-1216. <https://www.nature.com/articles/nbt.4272>