

Zusammengefasster Kommentar (Kurzform)	Stellungnahme der Autoren
1. Allgemeine Kommentare (Gliederung, Zielstellung)	
Die Aufteilung des Berichts in vier voneinander unabhängige Module führt zu Redundanzen und trägt nicht zur Verbesserung des Verständnisses der Thematik bei.	Um die behandelten Themenbereiche auch als voneinander unabhängige Texte verwenden zu können, erfolgte die Aufteilung des Berichtes in vier separate Module.
Es ist unklar, welche Zielgruppe mit dem Bericht erreicht werden soll. Während in einigen Textpassagen Grundlagenwissen erläutert wird, beschreiben andere Passagen wissenschaftliche Zusammenhänge in einer Detailtiefe, die für Laien nicht zu verstehen ist. Es sollte eine zielgruppenorientierte Harmonisierung der entsprechenden Passagen angestrebt werden.	Der Bericht wurde auf Veranlassung des BMEL erstellt. Er soll gemäß Grünbuch den Dialogprozess des BMEL zu NMT in Deutschland und der EU unterstützen. Zweck des Berichts ist daher in erster Linie Politikberatung und nicht die Information der Öffentlichkeit. Unter dieser Prämisse haben die Autoren versucht, den Bericht so zu schreiben, dass er auch für Nichtwissenschaftler verständlich ist. Wissenschaftliche Korrektheit hatte im Zweifelsfall Vorrang vor Allgemeinverständlichkeit.
Der Bericht greift zu kurz, da er die Frage der rechtlichen Einordnung von Organismen, die aus der Anwendung der Techniken resultieren, nicht behandelt. Diese ist jedoch äußerst relevant gerade für die Bewertung einer Nutzung im Bereich der Land- und Lebensmittelwirtschaft.	Die an den aktuellen Bericht gestellte Anforderung umfasst ausschließlich die Darstellung der naturwissenschaftlichen Fachzusammenhänge der Anwendung neuer Techniken in der Pflanzenzüchtung und Tierzucht. Die Frage der rechtlichen Einordnung wird in dem aktuellen Bericht nicht behandelt. Der modulare Aufbau des Berichtes ermöglicht die Erweiterung um Module zu weiteren Fragestellungen, z. B. auch der rechtlichen Einordnung.
Der Bericht ist ohne eine Betrachtung der sozioökonomischen Folgen wertlos.	In Abstimmung mit dem BMEL wurde unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Zeit entschieden, ein Modul zu den sozioökonomischen Betrachtungen, in dem die Folgen der Anwendung der neuen Techniken den Folgen der Nichtanwendung gegenübergestellt werden, zu einem späteren Zeitpunkt zu erstellen.
Eine Betrachtung der Folgen der Techniken aus ethischer Sicht fehlt.	Zu den ethischen Fragestellungen hat BMEL ein eigenes Gutachten in Auftrag gegeben. Sie sind daher nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.
Die Entscheidung, „Gene Drives“ nicht zu behandeln, da ihre Nutzung im Bereich der Tier- und Pflanzenzüchtung nach gegenwärtigem Kenntnisstand nicht wahrscheinlich sei, ist nicht nachvollziehbar.	Die Einschätzung, dass praxistaugliche „Gene Drive“-Systeme frühestens in etwa 10 Jahren zur Verfügung stehen werden und dass erste potenzielle Anwendungen nicht im Bereich der Tier- und Pflanzenzüchtung liegen werden, sondern im Bereich der Bekämpfung von Krankheiten des Menschen, beruht auf übereinstimmenden Aussagen von Wissenschaftlern, die an „Gene Drives“ arbeiten.
Der Bericht sollte präziser zwischen SDN 1-, SDN 2- und SDN 3-Verfahren differenzieren. Die unterschiedlichen Verfahren führen zu unterschiedlichen Off-Target-Effekten und haben einen unterschiedlichen Einfluss auf die Nachweisbarkeit.	SDN 1-, SDN 2- und SDN 3-Verfahren nutzen ortsspezifische Nukleasen, die sich, soweit es sich um den gleichen Zielort im Genom handelt, nicht im Design unterscheiden. Sie unterscheiden sich daher auch nicht in etwaigen Off-Target-Effekten. Für die Nachweisbarkeit wird auf den Modulteil 5.5 verwiesen, in dem umrissen wird,

Zusammengefasster Kommentar (Kurzform)	Stellungnahme der Autoren
	<p>wie Mutationen, Gensequenzen und technische Eingriffe nachgewiesen werden können. Vereinfacht kann man sagen, dass sich artfremde Gensequenzen vergleichsweise leicht identifizieren lassen, Punktmutationen und Allelaustausch innerhalb der Spannbreite der natürlichen Variation eines Genoms lassen sich im Vergleich von Genomen nachweisen, jedoch nicht eindeutig einem technischen Eingriff oder einem natürlichen Entstehungsprozess zuordnen.</p>
<p>„Spezifische Merkmale der Genome Editing-Techniken“</p>	
<p>Risiken, die sich aus den erzeugten Eigenschaften ergeben könnten, werden nicht betrachtet, „da diese unabhängig von der eingesetzten Züchtungsmethode zu betrachten sind“. Das ist problematisch, da die eingesetzte Züchtungsmethode einen erheblichen Einfluss darauf hat, wie wahrscheinlich die Entwicklung bestimmter Eigenschaften ist.</p>	<p>Ziel des vorliegenden Berichts ist es, Risiken, die mit der Anwendungen bestimmter Züchtungsmethoden einhergehen können, zu vergleichen. Risiken, die sich aus den absichtlich veränderten Eigenschaften von Organismen ergeben können, sind im Einzelfall unter Berücksichtigung der veränderten Eigenschaft und im Kontext vergleichbarer, bereits existierender Organismen zu bewerten. Eine Betrachtung veränderter Eigenschaften würde jedoch auf eine Bewertung landwirtschaftlicher Züchtungsziele hinauslaufen und damit den Rahmen des vorliegenden Berichts überschreiten.</p>
<p>Mögliche Folgen von Nebeneffekten im Zielgenom bleiben bei vielen Anwendungen in der Forschung oder auch in der biotechnologischen Produktion wahrscheinlich folgenlos, weil die erzeugten Organismen nach Gebrauch inaktiviert werden, während dies im Bereich medizinischer Anwendungen oder solchen in der Lebensmitteltechnologie nicht so sein muss.</p>	<p>Der Bericht behandelt eingehend die Wahrscheinlichkeit des Auftretens unbeabsichtigter Veränderungen im Zielgenom bei Anwendung unterschiedlicher Züchtungsmethoden (herkömmliche Züchtungstechniken, neue molekulare Techniken, „klassische“ Gentechnik). Die Folgen solcher unbeabsichtigter Veränderungen hängen dabei selbstverständlich ganz wesentlich davon ab, wofür die generierten Organismen verwendet werden (z. B. Forschung, Produktion von Lebens- oder Futtermitteln, medizinische Anwendungen).</p>
<p>Der Eindruck wird vermittelt, dass neben den diskutierten Züchtungsarten keine weiteren bestehen.</p>	<p>Es war nicht Aufgabe des Berichtes, das gesamte Spektrum aller Züchtungsarten zu diskutieren. Der eingeschränkte Diskussionsrahmen des Berichtes ist im Titel klar umrissen.</p>
<p>Um biologische Effekte zu erfassen, die für die Risikobewertung relevant sind, muss man über die Ebene der DNA hinausgehen und die Zellen und ganzen Organismen und deren Wechselwirkungen mit der Umwelt einbeziehen. Aus der Veränderung der Struktur der DNA lässt sich oft nicht ableiten, zu welchen biologischen Effekten diese führt.</p>	<p>Die Veränderung der Sequenz bzw. Struktur der DNA eines Organismus ist nur der Ausgangspunkt für die Risikobewertung eines genetisch veränderten Organismus. Entscheidend ist, ob diese Veränderung zu einem veränderten Phänotyp (= veränderte Eigenschaften) führt und welche Folgen der ggf. veränderte Phänotyp für Wechselwirkungen des Organismus mit anderen Organismen und der abiotischen Umwelt hat. Daher spielt bei der Bewertung von Organismen mit einem veränderten Genotyp die Bewertung von Veränderungen des Phänotyps die entscheidende Rolle.</p>

Zusammengefasster Kommentar (Kurzform)	Stellungnahme der Autoren
	Das gilt sowohl für Neuzüchtungen mittels herkömmlicher Züchtungsmethoden als auch für Neuzüchtungen mittels Gentechnik oder neuer molekularer Methoden.
<p>Die Aussage „Das Genome Editing stellt daher eine deutliche Verbesserung in Präzision, Effizienz und Sicherheit gegenüber klassischen Genmodifikations- (Mutagenese) und Gentransferverfahren dar.“ erscheint zu simplifiziert. In den verschiedenen Kapiteln des Berichts wird dargelegt, dass es durchaus große Unterschiede in der Häufigkeit von Nichtzieleffekten (off-target effects) gibt. In Fachkreisen ist man bemüht, methodische Alternativen zu finden, die weniger off-target-Effekte zeigen, wie z. B. Cpf1. Die Tatsache, dass hier Verbesserungen erreicht wurden und sicher noch weiter möglich sind, bedeutet jedoch nicht, dass bei allen NMT-Verfahren einschließlich der älteren die Nebeneffekte wie Off-target-Effekte oder pleiotrope Effekte vernachlässigt werden können. Mitunter heißt es im Bericht auch, dass über die absolute Off-target-Rate derzeit keine Aussage getroffen werden kann.</p>	<p>In keinem Kapitel des Berichts wird dazu aufgefordert, die Nebeneffekte der NMT-Verfahren zu vernachlässigen. Ziel des Berichts ist es, die technischen und wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Präzision und Sicherheit des Genome Editing darzulegen und mit etablierten Züchtungsmethoden zu vergleichen. Die Aussage, dass über die absolute Off-target Rate keine Aussage getroffen werden kann, bezieht sich lediglich auf das Base Editing und auch nur auf Pflanzen, da diese Technik bei Pflanzen bisher nur experimentell angewendet wurde.</p>
<p>Die Aussage, dass es für Nebeneffekte zuverlässige und ausreichend sensitive Nachweisverfahren gibt, ist von begrenzter Aussagekraft, solange nicht sichergestellt ist, dass Anwender diese auch nutzen.</p>	<p>Der Bericht hat nicht die Zielsetzung, regulatorische Fragen zu diskutieren. Die Zielstellung war und ist, die technischen Möglichkeiten und wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Genome Editing darzustellen. Von einer Ableitung regulatorischer Schlussfolgerungen wurde daher abgesehen.</p>
<p>In dem Bericht werden die ungewollten Effekte und die damit einhergehenden Risiken mit zufälligen Mutationen und anderen Veränderungen des Erbguts verglichen. Demnach gehen mit zufälligen Mutationen – insbesondere wenn diese durch Bestrahlung oder Chemikalien im Labor beschleunigt werden – sehr viel mehr zufällige Veränderungen einher als mit einem gentechnischen Eingriff in das Erbgut. Dieses Argument erscheint zwar auf den ersten Blick naheliegend, ist aber tatsächlich wenig geeignet, die Folgen und Risiken von Genome Editing-Verfahren zu bewerten. Tatsächlich finden andauernd Mutationen im Erbgut von Pflanzen und Tieren statt. Erstaunlich ist jedoch, dass davon nur ein relativ kleiner Bruchteil zur biologischen</p>	<p>Der Autor skizziert die Darstellung natürlicher Zufallsprozesse (Mutationen), kurzzeitiger Reparatur- und Regulationsmechanismen der Organismen, langzeitiger Adaptationsprozesse auf Populationsebene bis hin zu Selektion und Evolution. Züchtung ist jedoch seit jeher ein aktiver Eingriff des Menschen, diese Prozesse für den eigenen Nutzen zu steuern. Der Unterschied zwischen klassischer Züchtung und dem Genome Editing ist, dass der züchterische Eingriff nicht mehr nur auf einem langwierigen Zufalls- und Auswahlverfahren beruht, sondern durch Kenntnis der Gensequenzen direkt und gezielter erfolgen kann. Die züchterischen Ziele (die Selektion angestrebter Eigenschaften) wandeln sich damit nicht. Es macht daher durchaus Sinn, die Effizienz der züchterischen Verfahren (in jeglicher Hinsicht) zu vergleichen.</p> <p>Die Kulturarten wären allein aufgrund natürlicher Prozesse nicht entstanden bzw. die</p>

Zusammengefasster Kommentar (Kurzform)	Stellungnahme der Autoren
<p>Wirkung kommt. Für die Erhaltung einer Art müssen zwei wesentliche Grundbedingungen erfüllt sein: steter Wandel und (unter Umständen rasche) Anpassung an wechselnde Umweltbedingungen, aber auch Stabilität bei der Vererbung wichtiger genetischer Grundstrukturen, um die Art über lange Zeiträume zu erhalten. Zellen können daher bis zu einem bestimmten Ausmaß beeinflussen, welche Mutationen oder andere Veränderungen des Erbgutes sich durchsetzen. Die Verfahren zur gentechnischen Veränderung des Erbguts versuchen diese Regulierungsmechanismen möglichst zu umgehen, um zum gewünschten Erfolg zu kommen.</p>	<p>Kombinationen an Merkmalen wären nicht selektiert worden, wenn kein aktiver züchterischer Eingriff erfolgt wäre. Viele konventionelle Züchtungstechniken zielen gerade darauf ab, natürliche Regulierungsmechanismen bei Pflanzen zu umgehen, z. B. das Einbringen von reifem Pollen auf unreife Stempel von geschlossenen Knospen zur Überwindung von Selbstinkompatibilität (sogen. bud pollination). Tatsächlich erfordert es auch einen aktiven Erhalt von Kulturarten – etwa in Genbanken – da sonst züchterisch wertvolle Merkmale verloren gehen.</p>
<p>Im Vergleich zu Genome Editing führen zufällige Mutationen nicht dazu, dass beispielsweise in einem Weizen alle relevanten Gen-Orte eines Gens gleichzeitig verändert werden. Wang et al. (2017) berichten über die erfolgreiche Veränderung von Brotweizen auf allen sechs Chromosomen gleichzeitig.</p>	<p>Die zitierte Studie von Wang et al. ist bereits im Jahr 2014 veröffentlicht worden. In der zitierten Studie ist es allerdings nicht gelungen, eine erfolgreiche Veränderung auf allen sechs Chromosomen gleichzeitig zu erzielen. Dies wurde nur durch die Selbstung einzelner Linien erreicht. Erst 2018 nach der Veröffentlichung des vorliegenden Berichtes erfolgte eine Publikation zu einem erfolgreichen „multiplexed Genom Editing (MGE)“ durch Wang et al.¹ Gleichwohl konnte ein ähnliches Ergebnis mittels klassischer Mutagenese durch TILLING erreicht werden (Acevedo-Garcia et al., 2017)². Das Ergebnis ist nahezu identisch, allerdings erforderte der Weg der Wang et al.-Studie weniger Linien und weniger Arbeitsaufwand. Daher können MGE und klassische Züchtung durchaus zu einem ähnlichen Ergebnis führen. Zudem ist davon auszugehen, dass in den Linien nach Wang et al. weniger Nicht-Ziel-Effekt-Mutationen zu identifizieren sind.</p> <p>¹ http://doi.org/10.1089/crispr.2017.0010 ² http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pbi.12631/references</p>
<p>Es gibt verschiedene Studien über Nicht-Ziel-Effekte. Hier zu nennen sind zum Beispiel Schaefer et al. (2017)³ Frock et al. (2015)⁴, Fu et al. (2013)⁵, Kim et al. (2016)⁶ und Tsai et al. (2015)⁷. Aus ihnen kann man schließen, dass es bis zu 150 Nicht-Ziel-Effekte geben kann. Es ist zudem noch nicht abschließend geklärt, ob die bisherigen Analysemethoden, mit denen solche Nicht-Ziel-Effekte nachgewiesen</p>	<p>Die Kritik zur Schaefer-Studie wurde im Bericht ausführlich dargestellt. Die genannten Studien 4-7 beziehen sich alle auf humane Zelllinien; dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei diesen Zelllinien um Krebszellen handelt. Die natürlichen Reparaturmechanismen greifen hier anders. Zudem verfügen die Zellen nicht mehr über ihr natürliches Genom, da es bei vielen Krebszellen zu zum Teil massiven Translokationen und Veränderungen der gesamten Genomstruktur kommt. Es ist auch</p>

Zusammengefasster Kommentar (Kurzform)	Stellungnahme der Autoren
<p>werden können, wirklich alle Nicht-Ziel-Effekte aufdecken können. Solange nicht geklärt ist, wie viele Nicht-Ziel-Effekte die einzelnen Methoden hervorrufen und welche Auswirkungen diese im Einzelfall haben, ist es fahrlässig von „sehr seltenen“ Effekten zu sprechen und damit eine Sicherheit zu suggerieren, die nicht vorhanden ist.</p> <p>³ https://www.nature.com/nmeth/journal/v14/n6/full/nmeth.4293.html ⁴ https://www.nature.com/nbt/journal/v33/n2/full/nbt.3101.html ⁵ https://www.nature.com/nbt/journal/v31/n9/full/nbt.2623.html ⁶ http://genome.cshlp.org/content/26/3/406.short ⁷ https://www.nature.com/nbt/journal/v33/n2/full/nbt.3117.html</p>	<p>anzumerken, dass in Studien an Tieren und Pflanzen solche Raten an Nicht-Ziel-Effekten nicht beschrieben worden sind.</p>
<p>Mit Hilfe von Genome Editing ist es möglich, die DNA eines Organismus schrittweise derart umzuschreiben, dass ein völlig neuer Organismus entsteht.</p>	<p>Dies ist auch schon durch klassische Züchtung möglich. In der Vergangenheit sind so zahlreiche neue Arten entstanden - zum Beispiel die Triticale, die eine Kombinationskreuzung (inklusive Embryo Rescue) aus Roggen und Weizen darstellt. Auch unser heutiger Raps (<i>Brassica napus</i>) ist eine Kreuzung aus zwei Wildarten (<i>Brassica rapa</i> und <i>Brassica oleracea</i>). In Kapitel 4.6.1 wurde auf multiple Genomänderung durch Genome Editing eingegangen.</p>
<p>Im Bericht wird an zahlreichen Stellen darauf hingewiesen, dass zu zentralen Fragestellungen wenig oder überhaupt keine wissenschaftlichen Studien veröffentlicht wurden (z. B. Bewertung von „Off-Target“-Effekten, insbesondere beim Verfahren des „Base-Editing“ oder bei der Bewertung von Effekten auf angrenzende Gene bzw. pleiotrope Effekte).</p>	<p>Im Gegensatz zur Darstellung des Kommentars ist nicht generell in zentralen Fragen eine eingeschränkte Datenlage vorhanden, sondern nur zu spezifischen Techniken, z. B. Base Editing. Pleiotrope Effekte sind auch kein spezifisches Risiko der Technik, sondern an die modifizierten Gen-Orte geknüpft. Aus der konventionellen Züchtung sind dazu weitreichende Kenntnisse vorhanden. Die vermischende Betrachtung verschiedener Aspekte und Techniken ist nicht zielführend.</p>
<p>Aussagen werden teilweise nicht durch Quellenangaben gestützt. Gerade bei der Diskussion von Off-Target-Effekten fehlen im Bericht außerdem Hinweise auf die Anzahl und Qualität der herangezogenen Publikationen (z. B. Einzelstudie oder Review). Die Formulierung auf Seite 22 „Beim TALEN-Verfahren konnten in einer Studie neben der erwarteten Mutation noch drei weitere Deletionen identifiziert werden“ erweckt z. B. den Eindruck, dass evtl. tatsächlich nur eine einzige Studie zu diesem Thema veröffentlicht bzw. im Bericht</p>	<p>Alle Publikationen sind hinreichend angegeben und können vom interessierten Leser im Literaturverzeichnis nachgeschaut werden. Die erwähnte Studie bei TALENs ist nur beispielhaft zu sehen, es gibt noch weitere Studien an Pflanzen z. B. Shan et al., 2015, die keine Off-Target-Effekte bei TALENs identifizieren konnten. Der Bericht wird um diese Studien ergänzt.</p>

Zusammengefasster Kommentar (Kurzform)	Stellungnahme der Autoren
ausgewertet wurde.	
Eine Betrachtung von möglichen negativen Effekten multipler Genomveränderungen findet im Bericht nicht statt.	Der Bericht beschreibt die technischen Möglichkeiten. Multiple Genomveränderungen kommen durchaus auch natürlich vor und sind nicht per se negativ. Die technisch bedingten Risiken der Methoden werden umfassend dargestellt. Da der Bericht die veränderten Eigenschaften nicht betrachtet (was alle klassischen und modernen Züchtungsverfahren gleichermaßen betrifft), ist dem Thema „multiple Genomveränderungen“ kein besonderes Kapitel gewidmet.
Die völlige Ausblendung epigenetischer Effekte ist weder nachvollziehbar noch akzeptabel.	Der Einsatz neuer Technologie zur epigenetischen Beeinflussung wurde bewusst ausgeklammert, um den Bericht fokussiert zu halten. Epigenetische Modifikation stellt eine weitere technische Anwendung dar, die die Darstellung und Bewertung der im Bericht betrachteten nicht beeinflusst.