

Am 25.07.2018 hat der Europäische Gerichtshof (EuGH) über die rechtliche Einordnung von Organismen, die mittels Mutagenese-Verfahren erzeugt werden, entschieden.

Das Urteil ist abrufbar unter: <https://bit.ly/2uQ5zr3>

Die untenstehenden Ausführungen des BVL sind damit obsolet und sollen lediglich zu Dokumentationszwecken verfügbar bleiben.



## Stellungnahme zur gentechnikrechtlichen Einordnung von neuen Pflanzenzüchtungstechniken, insbesondere ODM und CRISPR-Cas9

A. Einleitung .....	2
B. Zur Definition des GVO im Sinne des Art. 2 Nr. 2.....	3
I. Wortlaut des Art. 2 Nr. 2 .....	4
II. Ergänzendes Wortlautargument in Anhang I A Teil 1 .....	5
III. Zur Systematik der Regelung.....	5
1. Regelungskonzept der RL .....	5
2. Systematik des Unionsrechts .....	6
IV. Zur teleologischen Auslegung.....	7
V. Zwischenergebnis.....	9
C. Eingreifen der Ausnahmeregelung des Art 3 i.V.m. Anhang I B Nr. 1.....	9
I. Mutagenese.....	10
II. Kein Vorliegen rekombinanter Nukleinsäuremoleküle .....	10
1. ODM.....	10
2. CRISPR-Cas9 .....	12
III. Zu Erwägungsgrund 17.....	12
1. Regelungsgehalt .....	12
2. Vorsorgeprinzip .....	13
IV. Zwischenergebnis.....	13
D. Zur Einordnung unter Anhang I A Teil 1 .....	14
I. Kein Verfahren im Sinne des Anhangs I A Teil 1 Nr. 1 .....	14
II. Kein Verfahren im Sinne des Anhang I A Teil 1 Nr. 2.....	15

III. Zwischenergebnis .....	15
E. Zusammenfassung der Ergebnisse .....	16

## **A. Einleitung**

Derzeit wird EU-weit diskutiert, inwieweit Organismen, die mit Hilfe der sogenannten „Neuen Techniken der Pflanzenzüchtung“ – vor allem der Oligonucleotide Directed Mutagenesis (ODM) und CRISPR-Cas9 – entwickelt wurden, in den Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/18/EG (im Folgenden: Richtlinie<sup>1</sup>) fallen. Den Techniken ist – sofern man wie im Folgenden nur das Herbeiführen von Punktmutationen betrachtet – gemein, dass die durch sie hervorgerufenen genetischen Veränderungen auch durch herkömmliche Züchtungstechniken<sup>2</sup> oder natürliche Prozesse entstehen könnten.

Die Rechtsgutachten von Prof. Dr. Ludwig Krämer<sup>3</sup> und Prof. Dr. Dr. Tade Matthias Spranger<sup>4</sup> gelangen zu dem Schluss, dass der Anwendungsbereich der RL in Bezug auf diese Techniken eröffnet sei.

Dieser Schluss ist nach Auffassung des BVL nicht zutreffend:

Organismen, die durch ODM- und CRISPR-Cas9-Techniken hervorgerufene Punktmutationen aufweisen, sind keine gentechnisch veränderten Organismen (GVO) im Sinne der Richtlinie. Denn der Begriff des GVO setzt voraus, dass dessen genetisches Material eine Veränderung erfahren hat, die auf natürliche Weise nicht vorkommt, und dass diese Veränderung nicht durch Kreuzen und/oder natürliche Rekombination möglich ist. Insofern bezieht sich Art. 2 Nr. 2 sowohl auf den Prozess, mit dem die genetische Veränderung hervorgerufen wird, als auch auf die genetische Veränderung, die dadurch am Organismus entsteht (dazu im Einzelnen unter B).

Selbst wenn man derartige Organismen als GVO ansehen würde, fielen die angewendeten Techniken unter den Ausnahmetatbestand des Art. 3 Abs. 1 in Verbindung mit Anhang I B Nr. 1. (dazu im Einzelnen unter C).

<sup>1</sup> Alle im Text genannten Vorschriften einschließlich Erwägungsgründe sind solche der Richtlinie 2001/18/EG, sofern nicht anders angegeben.

<sup>2</sup> Bei herkömmlichen Züchtungstechniken werden genetische Veränderungen auch aktiv durch physikalisch-chemische Prozesse erzeugt. Aktiv erzeugte wie auch durch natürliche Prozesse spontan auftretende Mutationen werden von Züchtern hinsichtlich des gewünschten Produktes ausgewählt und vermehrt.

<sup>3</sup> Krämer, Legal questions concerning new methods for changing the genetic conditions in plants, September 2015.

<sup>4</sup> Spranger, Legal Analysis of the applicability of Directive 2001/18/EC on genome editing technologies, Oktober 2015.

Das BVL kommt daher zum Ergebnis, dass folgende Organismen nicht in den Anwendungsbereich der Richtlinie fallen:

- Organismen, die durch herkömmliche Züchtungsmethoden entstehen, auch wenn sie neuartige Eigenschaften aufweisen (z. B. Clearfield-Raps).
- Organismen, die durch (neuartige) Techniken der genetischen Veränderung entstehen, deren genetische Veränderungen aber auch durch herkömmliche Züchtungsmethoden erzeugt werden könnten (z. B. Cibus-Raps).
- Organismen, die durch Techniken der genetischen Veränderung erzeugt wurden, die vom Anwendungsbereich der Richtlinie im Sinne des Anhanges I B ausgenommen sind (z. B. Produkte von Mutageneseverfahren).

Daher hält das BVL auch an seinem Feststellungsbescheid im Fall des Cibus-Rapses fest.

### **B. Zur Definition des GVO im Sinne des Art. 2 Nr. 2**

Nach der Auffassung des BVL führen ODM- und CRISPR-Cas9-Techniken zum Herbeiführen von Punktmutationen regelmäßig nicht<sup>5</sup> zu einem GVO im Sinne des Art. 2 Nr. 2.

Denn unter Gentechnik versteht man die Möglichkeit, planmäßig Veränderungen des Erbgutes vorzunehmen, die mit Methoden der herkömmlichen Züchtung nicht herstellbar wären.<sup>6</sup>

Dementsprechend ist ein GVO nach Art. 2 Nr. 2 „ein Organismus mit Ausnahme des Menschen, dessen genetisches Material so verändert worden ist, wie es auf natürliche Weise durch Kreuzen und/oder natürliche Rekombination nicht möglich ist.“ Die englische Fassung spricht von einem “organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination”.

<sup>5</sup> Seriell wiederholte Mutationen etwa mit ODM, die einen ganzen Genomabschnitt neu gestalten, sind gesondert zu bewerten. Zum einen ist dies an dieser Stelle aber eine rein theoretische Erwägung, da nach jeder Einzelmutation aus Gewebekultur eine neue Pflanze gezogen werden müsste. Dies kann nicht beliebig oft wiederholt werden, da es durch diese Passagierung zu einer Häufung von somaklonalen Mutationen kommt, die kontraproduktiv im Pflanzenzüchtungsprozess wirken. Die Gewebekultur ist hier ein limitierender Faktor. Zum anderen war dies beim Cibus-Raps, auf den sich der Feststellungsbescheid des BVL bezieht, nicht der Fall.

<sup>6</sup> Vgl. BVerfG, Urteil vom 24.11.2010, 1 BvF 2/05, Rn. 2.

Maßgebend in Bezug auf die Frage, ob ein GVO vorliegt, ist damit nicht allein das Verfahren, mit dem eine genetische Veränderung hervorgerufen wird. Entscheidend ist vielmehr auch, dass dieses eine genetische Veränderung am Organismus hervorruft, die nicht durch herkömmliche Züchtungsmethoden oder natürliche Prozesse hätte erzeugt werden können. Die Definition ist damit nicht allein prozess-, sondern auch produktbezogen.

Dies ergibt sich aus dem Wortlaut (dazu unter I. und II.) sowie der systematischen (dazu unter III.) und teleologischen Auslegung der Regelung (dazu unter IV.).

### **I. Wortlaut des Art. 2 Nr. 2**

Dem Wortlaut lässt sich nicht entnehmen, dass die Definition des GVO allein auf den Prozess abstellt, mit dem die genetische Veränderung hervorgerufen wird. Maßgebend ist danach vielmehr auch, dass ein Produkt entsteht, dessen genetisches Material so verändert worden ist, wie es durch herkömmliche Züchtungsmethoden und natürliche Prozesse nicht möglich wäre. Insofern bezieht sich der Ausschluss natürlicher Vorkommnisse unmittelbar auf das genetische Material und nicht auf die Weise der Veränderung.<sup>7</sup>

Nicht überzeugend ist hingegen, sich als Beleg für den ausschließlichen Prozessbezug auf die Formulierung „in a way“ zu beziehen.<sup>8</sup> Denn diese ist nicht zwingend mit „Weg“ im Sinne des Produktionswegs zu übersetzen. Vielmehr liegt es näher den Passus „in a way“ adjektivisch zu verstehen.

Auch spricht der deutsche Passus „auf natürliche Weise“ dafür, die Definition sowohl prozess- als auch produktbezogen im Sinne kumulativer Voraussetzungen zu interpretieren. Das wird deutlich, wenn der Text analytisch betrachtet wird.

Es gibt keinen zwingenden Grund, das Wort „Kreuzen“ vor „natürliche Rekombination“ zu erwähnen. Tauschte man beide Begriffe, so wäre ein GVO „ein Organismus mit Ausnahme des Menschen, dessen genetisches Material so verändert worden ist, wie es auf natürliche Weise durch natürliche Rekombination und/oder Kreuzen nicht möglich ist.“

Das dann entstehende Nebeneinander der Begriffe „auf natürliche Weise“ und „natürliche Rekombination“ macht deutlich, dass der Begriff „auf natürliche Weise“ redundant wäre, würde er sich nur auf das Verfahren beziehen. Denn „natürliche Rekombination“ und

<sup>7</sup> Ebenso Ostertag, GVO-Spuren und Gentechnik, 2006, S. 160.

<sup>8</sup> Vgl. insoweit Krämer, a.a.O., Rn. 8 und Fn. 5: „*The Directive does not look at the final result of the process, the organism, but rather at the way in which this final result is obtained. [...] The Directive applies, when an organism is ‚altered in a way‘. This describes the way, not the end result of the process of genetic modification*”.

„Kreuzen“ sind schon „natürliche Weisen“. Es würde dann also festgestellt, dass der Prozess auf natürliche Weise durch natürliche Vorgänge nicht möglich wäre. Dies ergibt keinen Sinn, da natürliche Vorgänge sich stets auf natürliche Weise vollziehen.

## **II. Ergänzendes Wortlautargument in Anhang I A Teil 1**

Ein weiteres Wortlautargument für einen nicht allein prozess-, sondern vielmehr auch produktbezogenen Ansatz findet sich in Anhang I Teil 1 Nr. 1, wo von DNS-Rekombinationstechniken die Rede ist, „bei denen [...] neue Kombinationen von genetischem Material gebildet werden“, sowie in Nr. 3, die unter anderem Zellfusionen auflistet, „bei denen lebende Zellen mit neuen Kombinationen von genetischem Erbmaterial [...] gebildet werden.“<sup>9</sup> Hier wird deutlich, dass die Techniken stets auch zu einem bestimmten Ergebnis führen müssen (Bildung neuer Kombinationen von genetischem Material).

## **III. Zur Systematik der Regelung**

Darüber hinaus spricht sowohl das Regelungskonzept der RL (dazu unter 1.) als auch die Systematik des Unionsrechts (dazu unter 2.) dagegen, bei der Definition des GVO allein auf den Prozess abzustellen, durch den er entsteht.

### **1. Regelungskonzept der RL**

Das Regelungskonzept der RL zeigt, dass neben der Anwendung eines gentechnischen Verfahrens, auch ein unnatürliches Ergebnis der Rekombination erzeugt werden muss. So findet sich in Ergänzung zur abstrakten Definition des GVO in Art. 2 Nr. 2 in Anhang I A Teil 1 und Teil 2 ein System von Beispielen und Gegenbeispielen der Verfahren der Veränderung genetischen Materials. Die nicht abschließende Auflistung dient unter anderem der Deregulierung, indem bestimmte Verfahren aus dem Anwendungsbereich der RL ausgenommen werden.<sup>10</sup> Den in Anhang I A Teil 1 genannten klassischen gentechnischen Verfahren ist gemein, dass sie neben einer Einbringung des genetischen Materials in den Wirtsorganismus voraussetzen, dass die so erzeugten Genkombinationen dort „unter natürlichen Bedingungen“ nicht vorkommen/auftreten (“do not naturally occur”).

Im deutschen Gentechnikgesetz findet sich eine entsprechende Regelung in § 3 Nr. 3a lit. a) GenTG. Im Zuge des zweiten Gesetzes zur Änderung des Gentechnikgesetzes wurde die

<sup>9</sup> So bereits Callebaut, *New developments in modern biotechnology: A survey and analysis of the regulatory status of plants produced through New Breeding Techniques*, Master-Thesis, Ghent 2015, S. 44 f.

<sup>10</sup> Vgl. zum Ganzen Ronellenfitsch, in: Eberbach/Lange/Ronellenfitsch, *GenTR/BioMedR*, 90. Ergl. Band 1, § 3 GenTG, Rn. 77; Ostertag, a.a.O., S. 160 f.

Norm um die Klarstellung ergänzt, dass die Genkombination unter natürlichen Bedingungen nicht auftreten darf.<sup>11</sup> Hintergrund der Klarstellung war laut der Ausschussbegründung, dass es bei den Überwachungsbehörden gelegentlich Zweifel gab, „ob es sich um gentechnische Arbeiten handele, wenn das Erbmaterial eines Organismus zwar mit gentechnischen Verfahren verändert wird, dabei aber im Ergebnis Organismen entstehen, die auch durch Kreuzen und natürliche Rekombination entstehen könnten. [...] *Entscheidend für die Einstufung ist das Ergebnis der gentechnischen Veränderung nicht die Methode.*“<sup>12</sup>

Dies wird in der Wissenschaft dahingehend interpretiert, dass, auch wenn eine Technik im Sinne des Anhang 1 A Teil 1 zum Einsatz kommt, kein GVO vorliegt, sofern die Veränderung auch unter natürlichen Bedingungen eintreten könnte.<sup>13</sup> Veränderungen, die auch unter natürlichen Bedingungen eintreten könnten, werden vom Gentechnikrecht nicht erfasst.<sup>14</sup> Schließlich liegt das Spezifische der Gentechnik nicht in den eingesetzten Arbeitsmethoden, sondern in den möglichen Ergebnissen der Rekombination.<sup>15</sup>

Dabei ist die Frage, ob eine Veränderung auch unter natürlichen Bedingungen vorkommt, nicht individuell konkret zu bestimmen.<sup>16</sup> Denn auch bei den unstreitig vom Anwendungsbereich der Richtlinie ausgenommenen herkömmlichen Verfahren der Mutagenese, wird nicht verlangt, dass die gleiche Veränderung konkret auch durch natürliche Prozesse eintreten würde. Insofern findet stets eine generell-abstrakte Betrachtung statt.<sup>17</sup>

## 2. Systematik des Unionsrechts

Zudem kann die Definition des GVO im Cartagena Protokoll als Auslegungshilfe herangezogen werden.

Art. 3 lit. g) des (völkerrechtlichen) Cartagena Protokolls definiert den Begriff lebender veränderter Organismus (LMO) als „jeden lebenden Organismus, der eine neuartige Kombination genetischen Materials aufweist, die durch die Nutzung der modernen Biotechnologie erzielt wurde“. Eindeutig hebt diese Definition sowohl auf das Endprodukt (lebender Organismus mit einer neuartigen Kombination genetischen Materials) als auch auf den Prozess (Nutzung der modernen Biotechnologie) ab.

<sup>11</sup> § 3 Nr. 3 Satz 2 GenTG a.F. enthielt den Passus nur in einer der drei Varianten.

<sup>12</sup> Siehe BRDrs. 33/1/02 vom 19.02.2002, S. 8.

<sup>13</sup> Siehe dazu Ostertag, a.a.O., S. 161, mit Verweis auf Ronellenfisch, a.a.O., § 3 GenTG, Rn. 90.

<sup>14</sup> Vgl. Ronellenfisch, a.a.O., § 3 GenTG, Rn. 90.

<sup>15</sup> Vgl. Ronellenfisch, a.a.O., § 3 GenTG, Rn. 88.

<sup>16</sup> Anders Spranger, a.a.O., S. 17: “the not natural appearance has not been assessed in a general-abstract, but in an individual-concrete way”.

<sup>17</sup> Anders Spranger, a.a.O., S. 17 f.

Der Rat hat im Jahre 2002 den Beitritt der EG zum Cartagena Protokoll beschlossen (Beschluss des Rates 2002/628/EG). Die EG und ihre Organe waren damit fortan gem. Art. 300 Abs. 7 EGV<sup>18</sup> auch beim Erlass von Sekundärrechtsakten an die Bestimmungen des Cartagena Protokolls gebunden. Der EG-Rechtsgeber wollte den aus dem Beitritt zum Protokoll resultierenden völkerrechtlichen Verpflichtungen mit der Schaffung der Verordnung (EG) Nr. 1946/2003 nachkommen: Ziel ist gemäß Art. 1 dieser Verordnung ausdrücklich, „die kohärente Anwendung der Bestimmungen des [Cartagena] Protokolls durch die Gemeinschaft sicherzustellen.“ Und zur Definition des zentralen Begriffes der GVO in Art. 3 Nr. 2 der VO (EG) Nr. 1946/2003 nimmt der EG-Rechtsgeber ausdrücklich Bezug auf die hier in Rede stehende Definition in Art. 2 Nr. 2<sup>19</sup>.

Daraus folgt, dass der unionsrechtliche GVO-Begriff im Lichte des Cartagena Protokolls auszulegen ist. Demnach bezieht er sich ebenso wie der LMO-Begriff im Sinne des Cartagena-Protokolls sowohl auf den Prozess als auch auf das Produkt.

#### **IV. Zur teleologischen Auslegung**

Auch der Schutzzweck der Richtlinie ist in diesem Zusammenhang anzuführen. Dieser ist darauf gerichtet, schädliche Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu vermeiden, die durch die absichtliche Freisetzung oder das Inverkehrbringen von GVO hervorgerufen werden könnten (vgl. Art. 4). Dabei bezieht sich die Risikoanalyse stets auf mögliche Gefahren, die von dem freigesetzten oder in Verkehr gebrachten Organismus ausgehen. Das Verfahren für sich betrachtet ist dabei nicht gefährlich, sondern allein das Produkt, das durch dieses entsteht, muss auf sein Gefährdungspotential untersucht werden. Auch praktische Erwägungen sprechen für die hier vertretene Auffassung.

1. Angenommen, eine Pflanze würde über ODM mit einer Punktmutation versehen. Dann wäre das Ergebnis im Sinne der Gutachtersteller ein GVO. Würde nun, wiederum über ODM, diese Mutation an derselben Stelle revidiert und somit in den Ausgangszustand zurückversetzt, so wäre der jetzt erzeugte Organismus biologisch absolut identisch mit dem Ausgangsorganismus. Nach Auffassung der Gutachtersteller wäre jener gleichwohl als GVO anzusehen und müsste aufwändig geprüft werden. Es ist aus der Zielsetzung der Richtlinie nicht abzuleiten, zwei absolut identische Organismen rechtlich unterschiedlich zu behandeln.

---

<sup>18</sup> Heute Art. 216 Abs. 2 AEUV.

<sup>19</sup> Dazu im Einzelnen Callebaut, a.a.O., S. 48.



2. Angenommen, ein Hersteller veränderte durch eine Punktmutation mit ODM eine Pflanze und beantragte für diese anschließend eine Inverkehrbringensgenehmigung, wie dies nach der Rechtsauffassung der Gutachtersteller nötig wäre. Dann hätte der Hersteller europäischem Recht entsprechend Art. 13 Abs. 2 und Anhang III B, D. Nr. 12 dem Antrag unter anderem Informationen über Methoden zum Nachweis des GVO beizubringen.

Tatsächlich jedoch wäre dieser vermeintliche GVO nicht unterscheidbar von einer Pflanze, welche auf natürlichem Wege oder mittels chemisch oder durch Bestrahlung verursachter Mutagenese, (die unstreitig gemäß Anhang I B vom Anwendungsbereich der Richtlinie ausgenommen ist), die gleiche Punktmutation erfahren hat. Also wäre ein solcher GVO nicht von Organismen unterscheidbar, die nicht in den Anwendungsbereich der Richtlinie fallen. Damit wäre er letztlich nicht überwachbar und sein Inverkehrbringen aufgrund unvollständiger Antragsunterlagen auch nicht genehmigungsfähig, was vom Gesetzgeber nicht beabsichtigt gewesen sein kann. Im Übrigen wäre dann auch die so genannte Nulltoleranz-Regelung der EU für nicht zugelassene GVO im Saatgut in der Praxis nicht mehr vollständig durchsetzbar. Auch dies kann vom Gesetzgeber nicht gewollt gewesen sein.

Hinzu kommt, dass Grundprinzipien der Richtlinie wie die „Nulltoleranz“ oder die Koexistenz (zu letzterem siehe Artikel 26a Abs. 2) praktisch nicht mehr durchgesetzt werden könnten, wenn man einer ausschließlich prozessbezogenen Definition folgen würde. Unternehmen außerhalb der EU haben bereits damit begonnen, Pflanzen zu vermarkten, die eine Punktmutation enthalten, welche durch neue Pflanzenzüchtungstechniken eingeführt wurden (z.B. der herbizidtolerante Raps der Firma Cibus in den USA).<sup>20</sup> Falls nun deutsche Züchter Samenproben aus dem Ausland zu Züchtungszwecken einführen und diese teilweise auch Samen von derart veränderten Pflanzen enthalten (was durchaus realistisch ist, wenn sie in dem Drittland keiner besonderen Regulierung unterliegen), werden solche genetischen Veränderungen früher oder später auch in den Genpool von Züchtungen innerhalb der EU eingekreuzt werden. Auch Vorschriften über die Kennzeichnung oder nationale Strafvorschriften (zu letzteren siehe Artikel 45 der Richtlinie) könnten aufgrund der fehlenden Unterscheidbarkeit zwischen künstlich erzeugten Punktmutationen und natürlich entstandenen Punktmutationen nicht mehr durchgesetzt werden.

---

<sup>20</sup> Siehe <http://www.cibus.com/products.php>, abgerufen am 31.10.2016.

## V. Zwischenergebnis

Nach alledem handelt es sich bei Organismen, die durch ODM- und CRISPR-Cas9-Techniken hervorgerufene Punktmutationen aufweisen, nicht um gentechnisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne der Richtlinie.

Denn im Hinblick auf die GVO-Eigenschaft ist nicht allein auf den Einsatz eines gentechnischen Verfahrens abzustellen. Maßgebend ist zudem, dass das dadurch entstehende Ergebnis sich von Veränderungen unterscheidet, die durch natürliche Prozesse hervorgerufen werden können. Entscheidend ist somit nicht allein das Mittel der Veränderung, sondern die dadurch hervorgerufene Veränderung im Bereich der Gene.<sup>21</sup> Demnach können bestimmte Techniken auch nicht losgelöst von der konkreten Anwendung<sup>22</sup> betrachtet werden. So ist maßgebend, ob die qualitative Schwelle der „unnatürlichen Veränderung“ überschritten ist.<sup>23</sup> Denn unstrittig können mit den neuen Techniken auch GVO erzeugt werden, sofern man sie derart einsetzt, dass die erzeugten Veränderungen nicht mehr mit herkömmlichen Methoden erreicht werden könnten. Dies ist jedoch bei den hier betrachteten Punktmutationen gerade nicht der Fall. Diese Auffassung teilt im Übrigen auch die New Techniques Working Group. Diese kommt in ihrem Report ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Punktmutationen, die durch ODM oder ZFN (Zinkfingernuklease-Techniken, vergleichbar mit CRISPR-Cas9) erzeugt werden, auch durch andere Mutagenese-Verfahren entstehen können und von diesen nicht unterscheidbar sind.<sup>24</sup>

## **C. Eingreifen der Ausnahmeregelung des Art 3 i.V.m. Anhang I B Nr. 1**

Selbst wenn man Organismen, in deren Genom mittels neuen Pflanzenzüchtungstechniken eine Punktmutation gesetzt wurde, als GVO ansähe, so griffe die Ausnahmegvorschrift des Art. 3 Abs. 1 in Verbindung mit Anhang I B Nr. 1. Danach findet die Richtlinie keine Anwendung auf Organismen, bei denen die genetische Veränderung mittels Mutagenese (dazu unter I.) ohne Nutzung rekombinanter Nukleinsäuremoleküle erzeugt wurde (dazu unter II.).<sup>25</sup> Der Anwendung des Ausnahmetatbestandes steht auch nicht der Erwägungsgrund 17 entgegen (dazu unter III.).

<sup>21</sup> Vgl. dazu Ostertag, a.a.O., S. 161.

<sup>22</sup> Anders insoweit Spranger a.a.O., der die neuen Techniken im Allgemeinen betrachtet und nicht auf Punktmutationen beschränkt.

<sup>23</sup> So Ostertag, a.a.O., S. 161.

<sup>24</sup> Abschlussbericht der „New Techniques Working Group“, Final Report, Punkt 5.1.5 B.

<sup>25</sup> Dies erschließt sich aus dem englischen Wortlaut der Regelung: „Techniques/methods of genetic modification yielding organisms to be excluded from the Directive, on the condition that they do not involve the use of recombinant nucleic acid molecules or genetically modified organisms other than those produced by one or more of the techniques/methods listed below are: (1) mutagenesis [...]“ Die deutsche Fassung meint dasselbe, führt durch seine positive Formulierung („vorausgesetzt, es

## I. Mutagenese

Unter Mutagenese versteht man die Veränderung des genetischen Materials durch äußere Einflüsse.<sup>26</sup> Der Begriff der Mutagenese ist in der Richtlinie nicht definiert. Insbesondere ist er nicht auf bestimmte Techniken der Veränderung beschränkt, so dass auch neue, zum Zeitpunkt des Richtlinienerlasses nicht bekannte Techniken grundsätzlich darunter gefasst werden können. Auch die hier untersuchten neuen Techniken der Pflanzenzüchtung fallen darunter.<sup>27</sup> Denn die durch ODM und vergleichbare ortsgerichtete Nukleaseverfahren (z. B. die entsprechend eingesetzte CRISPR-Cas9-Technik) hervorgerufenen Punktmutationen sind von Punktmutationen, die durch natürliche oder induzierte Mutagenese (z. B. durch Chemikalien) entstanden sind, nicht zu unterscheiden.<sup>28</sup>

## II. Kein Vorliegen rekombinanter Nukleinsäuremoleküle

Zudem müssen die Organismen gemäß Anhang I B Nr. 1 ohne Nutzung rekombinanter Nukleinsäuremoleküle erzeugt werden.

### 1. ODM

Oligonukleotide als Bestandteile des Mutagens bei der ODM-Technik stellen keine rekombinanten Nukleinsäuren im Sinne der Richtlinie dar. Obwohl der Terminus „rekombinante Nukleinsäuren“ in der Richtlinie nicht definiert ist, impliziert die Formulierung des Anhangs I A Teil 1 Nr. 1, dass es sich bei „DNS-Rekombinationstechniken“ um die Bildung neuer Kombinationen von genetischem Material handeln muss. Die bei der ODM-Technik verwendeten Oligonukleotide sind jedoch mit Ausnahme eines oder weniger Nukleotide identisch mit der entsprechenden Stelle im Genom der behandelten Pflanzenzellen und stellen somit keine Neukombinationen im Sinne von Neuaneordnungen von Genomabschnitten dar.

Die Richtigkeit dieser Sichtweise lässt sich auch historisch belegen: In der Wissenschaft geht

---

werden nur solche [...] verwendet, die [...]“ aber leicht zu dem Missverständnis, dass Mutagenese stets den Einsatz von GVO oder rekombinanter Nukleinsäuremoleküle voraussetzt. Dies ist aber nicht der Fall.

<sup>26</sup> Vgl. Ronellenfitch, a.a.O., § 3 GenTG, Rn.101

<sup>27</sup> Dies ist auch die Auffassung der EFSA: EFSA Response to Mandate M-2015-0183 (“Request for EFSA to provide technical assistance with regard to issues related to the legal analysis of new plant breeding techniques”) Question 2,

<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/wicket/page?6-1.ILinkListener-mandateForm-documents-2-fileNameLnk>, abgerufen am 04.11.2015.

<sup>28</sup> EFSA Response to Mandate M-2015-0183 (“Request for EFSA to provide technical assistance with regard to issues related to the legal analysis of new plant breeding techniques”) Question 2, <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/wicket/page?6-1.ILinkListener-mandateForm-documents-2-fileNameLnk>, abgerufen am 04.11.2015.

der Begriff „rekombinante Nukleinsäuren“ auf die Arbeiten des Biochemikers Paul Berg zurück, der im Jahr 1972 in seinem Labor an der Stanford Universität in Kalifornien (USA) die ersten rekombinanten DNA-Moleküle erzeugte<sup>29</sup>. Die von Paul Berg hergestellte rekombinante DNA bestand, vereinfacht ausgedrückt, aus zwei DNA-Molekülen unterschiedlicher Herkunft, welche zuvor mit einem Enzym herausgeschnitten und anschließend mittels eines anderen Enzyms zusammengefügt wurden. Ein DNA-Teilstück entstammte dabei aus dem Genom eines Virus, das zweite Fragment aus dem Bakterium *Escherichia coli*. Das Ergebnis war eine neue Kombination von genetischem Material, die natürlicherweise nicht entstehen könnte. Im Jahr darauf schufen Stanley Cohen und Herbert Boyer<sup>30</sup> die ersten gentechnisch veränderten Organismen, indem sie rekombinante DNA, die sie durch Zusammenfügen von DNA-Abschnitten aus zwei Bakterienstämmen im Reagenzglas erzeugt hatten, in Bakterien einführten, in denen sich diese DNA vermehren konnte.

Diese Interpretation des Begriffs „rekombinante Nukleinsäuren“ („recombinant nucleic acid“) kommt auch in einer Antwort der EFSA auf eine Anfrage der Europäischen Kommission zum Ausdruck: „[...] a recombinant nucleic acid molecule can be defined as a molecule that is generated by joining two or more nucleic acid molecules.“<sup>31</sup>

Im Gegensatz dazu sind die bei der ODM-Technik verwendeten Oligonukleotide nicht durch Zusammenfügen von verschiedenen DNA-Molekülen entstanden, sondern – wie bereits erwähnt – mit Ausnahme eines oder weniger Nukleotide<sup>32</sup> identisch mit der entsprechenden Stelle im Genom der behandelten Pflanzenzellen.

Ohnehin müssen nach Anhang I A Teil 1 Nr.1 die neuen Kombinationen genetischen Materials in dem aufnehmenden Organismus auch noch vermehrungsfähig sein, um dem Anwendungsbereich dieser Vorschrift zu unterfallen. Auch dies ist hier nicht der Fall: Das Mutagen der ODM ist im aufnehmenden Organismus nicht vermehrungsfähig, da es nicht repliziert werden kann.

<sup>29</sup> Jackson DA, Symons RH, Berg P. Biochemical Method for Inserting New Genetic Information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV40 DNA Molecules Containing Lambda Phage Genes and the Galactose Operon of *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1972;69(10):2904-2909.

<sup>30</sup> Cohen SN, Chang ACY, Boyer HW, Helling RB. Construction of Biologically Functional Bacterial Plasmids In Vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1973;70(11):3240-3244.

<sup>31</sup> EFSA Response to Mandate M-2015-0183 (“Request for EFSA to provide technical assistance with regard to issues related to the legal analysis of new plant breeding techniques”) Question 1, <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/wicket/page?6-1.ILinkListener-mandateForm-documents-2-fileNameLnk>, abgerufen am 04.11.2015.

<sup>32</sup> Nukleotide sind die Bausteine, aus denen DNA-Moleküle bestehen. Einzelne Nukleotide beinhalten keine genetische Information.

## 2. CRISPR-Cas9

Die guideRNA, die bei der Anwendung der CRISPR-Cas9 Technik verwendet wird, ist zweifelsohne ein rekombinantes Nukleinsäuremolekül. Der Wortlaut von Anhang I A Teil 1 Nr. 1 suggeriert indes, dass die Verwendung rekombinanter Nukleinsäuremoleküle begrifflich beinhaltet, dass ein Einbringen in das Genom und eine Vermehrung erfolgt, was im Falle der RNA jedoch nicht möglich ist.

### III. Zu Erwägungsgrund 17

Schließlich steht der Anwendung des Ausnahmetatbestandes auch nicht der Erwägungsgrund 17 entgegen. Denn der Erwägungsgrund begrenzt den Anwendungsbereich des Anhang I B nicht auf herkömmliche Verfahren (dazu unter 1.). Vielmehr belegt er die Intention des Gesetzgebers vor dem Hintergrund des Schutzzwecks der Richtlinie und dem Vorsorgeprinzip als sicher geltende Verfahren vom Anwendungsbereich der Richtlinie auszuschließen (dazu unter 2.).

#### 1. Regelungsgehalt

Nach Erwägungsgrund 17 „soll die Richtlinie nicht für Organismen gelten, die mit Techniken zur genetischen Veränderung gewonnen werden, die herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen angewandt wurden und seit langem als sicher gelten.“ Zum Zeitpunkt des Richtlinienerlasses wurden darunter solche Techniken verstanden, bei denen die genetische Veränderung u.a. chemisch, durch Strahlung oder Gewebekultur erfolgte.<sup>33</sup> Daraus lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der Ausnahmetatbestand des Anhang I B auf diese im Jahr 2001 als herkömmlich und seit langem als sicher geltende Verfahren der Mutagenese beschränkt ist.<sup>34</sup>

Zum einen ergibt sich dies nicht aus dem Wortlaut des Ausnahmetatbestandes. Denn dort findet sich gerade keine Einschränkung auf bestimmte Verfahren der Mutagenese.

Auch würde dies bedeuten, dass nach in Krafttreten der Richtlinie neu- oder weiterentwickelte Verfahren der Mutagenese vom Anwendungsbereich des Ausnahmetatbestandes ausgeschlossen wären. Eine derart weitgehende Bedeutung ist dem Erwägungsgrund 17 nicht zu entnehmen. Sie würde auch dem Wortlaut der Richtlinie widersprechen, die in Anhang I B Nr. 1 die Mutagenese vollständig vom Anwendungsbereich ausnimmt.

<sup>33</sup> Siehe insoweit auch Krämer, a.a.O., Rn. 48; Spranger, a.a.O., S. 25 f.

<sup>34</sup> A.A. Krämer, a.a.O., Rn. 48 ff.; Spranger, a.a.O., S. 25 f.

Erwägungsgrund 17 schränkt den Anwendungsbereich des Ausnahmetatbestandes nicht ein, sondern bekräftigt allein die Intention des Gesetzgebers, insbesondere solche Verfahren aus dem Anwendungsbereich der Richtlinie herauszunehmen, die herkömmlich bei einer Reihe Anwendungen angewandt wurden und seit langem als sicher gelten.

## 2. Vorsorgeprinzip

Insofern ist Erwägungsgrund 17 Ausdruck des Schutzzwecks der Richtlinie und des Vorsorgeprinzips. Auch im Rahmen der Auslegung der Ausnahmetatbestände ist der Schutzzweck der Richtlinie heranzuziehen. Dieser ist gemäß Art. 1 S. 1 auf den „Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt“ gerichtet. Dabei bezieht sich die Risikoprognose vorliegend allein auf die mit dieser Technik erzeugten Veränderungen bei Pflanzen.<sup>35</sup> Diesbezüglich besteht in der Wissenschaft Einigkeit, dass die durch ODM oder CRISPR-Cas9 erzeugten gezielten Punktmutationen in Pflanzen weniger unbeabsichtigte Effekte mit sich bringen als Verfahren, bei denen mit Hilfe von Chemikalien oder ionisierenden Strahlen zufällige Mutationen erzeugt werden.<sup>36</sup> Insofern überzeugt es auch vor dem Hintergrund des Vorsorgeprinzips nicht, neue Mutagenese-Verfahren pauschal aus dem Anwendungsbereich des Anhang I B Nr. 1 auszuschließen.<sup>37</sup> Sofern wie hier der Fall ein neues Mutagenese-Verfahren sicherer ist als eines, das unstrittig in den Anwendungsbereich des Anhangs I B fällt<sup>38</sup>, muss die Ausnahmeregelung erst recht auch für jene neue Technik gelten.

## IV. Zwischenergebnis

Die Organismen, die mittels ODM- und CRISPR-Cas9-Techniken hervorgerufene Punktmutationen aufweisen, würden – sofern man sie als GVO ansähe – in den Anwendungsbereich des Anhang I B Nr. 1 fallen. Die Einordnung als Mutagenese-Verfahren wird auch von der EFSA geteilt.<sup>39</sup>

<sup>35</sup> Anders wohl Spranger, a.a.O.

<sup>36</sup> Siehe hierzu unter anderem:

- Abschlussbericht der „New Techniques Working Group“, Punkt 5.1.5 B („All experts agree that ODM results in changes in organism that can be obtained with other forms of mutagenesis. They also noted that ODM is expected to generate fewer unintentional changes or effects than those introduced into organisms by irradiation or chemical mutagenesis, which is listed under indent 1 of Annex IB [...] "as a technique of genetic modification yielding organisms to be excluded from the Directives");
- EFSA "Scientific opinion addressing the safety assessment of plants developed using Zinc Finger Nuclease 3 and other Site-Directed Nucleases with similar function", EFSA Journal 2012;10(10):2943

<sup>37</sup> Anders Spranger, a.a.O., S. 26 ff., der von einem "völlig unzureichenden safety record" für die neuen Technologien ausgeht, diese allerdings nicht auf die Anwendung von Punktmutationen beschränkt.

<sup>38</sup> Vgl. Krämer, a.a.O., Rn. 67: „The fact that a targeted change to heritable material is likely to have less side-effects than a random mutation [...]“.

<sup>39</sup> Vgl. EFSA Response to Mandate M-2015-0183 ("Request for EFSA to provide technical assistance with regard to issues related to the legal analysis of new plant breeding techniques") Question 2,

Der Anwendung des Anhang I B Nr. 1 steht auch nicht der Erwägungsgrund 17 entgegen. Dieser schränkt den Ausnahmetatbestand nicht auf herkömmliche Verfahren der Mutagenese ein, sondern ist lediglich Ausdruck der Intention des Gesetzgebers, herkömmliche und als sicher geltende Verfahren aus dem Anwendungsbereich der RL auszunehmen. Die durch die hier einschlägigen Verfahren hervorgerufenen Punktmutationen sind von Veränderungen, die durch natürliche und induzierte Mutagenese entstanden sind, nicht zu unterscheiden. Insofern steht auch der in Erwägungsgrund 17 zum Ausdruck kommende Schutzzweck der Richtlinie einer Einordnung als Verfahren im Sinne des Anhang I B Nr. 1 nicht entgegen.

#### **D. Zur Einordnung unter Anhang I A Teil 1**

Schließlich verbietet sich eine pauschale Einordnung der neuen Pflanzenzüchtungstechniken unter den Anwendungsbereich des Anhang I A Teil 1.<sup>40</sup> Vielmehr bedarf es einer differenzierten Betrachtung unter Berücksichtigung der konkreten Anwendung der jeweiligen Technik. Dies zeigt sich unter anderem am Beispiel des von Cibus eingesetzten RTDS-Verfahrens (eine Art von ODM).

#### **I. Kein Verfahren im Sinne des Anhangs I A Teil 1 Nr. 1**

Das von Cibus verwendete RTDS-Verfahren fällt nicht unter den Tatbestand des Anhang I A Teil 1 Nr. 1. Denn es handelt sich nicht um „DNS-Rekombinationstechniken, bei denen durch die Insertion von Nukleinsäuremolekülen, die auf unterschiedliche Weise außerhalb eines Organismus erzeugt wurden, in Viren, bakterielle Plasmide oder andere Vektorsysteme neue Kombinationen von genetischem Material gebildet werden und diese in einen Wirtsorganismus eingebracht wurden, in dem sie unter natürlichen Bedingungen nicht vorkommen, aber vermehrungsfähig sind“:

Zunächst sind die bei dem von der Firma Cibus eingesetzten RTDS-Verfahren verwendeten GRONs („gene repair oligonucleotides“) keine Nukleinsäuremoleküle, sondern synthetische Moleküle, die aus Oligonukleotiden und weiteren chemischen Gruppen an deren 5'- und 3'-Ende bestehen. Des Weiteren werden die GRONs bei dem Verfahren nicht in Viren, Viroide, bakterielle Plasmide oder andere Vektorsysteme inseriert. Letztlich werden die GRONs nur vorübergehend (transient) in einzelne Pflanzenzellen eingeführt, wo sie ihre mutagene

---

<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/wicket/page?6-1.ILinkListener-mandateForm-documents-2-fileNameLnk>, abgerufen am 04.11.2015.

<sup>40</sup> Anders Spranger, a.a.O., S. 12 ff, 20 ff. und 33. Danach fallen die mittels der neuen Technologien erzeugten Organismen in den Anwendungsbereich von Anhang I A Teil 1 Nr. 1 und Nr. 2.

Wirkung entfalten und danach innerhalb kurzer Zeit wieder abgebaut werden. Die GRONs sind im Wirtsorganismus weder vermehrungsfähig noch verbleiben sie dort.

Entscheidend ist jedoch, dass beim RTDS-Verfahren keine neuen Kombinationen von genetischem Material gebildet werden. Die Sequenz des in den GRONs enthaltenen Oligonukleotidanteils war im Fall des von der Firma Cibus entwickelten herbizidtoleranten Raps mit Ausnahme eines Nukleotids identisch mit der Sequenz des entsprechenden Genomabschnitts in den behandelten Pflanzenzellen. Die durch RTDS bewirkte genetische Veränderung besteht lediglich im Austausch eines Basenpaars im Rapsgenom. Eine DNS-Rekombination (= Neukombination durch Zusammenfügen von Nukleinsäuremolekülen) erfolgt beim RTDS-Verfahren mithin nicht<sup>41</sup>

## II. Kein Verfahren im Sinne des Anhang I A Teil 1 Nr. 2

Es handelt sich bei RTDS auch nicht um ein „Verfahren, bei dem in einen Organismus direkt Erbgut eingebracht wird, welches außerhalb des Organismus hergestellt wurde und natürlicherweise nicht darin vorkommt“. Erbgut bezeichnet die biologisch aktive DNA.<sup>42</sup> Biologische Aktivität von DNA ist aber durch die Fähigkeit zur Replikation und Transkription gekennzeichnet. Der Nukleinsäureanteil der bei dem von der Firma Cibus eingesetzten RTDS-Verfahren verwendeten GRONs ist an seinen 5'- und 3'-Enden chemisch so modifiziert, dass die GRONs nicht transkribiert oder repliziert werden können. Wie bereits oben ausgeführt, werden die GRONs nur vorübergehend in einzelne Pflanzenzellen eingebracht und verbleiben dort nicht. Die GRONs sind daher kein Erbgut („heritable material“).

## III. Zwischenergebnis

Danach fallen die hier einschlägigen Verfahren nicht in den Anwendungsbereich des Anhang I A Teil 1. So werden weder Nukleinsäuremoleküle im Sinne der Nr. 1 verwendet, noch wird Erbgut in einen Organismus eingebracht im Sinne der Nr. 2.

<sup>41</sup> Zur Interpretation des Begriffs „DNS-Rekombination“ bzw. „DNS-Rekombinationstechniken“ wird auf die Antwort der EFSA vom 15.10.2015 auf eine Frage der EU-Kommission zur Definition des Begriffs „recombinant nucleic acid molecule“ verwiesen: „[...] a recombinant nucleic acid molecule can be defined as a molecule that is generated by joining two nucleic acid molecules.“  
<http://registerofquestions.efsa.europa.eu/rogFrontend/wicket/page?6-1.1LinkListener-mandateForm-documents-2-fileNameLnk>, abgerufen am 04.11.2015.

<sup>42</sup> Vgl. Ronellenfitsch, a.a.O., § 3 GenTG, Rn. 91.



### **E. Zusammenfassung der Ergebnisse**

Im Ergebnis gilt daher, dass Pflanzen, die durch ODM- und CRISPR-Cas9-Techniken hervorgerufene Punktmutationen aufweisen, keine GVO im Sinne der Richtlinie sind. Denn maßgebend für die Einordnung als GVO ist nicht allein der Einsatz eines gentechnischen Verfahrens, sondern auch das dadurch entstehende Produkt. Dieses muss sich von Pflanzen unterscheiden, die auch durch herkömmliche Züchtungsmethoden entstehen könnten. Bei den hier einschlägigen Punktmutationen ist dies gerade nicht der Fall. Die genetischen Veränderungen könnten auch durch andere Mutagenese-Verfahren entstehen.

Selbst wenn man solche Pflanzen als GVO ansähe, so würde der Ausnahmetatbestand des Art. 3 Abs. 1 i.V.m. Anhang I B Nr. 1 greifen. Denn die Herbeiführung von Punktmutationen mittels neuer Züchtungstechniken könnte als Mutagenese-Verfahren angesehen werden. Dem steht auch nicht entgegen, dass es sich um ein neues Verfahren handelt. Denn der Erwägungsgrund 17 spiegelt lediglich die Intention des Gesetzgebers wider, herkömmliche und seit lange als sicher geltende Verfahren aus dem Anwendungsbereich der Richtlinie auszunehmen. Aufgrund der Tatsache, dass die hervorgerufenen Veränderungen auch durch herkömmliche Mutagenese-Verfahren erzeugt werden könnten und von diesen nicht unterscheidbar sind, steht auch der Schutzzweck der Richtlinie einer Anwendung des Ausnahmetatbestandes nicht entgegen.

Schließlich fallen die hier einschlägigen Verfahren der ODM und CRISPR-Cas9 zum Herbeiführen von Punktmutationen nicht in den Anwendungsbereich des Anhang I A Teil 1. So werden beispielsweise beim RTDS-Verfahren weder neue Kombinationen von genetischem Material im Sinne der Nr. 1 gebildet, noch wird Erbgut in einen Organismus eingebracht im Sinne der Nr. 2.