

Das Ende des industriellen Gens?

Über die Folgen der Ära der Postgenomik für die Gentechnik an Pflanzen
von Christoph Then für die Zeitschrift Kommune 5/09



2007 erschien in der New York Times ein Artikel, der die Vorstellungen darüber, wie Gene funktionieren und wie sie reguliert werden, grundlegend in Frage stellte¹. Hintergrund waren neue Forschungsergebnisse der Genom Forschung: Im internationalen ENCODE Projekt hatte sich gezeigt, dass Wirkungsweisen von Genen wesentlich komplizierter sind, als bislang angenommen wurde (The ENCODE Project Consortium, 2007). Die New York Times schrieb dazu:

„Die Wissenschaftler, die 1973 die Technik der Genübertragung entwickelten, errichteten ihre Innovation auf diesem mechanistischen >ein Gen - ein Protein< Prinzip. Weil die Gene im Ausgangsorganismus mit bestimmten Funktionen, mit unterscheidbaren Eigenschaften und klaren Grenzen assoziiert werden konnten, glaubten die Wissenschaftler dann, dass Gene von allen Lebewesen nahtlos und vorhersagbar in ein größeres Design eingebaut werden könnten – in eines, um das herum Produkte und Unternehmen errichtet werden konnten und das mit Patentgesetzen geschützt werden konnte. Diese Vorstellung, die jetzt in Frage gestellt wird, ist das, was ein Molekularbiologe >das industrielle Gen< nennt. „Das industrielle Gen ist eines, das definiert, besessen, verfolgt werden kann, dessen Sicherheit ausreichend überprüft ist, dessen einheitliche Funktion nachgewiesen ist und das verkauft und zurückgerufen werden kann,“ sagt Jack Heinemann (...)“

Dieses Ereignis und das Ergebnis der Analyse des menschlichen Erbgutes, die 2001 vorgelegt wurde, markieren einen Punkt, von dem ab die Fachwelt gerne von der Ära der Postgenomik spricht: Seit der Jahrtausendwende steht nicht mehr die Analyse einzelner DNA Bausteine im Vordergrund, sondern die Beobachtung komplexer Funktionseinheiten und Regulationsmechanismen. Diese Sichtweise hat sich längst auch bei Pflanzen durchgesetzt (siehe z.B. Clark et al., 2007) – überraschender Weise aber nicht in der Agro-Gentechnik.

¹ Caruso, Denise, „A Challenge to Gene Theory, a Tougher Look at Biotech“, New York Times, 1. Juli 2007, www.nytimes.com

Wenn man aber den Gen-Mythen des 20. Jahrhunderts nachspürt, sind in der Pflanzengentechnik immer noch lebendig. Hier werden immer noch Gen- Risiko- und Sicherheitskonzepte angewendet, die schon vor etwa 20 Jahren entwickelt wurden (OECD, 1993; EFSA, 2006).

Politik und die Zulassungsbehörden können nicht eingestehen, dass die Agro-Gentechnik mit Methoden arbeitet, die wissenschaftlich weitgehend veraltet sind und deren Risikopotential höher einzuschätzen ist, als ursprünglich angenommen wurde, weil damit Milliarden Investitionen in Frage gestellt würden. Die Konzepte der Risikobewertung, die hier zum Tragen kommen, gehen davon aus, dass konventionelle Züchtung und Gentechnik an Pflanzen grundsätzlich vergleichbar sind (FAO/WHO (2000), Codex Alimentarius (2003), EFSA (2006)).

Der Unterschied zwischen konventioneller Züchtung und Gentechnik, wird in Ära der Postgenomik aber deutlicher denn je. Galten vorher grundsätzlich die Vorstellung, dass jedes Gen durch einen Abschnitt auf der DNA definierbar sei, dem eine bestimmte Funktion zugeordnet werden kann, sind die Erklärungsmuster seitdem wesentlich komplexer. Mattick (2003) beschreibt Gene beispielsweise als „fuzzy transcription clusters with multiple products,“(etwa: „seltsame Transkriptionsorte mit verschiedenartigen Produkten“).

Derartige Gen-Konzepte sind als Basis einer artenübergreifenden Übertragung von DNA, weitgehend ungeeignet: Die Gleichsetzung einer DNA Sequenz mit einer bestimmten Genfunktion ist nur noch eingeschränkt möglich. Voraussagen darüber, was passiert, wenn ich eine isolierte DNA Sequenz von einem Organismus (Spenderorganismus) auf einen anderen (Empfängerorganismus) übertrage, können nicht a priori aus den Funktionen abgeleitet werden, die die DNA ursprünglich im Spenderorganismus hatte.

Da bei der Übertragung einzelner Gene sowohl die genetische Information als auch die genetische Regulation verändert wird, kann das Resultat eines gentechnischen Eingriffes nur sehr begrenzt vorausgesagt werden. Die übertragene DNA erhält ein neues Umfeld, das die ursprüngliche Wirkung des Gens ganz wesentlich verändern kann. Gene, die per technischer Manipulation von einem Organismus auf den anderen übertragen werden, können demnach „als eine genetische Information verstanden werden, deren Kontext in unkontrollierter Weise verändert wurde.“

(Pickardt, 2002).

Auch Wissenschaftler, die selbst gentechnisch veränderte Pflanzen herstellen, raten zur Vorsicht. So meint der Schweizer Forscher Cesare Gessler²:

„Diese Gentechnik ist nicht ausgereift. Die heutigen Produkte der Gentechnik sind noch auf dem Niveau einer Dinosauriertechnologie. Wir benutzen artfremde Gene; wir wissen nicht, wo diese Gene eingebaut sind, und wir wissen auch nichts oder nur wenig, über subtile Auswirkungen zwischen Genen und ihrer Umgebung.“

Um den Unterschied zwischen gentechnischem Eingriff und konventioneller Züchtung klarer zu machen, ist es hilfreich, sich die Vorgehensweise bei der Herstellung von gentechnisch veränderten Pflanzen im Detail vor Augen zu führen. Diehn et al (1996) dokumentieren das am Beispiel von insektengiftproduzierenden Pflanzen.

Mit dem Einbau von Genen für Bt- Gifte (Insektizide, die natürlicherweise in Bakterien, *Bacillus thuringiensis*, gebildet werden), sollen Pflanzen wie Mais und Baumwolle gegen Insektenbefall geschützt werden. Es mußten aber zahlreiche technische und biologische Hürden überwunden werden, bevor dieses Gen mit der erwünschten Wirkung auf Pflanzen übertragen werden konnte:

- Zunächst wurde die DNA, wie sie natürlicherweise in Bakterien vorkommt, in voller Länge auf Tomaten und Tabak übertragen. In ausgewachsenen Pflanzen wurde daraufhin aber nur eine geringe Konzentration des Giftes gemessen.
- Im nächsten Schritt wurden die DNA verkürzt, scheinbar unwichtige Abschnitte wurden abgetrennt. Die Gene zeigten dadurch tatsächlich eine höhere biologische Aktivität, aber die Dosis des Giftes in den Pflanzen reichte noch längst nicht aus, um die relevanten Schädlinge zu gefährden.
- Deswegen veränderte man jetzt den Promotor (Genaktivator), der aus dem Blumenkohl Mosaik Virus stammt und mit dem Gen für das Insektengift gekoppelt ist: Die DNA-Abschnitte für den Promotor wurden verdoppelt. Die Aktivität der Bt- Gene verzehnfachte sich daraufhin.
- Aber auch diese Veränderung reichte noch nicht aus, um eine ausreichende Konzentration des Insektengiftes zu erreichen und die Fraßschädlinge zu töten. Erst als weitere zusätzliche strukturelle Veränderungen an der DNA vorgenommen

² zitiert nach Greenpeace, 2005

wurden, konnte das gewünschte Ergebnis erzielt werden.

Dieses Beispiel zeigt, welche Hürden der natürlichen Genregulation überwunden werden müssen, um isolierte Gene nicht nur zu übertragen, sondern auch zu aktivieren. Diehn et al. (1996) sind der Ansicht, dass sich hier grundlegende Mechanismen zeigen, die die Pflanzen natürlicherweise gegen unerwünschten DNA -Transfer und deren Stoffwechselprodukte schützen:

„Die Mechanismen, die die Expression des nicht modifizierten Bt-Toxins begrenzen, sind wichtige Mechanismen der Pflanzen, die natürlicherweise die endogene RNA und Protein-Konzentrationen regeln.“

Dass sich Pflanzen durch Mechanismen ihrer natürlichen Genregulation gegen die Übertragung fremder Gene wehren, ist auch durch verschiedene Berichte über sogenanntes Gene-Silencing bekannt: Sogar fremde Gene, die in der Pflanze zunächst erfolgreich aktiviert werden konnten, können durch epigenetische Effekte wieder still gelegt werden (siehe beispielsweise Finnegan, 1994, mehr dazu bei Moch, 2006).

Den gentechnisch veränderten Pflanzen wird der neue Stoffwechsel also regelrecht aufgezwungen. Dazu müssen die natürlichen Mechanismen der Genregulation (teilweise) außer Kraft gesetzt werden. Ähnliche invasive Eingriffe gibt es weder bei normalen Kreuzungsverfahren noch bei Mutationszüchtungen. Hier werden die Mechanismen der natürlichen Genregulation nicht beeinträchtigt. Bei der konventionellen Züchtung wird neue genetische Information (wie Mutationen) von den Pflanzen in der Regel nur dann genutzt, wenn sie in die bestehenden genetischen Regelkreise eingepasst werden kann (Fernandez-Martinez et al, 1997, siehe auch Nijhout, 2003).

Für die weitere Beurteilung der Sicherheit gentechnisch veränderter Pflanzen erscheint es vor diesem Hintergrund ganz essentiell, den Unterschied zwischen Zucht und technischer Konstruktion zu berücksichtigen. Während die konventionelle Zucht natürliche Potentiale nutzt (und wirtschaftlich optimiert), die über lange Zeiträume von der Evolution entwickelt wurden, erteilt die gentechnische Veränderung der Pflanze einen „Befehl“ etwas zu tun, unabhängig davon, welche Veränderungen damit in ihren natürlichen Zellregulation ausgelöst werden.

Bei der gentechnisch Veränderung von Pflanzen sind die dadurch ausgelösten Veränderungen keineswegs auf bestimmte Stellen im Erbgut beschränkt. Bei Untersuchungen an der Fruchtfliege zeigte sich beispielsweise, dass die Änderung der Aktivität eines einzigen Gens nachfolgend zur Änderung der Aktivität von einigen hundert anderen Genen führen kann (Anholt et al., 2003). Auch bei Pflanzen zeigt sich, dass durch die Genübertragung die Regulation des Genoms nicht nur punktuell, sondern auf verschiedenen Ebenen verändert wird (Wilson et al. 2006). Darüber, dass es in gentechnisch veränderten Pflanzen tatsächlich regelmäßig zu ungewollten Veränderungen kommt, gibt es keinen Dissens (siehe auch Kuiper et al., 2001), unklar ist nur, wie diese zu bewerten sind.

Batista et al. (2008) untersuchten die Veränderung der genetischen Aktivität bei Pflanzen, bei denen durch Bestrahlung Mutationen ausgelöst wurden und gentechnisch veränderten Pflanzen. Bei Pflanzen, die gentechnisch manipuliert wurden, fanden sie zusätzliche 2318 Veränderungen der Genaktivität. In den nachfolgenden Generationen nahm die Anzahl der in ihrer Aktivität veränderten Gene zwar deutlich ab, es blieben aber auch dann deutliche Unterschiede nachweisbar.

Zwar weisen Batista et al (2008) darauf hin, dass es bei den bestrahlten Pflanzen zu deutlich stärkeren Veränderungen in der Genaktivität kam und schlagen deswegen vor, dass auch das Risiko von Lebensmitteln, das von diesen Pflanzen gewonnen werden, untersucht werden sollte. Einer Gleichsetzung der Risiken von bestrahlten Pflanzen und gentechnisch veränderten Pflanzen kann aber nicht zugestimmt werden. Mutationszüchtung wird nicht schon nur wesentlich länger betrieben als Gentechnik, sondern sie basiert im wesentlichen auch auf den Mechanismen der Evolution: Pflanzen sind beständig mutationsauslösenden Reizen (wie dem UV Licht) ausgesetzt. Die Bandbreite der Mutationen, die tatsächlich genutzt werden ist gering, die tatsächlichen Veränderungen setzen sich erst in langen Zeiträumen durch.

Die gleichzeitige Veränderung der Aktivität vieler Gene bei einer Bestrahlung ist nicht erstaunlich, sie zeigt die natürliche Reaktion (inklusive der Reparaturmechanismen) auf einen unspezifischen aber für Pflanzen nicht ganz ungewöhnlichen Reiz (hier kann man je nach Höhe und Dauer der Bestrahlung zu einer differenzierten Bewertung kommen). Bei der gentechnisch veränderten Pflanze wird dagegen eine spezifische Veränderung im Erbgut der Pflanzen gesetzt, die von der Pflanze nicht kontrolliert werden kann und bei der eine genetische Information hinzugefügt wird, die an den Stoffwechsel der Pflanze nicht angepasst ist. Insgesamt sind eine komplexe Veränderung

der Genaktivität bei bestrahlten Pflanzen nicht erstaunlich. Dass aber durch den Gentransfer ebenfalls eine sehr große Anzahl von Genen ihre Aktivität verändert, ist das eigentlich überraschende an dieser Untersuchung.

Die neueren Erkenntnisse über die Komplexität und die Bedeutung der natürlichen Genregulation werden in den Konzepten der Risikobewertung von FAO/WHO (2000), Codex Alimentarius (2003) und der EFSA (2006) nicht berücksichtigt. Sie setzen unerwartete Effekte, die in der konventionellen Zucht auftreten können, grundsätzlich den Auswirkungen gleich, die durch den gentechnischen Eingriff ausgelöst werden.

In der Praxis der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) führt die der Risikobewertung vorangestellte Hypothesen dazu, dass gentechnisch veränderte Pflanzen hinsichtlich ihrer Sicherheit, Vorhersagbarkeit und Kontrollierbarkeit nicht mehr wirklich in Frage gestellt werden. Tauchen – wie in den meisten Fällen dies tatsächlich der Fall ist – signifikante Unterschiede in den Inhaltsstoffen zwischen gentechnisch veränderten und konventionellen Pflanzen auf – werden diese von der EFSA regelmäßig als „biologisch nicht signifikant“ und damit als nicht relevant klassifiziert. Spök et al (2004) schreiben dazu:

„Bei der Analyse der Inhaltsstoffe, werden jedoch signifikante Unterschiede nicht beachtet und nicht weiter untersucht, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, unerwartete Sekundäreffekte zu entdecken.“

Es ist höchste Zeit, die Risikobewertung und Verwendung von gentechnisch veränderten Pflanzen in der Landwirtschaft und Lebensmittelwirtschaft grundlegend zu überdenken. Es ist längst nicht mehr die Angst vor dem Neuen, die eine kritische Hinterfragung der Agro-Gentechnik nötig macht, sondern vielmehr die Tatsache, dass die wissenschaftlichen Grundlagen dieser Technologie durch neue Forschungsergebnisse mehr und mehr in Frage gestellt werden.

Referenzen:

- Anholt, R.R. et al. (2003) The genetic architecture of odor-guided behavior in *Drosophila*, *Nature Genetics* 35, 180-184
- Batista, R., Saibo, N., Lourenco, T., Oliveira, M.M. (2008) Microarray analyses reveal that plant mutagenesis may induce more transcriptomic changes than transgene insertion, *PNAS*, vol 105 (9):3640-3645
- Clark, R.M., Schweikert, G., Toomajian, C., Ossowski, S., Zeller, G., Shinn, P., Warthmann, N., Hu, T. T., Fu G., Hinds, D.A., Chen H., Frazer, K.A., Huson, D.H., Schölkopf, B., Nordborg, M., Rätsch, G., Ecker, J.R., Weigel D. (2007) Common Sequence Polymorphisms Shaping Genetic Diversity in *Arabidopsis thaliana*, *Science*, Vol. 317. no. 5836: 338 - 342
- Codex Alimentarius (2003) Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant- DNA plants, CAC/GL 45: 15-18. Rome: Codex Alimentarius Commission. http://www.codexalimentarius.net/web/more_info.jsp?id_sta=10021
- Diehn, S.H., De Rocher, E.J., Green, P.J. (1996) Problems that can limit the expression of foreign genes in plants: Lessons to be learned from B.t. toxin genes. *Genetic Engineering, Principles and Methods* 18: 83-99
- ENCODE (2007), "Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project", *Nature*, Vol 447, 14 Juni 2007, 799 – 816.
- EFSA (2006) Guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed by the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms (GMO) - including draft document updated in 2008. *The EFSA Journal* 727: 1-135; draft document adopted in May 2008. http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902599947.htm
- FAO/WHO (2000) Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on foods derived from biotechnology, 29 WHO/FAO, 2000, <http://www.fao.org/ag/agn/food/pdf/gmreport.pdf>
- Fernandez-Martinez J.M et al., (1997) Sunflower mutant containing high levels of palmitic acid in high oleic background, *Euphytica* 97:113-116.
- Finnegan H. (1994) Transgene Inactivation, plants fight back, *Bio/Technology* 12:883-888
- Kuiper H.A., Kleter G.A., Noteborn, H.P.J.M, Kok, E.J. (2001) Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant J.* 27 (6): 503-528)
- Mattick, J.S. (2003) Challenging the dogma: the hidden layer of non-protein-coding RNAs in complex organisms, *BioEssays* 25:930-939
- Moch, Katja, 2006, Epigenetische Effekte bei transgenen Pflanzen: Auswirkungen auf die Risikobewertung, *BfN-Skripten* 187, Bundesamt für Naturschutz, Bonn, www.dnl-online.de

Nijhout, H.F. (2003) The importance of context in genetics. American Scientist 91: 416-423

OECD (1993) Safety Considerations for Biotechnology: Scale-up of Crop Plants. OECD, 1993.

<http://www.oecd.org/dataoecd/26/26/1958527.pdf?channelId=34537&homeChannelId=33703&fileTitle=Safety+Considerations+for+Biotechnology+Scale-up+of+Crop+Plants>

Pickardt, T. (2002) Stabilität transgen-vermittelter Merkmale in gentechnisch veränderten Pflanzen mit dem Schwerpunkt transgene Gehölzarten und Sterilitätsgene, Studie im Auftrag des Bundesumweltamtes UBA, Texte 53/02, Forschungsbericht 20167 430/2

Spök A, Hofer H, Lehner P, Valenta R, Stirn S, Gaugitsch H (2004): Risk Assessment of GMO Products in the European Union. Toxicity assessment, allergenicity assessment and substantial equivalence in practice and proposals for improvement and standardisation: Vienna: Umweltbundesamt, 2004 Reports Series vol. 253, http://www.bmgf.gv.at/cms/site/attachments/6/8/7/CH0255/CMS1090828056047/risk_assessment_of_gmo_products-bmgf-layout.pdf.

Wilson A., Lathman J. & Steinbrecher R. (2006): Transformation-induced mutations in transgenic plants: Analysis and biosafety implications. Biotechnology and Genetic Engineering Reviews 23, 209-237.

Zum Autor:

Christoph Then ist Geschäftsführer von Testbiotech e.V., Institut für unabhängige Folgenabschätzung in der Biotechnologie. Er hat jahrelang für Greenpeace gearbeitet und gehört zu den Initiatoren des internationalen Bündnisses „No Patents on Seeds!“ (www.no-patents-on-seeds.org). 2008 erschien sein Buch "Dolly ist tot" (Rotpunkt Verlag) . Der vorliegende Beitrag wurde einem längeren Bericht entnommen, der von TestBioTech e.V. im September/ Oktober 2009 veröffentlicht wird (www.testbiotech.org).