

Wie kann Gene-Editing in der EU nutzbar gemacht werden?

Rechtlicher Umgang mit molekularbiologischen Methoden in der EU

Am 25. Juli 2018 entschied der Europäische Gerichtshof (EuGH), dass Organismen, deren Genom mithilfe neuer molekularer Techniken des Gene-Editing verändert wurde (z. B. durch CRISPR/Cas-Verfahren), genetisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne der Europäischen Richtlinie 2001/18/EG über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt sind. Demnach müssen diese Organismen nach EU-Gentechnikrecht zugelassen werden.

Gemäß der Stellungnahme des Scientific Advice Mechanism der EU-Kommission aus dem Jahr 2018 mache das Urteil des Gerichtshofs deutlich, dass die GVO-Richtlinie aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und jüngster technischer Entwicklungen nicht mehr zweckmäßig ist. Des Weiteren werfe die GVO-Richtlinie allgemeinere Probleme auf, insbesondere im Hinblick auf die Definition von GVO vor dem Hintergrund natürlich vorkommender Mutationen, auf den Prozess der Sicherheitsbewertung sowie auf Identifizierungs- und Nachweisverfahren¹.

Die Differenzierung auf Basis der konkreten Merkmale der erzeugten genetischen Veränderung, beispielsweise in einer Pflanze, ist nach Auslegung des EuGHs in der Richtlinie 2001/18/EG nicht vorgesehen. Dabei können mit Hilfe der neuen Verfahren gerade auch solche Pflanzen erzeugt werden, die sich von natürlich entstandenen oder durch klassische Kreuzung gezüchteten Sorten nicht unterscheiden.

Die EU-Gentechnikregelungen müssen an den modernsten technologischen und naturwissenschaftlichen Entwicklungs- und Erkenntnisstand angepasst werden und für neue Entwicklungen offen sein. Zukünftige Gesetzgebungen sollten sich zur Sicherheitsbewertung am wissenschaftlich begründeten Risikopotential der Organismen und nicht an der verwendeten Herstellungsmethode orientieren. Gleichzeitig ist die Aufnahme dynamischer Referenzen im Gesetzestext notwendig, die es ermöglichen, bestimmte Techniken, die sich als sicher erwiesen haben, in Abhängigkeit vom technologischen Fortschritt vom Anwendungsbereich der Regelungen auszunehmen.

¹ Eine wissenschaftliche Betrachtung der Regulierung von durch Gene-Editing entstandenen Produkten und deren Bedeutung für die GVO-Richtlinie, Erklärung der Gruppe leitender wissenschaftlicher Berater der EU, 2018 (<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a9100d3c-4930-11e9-a8ed-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-94584603>)

Novellierung des bestehenden EU-Gentechnikrechts

Als unmittelbar notwendige Maßnahme müssen unter den EU-Gentechnikregelungen Möglichkeiten eröffnet werden, die Methoden des Gene-Editing nach sorgfältiger Abwägung von Stärken, Schwächen und möglichen Risiken verantwortungsvoll und auf sicherer Rechtsgrundlage anzuwenden. Dies gilt für alle Anwendungsfälle in der Biotechnologie. Dies darf aber keinesfalls zu einem Aussetzen der Anwendung bestehender Rechtsrahmen führen.

Daher sollte innerhalb der laufenden Legislaturperiode des EU-Parlaments das EU-Gentechnikrecht dahingehend überarbeitet werden. Es herrscht wissenschaftlicher Konsens darüber, dass SDN-1 sowie SDN-2 genomeditierte Produkte/Organismen, Organismen/Produkten der klassischen ungerichteten Mutagenese hinsichtlich ihres Risikopotentials gleichzusetzen sind². Die Änderungen sollten demnach genomeditierte Organismen vom Anwendungsbereich des Gentechnikrechts ausnehmen, wenn keine artfremde genetische Information eingefügt ist und/oder eine Kombination von genetischem Material vorliegt, die ebenso auf natürliche Weise oder durch zufällige Mutagenese oder andere konventionelle Züchtungsmethoden herbeigeführt werden könnte. Dies könnte entweder durch Änderung der GVO-Definition oder Ergänzung der zugehörigen Ausnahmeregelungen (Anhang IA Teil 2) erreicht werden (Details siehe Anhang I).

Einführung eines Anzeigeverfahrens

Im Rahmen eines Anzeigeverfahrens kann die EU-Kommission prüfen, ob ein Organismus, der aus den dann im Anhang IA Teil 2 gelisteten molekularbiologischen Verfahren des Gene-Editing hervorgegangen ist, unter gentechnikrechtliche Regelungen fällt. Die EU-Kommission sollte bei dieser Entscheidung wissenschaftsbasiert vorgehen.

Frankfurt am Main, 16.12.2020

Dr. Ricardo Gent
Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie
im Verband der Chemischen Industrie e.V.
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt
Germany

Telefon: +49 (69) 2556-1459

E-Mail: gent@dib.org

Identification no. in the EU Transparency Register: 15423437054-40

² Wege zu einer wissenschaftlich begründeten, differenzierten Regulierung genomeditierter Pflanzen in der EU, Stellungnahme (2019) der Leopoldina, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften und Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Anhang I

Vorschlag zur kurzfristigen Novellierung der Richtlinie 2001/18/EG

- Änderung der GVO Definition (1)
- oder Ergänzung des Anhang I A Teil 2 Richtlinie 2001/18/EG (2)
- Streichen von Anhang I B Richtlinie 2001/18/EG (3)

1) Änderung (**fett gedruckt**) der GVO-Definition des Art. 2 Nr. 2 Richtlinie 2001/18/EG

„Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet: ...

„genetisch veränderter Organismus (GVO)“: ein Organismus mit Ausnahme des Menschen, dessen genetisches Material **durch Insertion genetischer Information in das Genom** so verändert **worden** ist, wie es auf natürliche Weise durch Kreuzen und/oder natürliche Rekombination nicht möglich ist.

Im Sinne dieser Definition gilt folgendes:

- a) Zu der genetischen Veränderung kommt es mindestens durch den Einsatz der in Anhang I A Teil 1 aufgeführten Verfahren;
- b) bei den in Anhang I A Teil 2 aufgeführten Verfahren ist nicht davon auszugehen, dass sie zu einer genetischen Veränderung führen;“

2) Änderung (**fett gedruckt**) Anhang IA Teil 2 Richtlinie 2001/18/EG

„Verfahren im Sinne von Artikel 2 Nummer 2 Buchstabe b), bei denen nicht davon auszugehen ist, dass sie zu einer genetischen Veränderung führen, unter der Voraussetzung, dass sie nicht mit dem Einsatz **von rekombinanten Nukleinsäuremolekülen oder** genetisch veränderter Organismen verbunden sind, **die aus anderen als den gemäß Anhang I B ausgeschlossenen Verfahren/Methoden hervorgegangen sind:**

1. In-vitro-Befruchtung,
2. natürliche Prozesse wie Konjugation, Transduktion, Transformation,
3. Polyploidie-Induktion,
- 4. Mutagenese,**
- 5. Zellfusion (einschließlich Protoplastenfusion) von Organismen, die mittels herkömmlicher Züchtungstechniken genetisches Material austauschen können,**
- 6. zielgerichtete molekulare Verfahren, die durch ihre Anwendung eine genetische Veränderung bewirken, wie sie auf natürliche Weise oder durch Mutagenese bzw. konventionelle Züchtungsverfahren entstanden sein kann, insbesondere Verfahren, die**

- a) Deletionen von DNA bewirken,
- b) einzelne Basenpaare austauschen oder Einfügen,
- c) eine Insertion, Inversion oder Translokation solcher genetischen Information im Genom bewirken, die im natürlichen Genpool derselben Art oder nahe verwandter Arten bekanntermaßen vorkommt oder mit hoher Wahrscheinlichkeit vorkommen kann.“
- d) keine stabile Insertion von genetischer Information bewirken

3) Streichen des Anhang I B Richtlinie 2001/18/EG sowie entsprechende Verweise in Artikel 2 und 3

~~„Verfahren/Methoden der genetischen Veränderung, aus denen Organismen hervorgehen, die von der Richtlinie auszuschließen sind, vorausgesetzt, es werden nur solche rekombinanten Nukleinsäuremoleküle oder genetisch veränderten Organismen verwendet, die in einem oder mehreren der folgenden Verfahren bzw. nach einer oder mehreren der folgenden Methoden hervorgegangen sind:~~

~~1. Mutagenese,~~

~~2. Zellfusion (einschließlich Protoplastenfusion) von Pflanzenzellen von Organismen, die mittels herkömmlicher Züchtungstechniken genetisches Material austauschen können,~~

Artikel 2 (4)

~~— die Bereitstellung von GVO ausschließlich für die absichtliche Freisetzung im Einklang mit den Anforderungen gemäß Teil B dieser Richtlinie;~~

Artikel 3

Ausnahmeregelungen

~~1. Diese Richtlinie gilt nicht für Organismen, bei denen eine genetische Veränderung durch den Einsatz, der in Anhang I B aufgeführten Verfahren herbeigeführt wurde.~~

How can gene editing be harnessed in the EU?

Regulating the use of molecular biological methods in the EU

On July 2018, the European Court of Justice (ECJ) ruled that organisms modified by the application of new molecular techniques of gene editing (e.g. CRISPR/Cas procedures) are genetically modified organisms (GMOs) according to the European Directive 2001/18/EC on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms. Accordingly, these organisms must be approved under the EU genetic engineering legislation.

According to the opinion of the EU Commission's Scientific Advice Mechanism from 2018, the ruling of the Court of Justice underlines that the GMO Directive is not suitable anymore due to new scientific findings and recent technical developments. Furthermore, the GMO Directive raises some general problems, particularly regarding the definition of GMOs against the background of naturally occurring mutations, safety considerations and identification and detection methods.³

In the opinion of the ECJ, a differentiation based on the specific characteristics of the resulting genetic modification, for example in a plant, is not provided for in Directive 2001/18/EC. However, the new methods allow for the generation of plants that are indistinguishable from naturally occurring varieties or varieties bred by conventional crossbreeding.

The EU genetic engineering regulations must be adapted to the latest technological and scientific developments and state-of-the-art knowledge and be open to new developments. Future legislation should be based on the scientifically substantiated risk potential of the organisms and not on the production method used. At the same time, it is necessary to include dynamic references in the legislative text, which will make it possible to exempt certain techniques proven to be safe from the scope of the regulations, depending on technological progress.

Amendment of the current EU genetic engineering law

Until then, however, under the current EU genetic engineering regulations, scope must be created for the responsible use of gene editing methods based on a reliable legal basis and after carefully balancing strengths, weaknesses, and possible risks. This applies to all applications in biotechnology. However, under no circumstances should this result in a suspension of the application of existing legal frameworks.

For this reason, the European genetic engineering act should be revised within the current legislative period of the EU Parliament. There is a scientific consensus that SDN-1 and SDN-2

³ A scientific perspective on the regulatory status of products derived from gene editing and the implications for the GMO Directive, Statement by the Group of Chief Scientific Advisors of the EU, 2018 (<https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a9100d3c-4930-11e9-a8ed-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-94584603>)

genome edited products/organisms are equivalent to organisms/products of classical undirected mutagenesis regarding their risk potential⁴. Accordingly, the amendments should exclude genome edited organisms from the scope of application of genetic engineering legislation if no foreign genetic information is inserted and/or a combination of genetic material is present that could also result naturally or by conventional mutagenesis. This could be achieved either by amending the definition of GMOs or by supplementing the corresponding exemptions (Annex IA Part) (for details see Annex I).

Introduction of a notification procedure

Within the framework of a notification procedure, the EU Commission can examine whether an organism resulting from the molecular biological gene editing processes then listed in Annex IA, Part 2, is subject to genetic engineering regulations. The EU Commission should take a science-based approach to this decision.

Frankfurt am Main, 16.12.2020

Contact

Dr. Ricardo Gent

Executive Director
German Association of Biotechnology Industries
of the German Chemical Industry Association
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt
Germany

Telefon: +49 (69) 2556-1459

E-Mail: gent@dib.org

Identification no. in the EU Transparency Register: 15423437054-40

⁴ Towards a scientifically justified, differentiated regulation of genome edited plants in the EU, statement 2019, Leopoldina Nationale Akademie der Wissenschaften, Union der deutschen Akademien der Wissenschaften und Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Annex I

Proposal for the short-term amendment of Directive 2001/18/EC

- Amendment of the GMO definition (1)
- or addition to Annex I A Part 2 Directive 2001/18/EC (2)
- Deletion of Annex I B Directive 2001/18/EC (3)

1. Amendment (in bold) of the GMO definition in Art. 2 No. 2 Directive 2001/18/EC

“For the purposes of this Directive: ...

‘genetically modified organism (GMO): an organism, with the exception of human beings, in which the genetic material ~~has been~~ is altered **by the insertion of genetic information into the genome** in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination.

Within the terms of this definition:

- a) genetic modification occurs at least through the use of the techniques listed in Annex I A, part 1;
- b) the techniques listed in Annex I A, part 2, are not considered to result in genetic modification;“

2. Amendment (in bold) to Annex I A Part 2 Directive 2001/18/EC

“Techniques referred to in Article 2(2)(b) which are not considered to result in genetic modification, on condition that they do not involve the use of **recombinant nucleic acid molecules** or genetically modified organisms **made by techniques/methods other than those excluded by Annex I B:**

1. in vitro fertilisation,
2. natural processes such as: conjugation, transduction, transformation,
3. polyploidy induction,
- 4. mutagenesis**
- 5. cell fusion (including protoplast fusion) of organisms that can exchange genetic material using conventional breeding techniques,**
- 6. targeted molecular techniques which, by their application, result in a genetic modification such as may have arisen naturally or by mutagenesis or conventional breeding techniques, in particular techniques which**
 - a) cause deletions of DNA**
 - b) exchange or insert individual base pairs,**

(c) cause an insertion, inversion or translocation of such genetic information in the genome as is known to occur, or is highly likely to occur, in the natural gene pool of the same species or closely related species."

(d) do not cause a stable insertion of genetic information

3. Deletion of Annex I B Directive 2001/18/EC and corresponding references in Articles 2 and 3.

~~"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;~~

~~2. cell fusion (including protoplast fusion) of plant cells of organisms which can exchange genetic material through traditional breeding methods;~~

Article 2 (4)

~~—making available GMOs to be used exclusively for deliberate releases complying with the requirements laid down in part B of this Directive;~~

Article 3

~~1. This Directive shall not apply to organisms obtained through the techniques of genetic modification listed in Annex I B.~~