

# InterNutrition POINT

## Aktuelles zur grünen Biotechnologie

Nr. 208  
September 2019

### Inhalt

<i>Genome Editing: «Gala» und «Golden Delicious»-Äpfel mit verbesserter Feuerbrand-Toleranz dank CRISPR/Cas9 .....</i>	<i>S. 1</i>
<i>Neue Züchtungs-Verfahren: Streit um Nachweisbarkeit des «Genome Editing» .....</i>	<i>S. 3</i>
<i>CRISPR Patente: Hat Europa den Biotech-Wettlauf verloren?.....</i>	<i>S. 4</i>
<i>USA: Anbauzulassung für trockenolerante Sojasorte HB4 .....</i>	<i>S. 5</i>
<i>Schweiz: Resultate der GVO Kontrollen bei Lebensmitteln im Jahr 2018 S. 5</i>	

### Genome Editing



#### Feuerbrand zerstört Apfelbaum

Abbildung: [Sebastian Stabinger / wikimedia.org](#)

### «Gala» und «Golden Delicious»-Äpfel mit verbesserter Feuerbrand-Toleranz dank CRISPR/Cas9

Weltweit bedroht der Feuerbrand, eine gefährliche, durch Bakterien ausgelöste Pflanzenseuche, die Kernobstproduktion. Sie kann sich bei ungünstigen Witterungsbedingungen innerhalb kürzester Zeit ausbreiten, und grosse Schäden verursachen. Die Rettung einmal befallener Bäume ist kaum möglich, in den meisten Fällen bleibt nichts anderes übrig als betroffene Pflanzen auszureissen, um eine weitere Ausbreitung der Krankheit zu verhindern.

In der Schweiz trat der Feuerbrand in Obstplantagen vor 1994 nur sporadisch auf, breitete sich dann aber rasant aus. 1997 waren schon 170 Gemeinden in der Schweiz betroffen. Besonders dramatisch war das Jahr 2007, in dem 951 Gemeinden in der Schweiz befallen waren. 100 Hektaren Obstanlagen mit 250'000 Bäumen mussten gerodet werden, der Schaden für Bund und Kantone betrug 30 Millionen Franken. Seitdem konnte der Befall durch strenge Kontrollen, Hygienemassnahmen zur Verhinderung der Übertragung und einige Jahre lang durch den – inzwischen nicht mehr erlaubten – Einsatz von Antibiotika zur Bekämpfung der Bakterien zurückgedrängt werden. Trotzdem trat der Feuerbrand in den letzten Jahren regelmässig in über 100 Gemeinden in der Schweiz auf. Die Bestrebungen, die gefährliche Erkrankung in der Schweiz ganz auszurotten, sind gescheitert – die Obstbauern müssen sich daran gewöhnen, langfristig mit der Krankheit zu leben.

Die zugelassenen chemischen, mineralischen oder biologischen Spritzmittel ermöglichen zwar eine gewisse Vorbeugung, bieten nur einen eingeschränkten Schutz vor dem Feuerbrand. Neben Kultur- und Hygienemassnahmen stellt der Anbau von Apfelsorten mit reduzierter Empfindlichkeit gegen Feuerbrand eine wichtige strategische Massnahme zur Krankheitsvorbeugung dar. Tatsächlich existieren verschiedene Apfelsorten, die weniger anfällig gegen Feuerbrand sind. So wurde an der Forschungsanstalt Agroscope in jahrelanger Arbeit durch klassische Züchtung die neue Sorte Ladina entwickelt. Problem dabei: durch die Kreuzung von Apfelsorten mit erwünschten Eigenschaften entstehen Pflanzen mit neuen Merkmalskombinationen, es ist dabei nicht möglich die bewährten und beliebten Sorten mit ihren Eigenschaften zu bewahren. Landwirte müssen sich so auf neue Anbaueigenschaften einstellen, Konsumenten müssten auf ihre lieb gewonnenen

Sorten verzichten.

Innovative Züchtungsverfahren wie das Genome Editing bieten hier einen Ausweg. Durch den gezielten Eingriff in das Erbgut einer etablierten Sorte lassen sich einzelne Eigenschaften verbessern, ohne jedoch sämtliche anderen erwünschten Eigenschaften zu beeinflussen oder gar zu verlieren. Valerio Pompili, sein Gruppenleiter Mickael Malnoy und Kollegen vom Forschungszentrum Fondazione Edmund Mach im italienischen Trentino, einer bedeutenden Obstbauregion, beschreiben in einer aktuellen Veröffentlichung, wie sie die Feuerbrandtoleranz der bekannten und beliebten Apfelsorten «Gala» und «Golden Delicious» mittels der Genschere CRISPR/Cas9 verbessert haben.

Die Forscher wählten das Apfelgen *MdDIPM4* als Ziel aus, von dem man weiss, dass es eine Rolle für die Anfälligkeit gegenüber den Feuerbrand-Bakterien *Erwinia amylovora* spielt. Um dieses Gen auszuschalten, verwendeten sie eine Kombination des Cas9-Eiweisses, welches Erbgut spalten kann, und einer genau für die Schnitt-Position programmierten «Guide RNA» (gRNA), welche Cas9 an die gewünschte Position bringt. Das Genkonstrukt, enthielt zusätzlich zu den Informationen für den Erbgut-Schnitt im *MdDIPM4*-Gen noch ein FLP-Rekombinase-Gen, und war von FRT-Erkennungssequenzen umgeben – davon später mehr.

Das gesamte Genkonstrukt wurde in Apfelzellen übertragen, und stabil in das Apfel-Erbgut eingebaut. Die Gene für Cas9 und die gRNA wurden in den Pflanzenzellen abgelesen, führten den gewünschten Erbgut-Schnitt im *MdDIPM4*-Gen durch, und inaktivierten dieses so. Aus den Zellen wurden kleine Pflänzchen regeneriert und untersucht: wie erhofft fanden sich bei  $\frac{3}{4}$  der Pflänzchen Veränderungen im Apfelgen, welches für die Feuerbrand-Empfindlichkeit verantwortlich ist. Eine Untersuchung der Empfindlichkeit dieser Pflänzchen gegen Feuerbrand zeigte eine Reduktion der Symptomausprägung auf etwa die Hälfte – die Pflanzen waren daher wesentlich unempfindlicher gegen Befall und Schädigungen durch Feuerbrand.

Für eine Zulassung der so verbesserten Varianten von «Gala» und «Golden Delicious» sollten die Pflanzen keine unnötigen zusätzlichen artfremden Gene tragen. Und hier kommt die zusätzlich übertragene FLP Rekombinase zum Zug: deren Produktion liess sich durch einen kurzen Hitzeschock der Pflanzen aktivieren. Das Eiweiss konnte dann an die kurzen FRT-Sequenzen binden, welche das gesamte Cas9-gRNA-FLP Konstrukt umgaben, und dieses komplett aus dem Apfel-Erbgut ausschneiden. So konnten alle funktionellen Fremd-Gene in einem zweiten Schritt wieder aus den Apfelpflanzen entfernt werden, zurück blieb nur ein kurzer Sequenzabschnitt ohne funktionelle Erbinheiten.

Die ganze Prozedur, von der ersten Genübertragung in die Apfelzellen bis zur Identifizierung von genom-editierten, feuerbrandtoleranten Apfelpflanzen ohne Fremdgene, dauerte weniger als 1,5 Jahre, während klassische Züchtungsansätze Jahrzehnte erfordert hätten und trotzdem nie alle gewünschten Eigenschaften der Kultursorten erhalten hätten. Dies belegt eindrücklich die Geschwindigkeit und die Präzision der innovativen Züchtungsverfahren, sowie die mit herkömmlichen Verfahren nicht erzielbare Möglichkeit, etablierte und bewährte Sorten gezielt zu verbessern.

Ein alternativer Ansatz mit Hilfe der Gentechnologie, um bewährte Sorten mit verbesserten Eigenschaften auszustatten, wird bereits seit einigen Jahren in der Schweiz im Freiland untersucht. Cisgene Apfelbäume der

Kultursorte «Gala Galaxy» mit einem Feuerbrand-Resistenzgen aus Wildäpfeln wachsen auf dem Gelände der Forschungsanstalt Agroscope in Reckenholz bei Zürich. Durch die gezielte Genübertragung lassen sich den etablierten Sorten gewünschte Eigenschaften aus anderen Sorten oder wilden Verwandten zufügen.

**Quellen:** Valerio Pompili et al. 2019, [Reduced fire blight susceptibility in apple cultivars using a high-efficiency CRISPR/Cas9-FLP/FRT-based gene editing system](#), Plant Biotechnology Journal (online 08.09.2019; [doi:10.1111/pbi.13253](#)); [Feuerbrand im Vormarsch](#), Medienmitteilung Dienststelle für Landwirtschaft Wallis, 08.08.2019; [Feuerbrand-Informationsseiten](#), Agroscope; [Ladina – die robuste, rote, saftige und aromatische Schweizer Apfelsorte](#), Agroscope Medienmitteilung, 12.09.2019; [Cisgene Apfelbäume mit verbesserter Resistenz gegen Feuerbrand](#), Informations-Seite Agroscope.

## Neue Züchtungs- Verfahren

### Streit um Nachweisbarkeit des «Genome Editing»

Wie können und sollen die Produkte neuer gentechnischer Verfahren, wie zum Beispiel des Genome Editings, reguliert werden? Mit dieser Frage müssen sich die Gesetzgeber in Europa beschäftigen, die lange Zeit verpasst hatten, die gesetzlichen Rahmenbedingungen an die technologischen Entwicklungen anzupassen. Dabei stellen sich zahlreiche Fragen, so die nach einer dem tatsächlichen Risiko angemessenen Regulierung für alte und neue Technologien, und der Transparenz für Konsumenten. Bei vielen der möglichen Erbgut-Veränderungen handelt es sich um kleine Mutationen, die auch spontan in der Natur entstehen können oder dort bereits vorkommen. Ein zentrales Problem ist: Kann man alle durch Genome Editing erzeugten Veränderungen klar nachweisen und als technisch erzeugt identifizieren? Falls nein, wie kann man etwas regulieren, was man nicht nachweisen kann?

Klar ist: wird durch einen technischen Eingriff gezielt das Erbgut verändert, und kann man durch Vergleich der Erbgut-Sequenz vor und nach dem Eingriff die Veränderungen genau beschreiben, dann ist es auch möglich diese Veränderung wiederzufinden – durch einfache erneute Sequenzierung. Wie aber soll man bei einem Organismus, z. B. bei pflanzlichem Erntegut aus einem weit entfernten Land, ohne Vorwissen erkennen ob die Erbgut-Sequenz allein durch natürliche Prozesse wie z. B. spontane Mutationen verändert wurde, oder ob dabei ein technischer Eingriff im Spiel war?

Gentech-kritische Organisationen sind überzeugt: Auch neue Gentechnik lässt sich nachweisen. Sie berufen sich dabei auf einen Artikel von Yves Bertheau, einem französischen Pflanzenforscher, der den neuen Züchtungsverfahren gegenüber skeptisch eingestellt ist. Bertheau ist überzeugt, dass alle gentechnischen Veränderungen, einschliesslich des Genome Editings, im Erbgut charakteristische «Narben» hinterlassen. Durch eine Kombination verschiedener Analysemethoden mit Informationen aus Datenbanken in einem Matrix-Ansatz sei es möglich, den technischen Eingriff zweifelsfrei zu belegen. Allerdings kann er diese Behauptung kaum mit wissenschaftlichen Fakten untermauern.

Im September 2019 hat sich die deutsche Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit ZKBS, die Politik und Verwaltung berät, mit der Veröffentlichung von Bertheau beschäftigt. Das Fazit der ZKBS-Experten: «*Die von Bertheau suggerierte Möglichkeit, in Pflanzen eine Genomeditierung und die dabei verwendete Technik rückwirkend zu identifizieren, ist nicht gegeben. Die vorgeschlagenen Methoden basieren nicht auf dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand und beziehen zudem hochvariable bio-*

*logische Parameter (wie epigenetische Veränderungen) mit ein, die keine zuverlässige Basis für eine Identifizierung darstellen».*

Einer wissenschaftlichen Überprüfung hält die These von Bertheau von der einfachen Nachweisbarkeit der Anwendung der Neuen Züchtungsverfahren daher nicht Stand. Schon im Frühjahr 2019 hatte sich das «European Network of GMO Laboratories» (ENGL) hierzu geäußert, das Experten aus 95 nationalen Vollzugsbehörden aus allen 28 EU Ländern sowie aus Norwegen, der Türkei und der Schweiz vereint (siehe [Point Nr. 203, März 2019](#)). Auch diese waren zum Schluss gekommen, dass es nicht möglich sei, Produkte neuer Züchtungsverfahren mit den bestehenden Methoden eindeutig nachweisen zu können.

Die Frage, wie Produkte von Verfahren, die sich nicht nachweisen lassen, überhaupt sinnvoll reguliert werden können, bleibt damit bestehen.

**Quellen:** [Zur Identifizierbarkeit von Genomeditorierungen in Pflanzen - ZKBS-Kommentar zu Y. Bertheau \(2019\)](#), Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (D), September 2019; Yves Bertheau 2019, [New Breeding Techniques: Detection and Identification of the Techniques and Derived Products](#); Encyclopedia of Food Chemistry (Elsevier), 320-336; [Auch neue Gentechnik lässt sich nachweisen](#), Dossier Nachweisverfahren, Schweizer Allianz Gentechnikfrei SAG, März 2019; [Detection of food and feed plant products obtained by new mutagenesis techniques](#), European Network of GMO Laboratories (ENGL) Report, 26.03.2019.

## CRISPR Patente

### Hat Europa den Biotech-Wettlauf verloren?

Die Entdeckung der Möglichkeit, das Erbgut von Menschen, Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen mit Hilfe des CRISPR/Cas9 Systems gezielt zu verändern, hat einen Boom in Forschung, Entwicklung und Anwendung ausgelöst. Eine Analyse der weltweiten Patent-Landschaft zeigt, wie ungleich die technologischen Entwicklungen geographisch verteilt sind, und dass Europa bereits jetzt hinter China und den USA weit abgeschlagen ist.

Die französischen Forscher Jacqueline Martin-Laffon, Marcel Kuntz und Agnès E. Ricroch von der Universität Grenoble und Paris-Süd haben in den internationalen Patent-Datenbanken über 2000 Patent-Familien identifiziert, welche Aspekte des Genome Editings oder andere Anwendungen des CRISPR/Cas9 Systems oder seiner Weiterentwicklungen beschreiben. Diese lassen sich grob in technologische Verbesserungen, medizinische Anwendungen, industrielle Anwendungen und landwirtschaftliche Anwendungen (bei Pflanzen und Tieren) einteilen.

Eine Analyse der geographischen Verteilung der Patent-Ursprünge zeigt, dass die Zahl der CRISPR-Patente zunächst in den USA anstieg. Wenige Zeit später begann auch China intensiv damit, die eigenen Forschungsergebnisse in diesem Bereich mit Patenten zu schützen. Bereits im Jahr 2016 überholte China die USA in der Anzahl der jährlich eingereichten CRISPR-Patente. Europa bleibt dagegen weit zurück. Ein Vergleich der absoluten Zahlen zum letzten Stichtag, der einen direkten Vergleich der Zahlen erlaubt (Prioritätsdatum Mai 2017), zeigt dass 48% der Patente aus den USA stammten, 34% aus China, aber nur 10% aus Europa. Bei technologischen Verbesserungen ist der Vorsprung der USA etwas grösser (57% aller Patent-Familien), dafür liegt China bei den industriellen Anwendungen durch Anpassungen von Mikroorganismen vorne (38% gegenüber 33% USA und 15% Europa). Bei der Zahl der Patente für eine landwirtschaftliche Nutzung von CRISPR, bei denen es in mehr als drei Vierteln der Fälle um den Bereich Pflanzenzüchtung geht, liegt China mit 60% der Patente weit vorne, gegenüber 26% für

die USA. Auf diesem Gebiet besitzt Europa nur 8% der weltweiten Patente, und hat damit den biotechnologischen Wettlauf praktisch schon verloren.

Die Autoren begründen dies auch mit den sehr ungünstigen Rahmenbedingungen für die Biotechnologie in der Landwirtschaft in Europa, die durch das Urteil des Europäischen Gerichtshofes vom Sommer 2018 weiter zementiert wurden. Der EuGH hatte alle durch Genome Editing erzeugten Organismen pauschal den strengen EU Zulassungs- und Kennzeichnungs-Bestimmungen für gentechnisch veränderte Organismen unterstellt, und damit die weiteren Anwendungs-Entwicklungen in Europa praktisch blockiert. Das lähmt auch die Innovationen in dem Bereich. In einem Kommentar schreibt einer der Ko-Autoren, Marcel Kuntz: «Die EU hat das Vorsorge-Prinzip, China und USA die Patente».

Es ist schwer vorstellbar, wie Europa einen Ausweg aus diesem Hintertreffen finden kann. Währenddessen baut China seine weltweite Vormachtstellung immer weiter aus – auch aufgrund der massiven staatlichen Investitionen in die Biotechnologie.

**Quellen:** Jacqueline Martin-Laffon et al. 2019, [Worldwide CRISPR patent landscape shows strong geographical biases](#), Nature Biotechnology 37:613–620; Marcel Kuntz 2019, [Has Europe lost the new biotechnology battle?](#), EurActiv.com, 10.06.2019

## USA

### Anbauzulassung für trockenolerante Sojasorte HB4

Im August 2019 hat das Unternehmen Verdeca vom US Landwirtschaftsministerium USDA die Anbau-Zulassung für die trockenolerante Sojasorte HB4 erhalten. Die transgene Sorte trägt das Sonnenblumen-Gen HB4, das Unempfindlichkeit gegen Trockenheit und erhöhten Salzgehalt im Boden verleiht. Jahrelange Freilandversuche in den USA und in Argentinien hatten gezeigt, dass die transgenen Sojapflanzen im Vergleich zu unveränderten Sorten einen Ertragsvorteil von bis zu 7% bieten. Unter Stressbedingungen, wie bei Trockenheit, steigt der Ertragsvorteil auf bis zu 14%.

Verdeca ist ein Joint Venture zwischen dem argentinischen Agrarunternehmen Bioceres und dem US-amerikanischen Biotechnologie-Unternehmen Arcadia. Es hat sich um Ziel gesetzt, Sojabohnen der nächsten Generation zu entwickeln, mit verbesserten agronomischen Eigenschaften wie Trockenoleranz und verbesserter Stickstoffverwertung, sowie mit neuen Qualitätseigenschaften. Die wissenschaftlichen Grundlagen für die HB4-Sojasorte hatte die Pflanzenbiologin Raquel Lía Chan von der argentinischen Universidad Nacional del Litoral gelegt.

Bereits 2017 war HB4-Soja in den USA als Lebensmittel zugelassen worden. Auch für Argentinien und Brasilien liegen die erforderlichen Zulassungen für Anbau und Lebensmittel vor. Mit dem großflächigen Anbau in Argentinien wird gerechnet, sobald auch China als wichtiges Import-Land die Sojasorte zugelassen hat. Damit wird für 2020 gerechnet. Für Europa wurde bisher kein Import-Antrag gestellt.

**Quellen:** [Verdeca Receives USDA Approval of HB4® Drought Tolerant Soybeans](#), Verdeca media release, 09.08.2019; [Verdeca HB4 Soybean](#), ISAAA GM Approval Database; [Die Sojabohne, die mit Trockenstress besser klarkommt](#), [www.transgen.de](#), 27.08.2019; [Portrait Raquel Lía Chan](#), Female #FoodHeroes, CropLife.org

## Schweiz

### Resultate der GVO Kontrollen bei Lebensmitteln im Jahr 2018

Weltweit gesehen beträgt der Anteil der GVO-Nutzpflanzen an der Ackerfläche bereits 13.5%, und für viele Lebensmittel ist die Schweiz im erheblichen

Umfang auf Importe angewiesen. Nur vier gentechnisch veränderte Pflanzen sind in der Schweiz für den Import als Lebensmittel bewilligt, ein Bruchteil der weltweit angebauten Sorten. Die kantonalen Vollzugsbehörden führen daher regelmässig GVO-Lebensmittelkontrollen durch. Dabei wird untersucht, ob Lebensmittel auf dem Schweizer Markt gentechnisch veränderte Organismen (GVO) oder nachweisbare Produkte daraus enthalten. Das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV publiziert regelmässig die Resultate.

Im Jahr 2018 wurden insgesamt 244 Lebensmittelproben auf GVO untersucht. Dabei wurden gezielt vor allem Produkte aus Reis, Mais, und Soja untersucht, da hier die Wahrscheinlichkeit einer GVO-Beimischung am höchsten ist. Dieser risikobasierte Ansatz ist daher nicht repräsentativ für alle in der Schweiz verkauften Lebensmittel.

Bei 16/228 (6.6%) der Proben konnten GVO Bestandteile nachgewiesen werden. 7/58 der Bio-Proben (12%) enthielten geringe Spuren von GVO. Bei den konventionellen Waren wurden in 9/170 (5%) Proben GVO nachgewiesen, auch hier zumeist in geringen Mengen. Zwei Proben wiesen einen GVO-Gehalt von 0.1 – 1% auf, vier Proben enthielten mehr als ein Prozent GVO Mais.

Von den insgesamt 16 Proben mit GVO enthielten sechs GVO, die in der Schweiz als Lebensmittel bewilligt oder toleriert sind, in Mengen unterhalb des Kennzeichnungs-Grenzwerts (0.9%). Daher liegt bei diesen Proben kein Verstoß gegen die Kennzeichnungspflicht vor. Fünf Proben enthielten GVO, die zwar in der EU als Lebensmittel zugelassen sind, nicht jedoch in der Schweiz. Hierbei handelt es sich zumeist um importierte Nischenprodukte wie Maismehl. Diese Lebensmittel wurden von den Behörden beanstandet, eine Gesundheitsgefahr besteht aber aufgrund der EU Zulassung nicht. Für die verbleibenden fünf Proben mit GVO konnte der Organismus aufgrund der geringen Spuren nicht identifiziert werden.

Im Vergleich zu den Vorjahren lag der Anteil an GVO-positiven Proben mit 6.6% niedriger (2017: 12%, 2016: 11.1%). Das hängt auch damit zusammen, dass im Jahr 2018 keine Untersuchungen an Sportlernahrung durchgeführt wurden. Diese hatte aufgrund ihres Soja-Gehaltes oft GVO-Bestandteile enthalten. In den Vorjahren waren sehr vereinzelt weder in der Schweiz noch in der EU bewilligte GVO (Reis, Papaya) gefunden worden. Bei den Kontrollen 2018 war dies nicht der Fall. Die Resultate deuten darauf hin, dass der Handel die Kontrolle der Warenflüsse gut im Griff hat.

**Quelle:** [GVO-Erzeugnisse bei Lebensmitteln: Übersicht über die Kontrollen der Kantonalen Vollzugsbehörden im Jahr 2018](#), Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, 10.09.2019

## Kontakt und Impressum



POINT erscheint monatlich in elektronischer Form ([Archiv](#) der vorherigen Ausgaben). Der Newsletter fasst aktuelle Meldungen aus Forschung und Anwendung rund um die grüne Biotechnologie zusammen. Für ein kostenloses Abonnement können Sie sich per e-mail [anmelden](#) und natürlich auch [abmelden](#). Wir freuen uns auf Ihre Fragen und Anregungen!

Text und Redaktion: [Jan Lucht](#)

scienceindustries, Postfach, CH-8021 Zürich  
Telefon: 044 368 17 63

e-mail: [jan.lucht@scienceindustries.ch](mailto:jan.lucht@scienceindustries.ch)

Eine Initiative von

**scienceINDUSTRIES**  
S W I T Z E R L A N D