

## **Funktionsweise und Risiken von Gene Usage Restriction Technologies (Terminator-Technologie)**

von

**Antje Hartmann**

TU Bergakademie Freiberg

### **Kurzfassung**

#### *1. Einführung*

Ein im Jahre 1998 durch eine große agrarpolitische Organisation an die Öffentlichkeit gebrachtes Patent zur sogenannten „Terminator“-Technik hat Umweltschützer, Wissenschaftler und Industrievertreter weltweit veranlasst, über ökologische, gesundheitliche und auch ethische Fragen zu diskutieren, welche durch dieses und nachfolgende ähnliche Patente aufgeworfen werden.

Die unter der Bezeichnung „Gene Usage Restriction Technologies“ (GURTs) zusammengefassten Techniken sollen den Schutz von geistigem Eigentum an züchterisch oder gentechnisch veränderten Pflanzen und Tieren auf biologischer Ebene gewährleisten. So können Pflanzen hergestellt werden, deren Samen durch einen gentechnisch eingebauten Mechanismus nicht keimfähig sind oder nur bei Anwendung einer herstellereigenen Chemikalie keimen können. Einen ähnlichen Schutz haben Pflanzen, die ihre qualitätssteigernden, transgenen Eigenschaften (sogenannte „Added-Values“) nur bei Zugabe einer zu erwerbenden Chemikalie ausbilden bzw. Pflanzen, die ohne die Chemikalie krankheitsanfällig oder nicht lebensfähig sind.

Neben der Anwendung als biologischer Patentschutz können GURTs zum Schutz vor Verwilderung transgener DNA („Gene-Containment“) eingesetzt werden.

Die Anwendung von GURTs ist auch nicht nur auf Pflanzen beschränkt. Entsprechend modifizierte Insekten z. B. könnten zur Schädlingsbekämpfung genutzt werden. Ebenfalls könnte die Fortpflanzung landwirtschaftlicher Nutztiere gesteuert werden.

Derzeit existieren mindestens 60 Patente zur Steuerung genetischer Funktionen. Der verbesserungswürdige technische Stand sowie massiver Protest von Nicht-Regierungsorganisationen haben eine kommerzielle Anwendung von GURTs bisher nicht möglich gemacht. In 5-10 Jahren könnten GURTs jedoch technisch so ausgereift sein, dass sie vermarktbare wären.

In der vorliegenden Arbeit soll auf der Grundlage einer umfassenden Literaturschau untersucht werden, inwieweit GURTs ein Risiko für die Umwelt, die Gesundheit und die Gesellschaft darstellen können. In die Literaturschau wurden Berichte offizieller Institutionen (FAO, UNEP), Studien von Umweltschutzorganisationen, unabhängiger Wissenschaftler und Stellungnahmen der Industrie einbezogen. Zuvor werden die wichtigsten GUR-Techniken vorgestellt.

## *2. Funktionsweise von GURTs*

GURTs können in zwei Gruppen eingeteilt werden:

**Variety-Level-GURTs (V-GURTs)** regulieren die Fortpflanzung eines Organismus und können auf Pflanzen, Insekten, landwirtschaftliche Nutztiere und auch Fische angewandt werden. Mit Hilfe dieser Techniken ist es ebenso möglich, die Vervielfachung von sich asexuell vermehrenden Pflanzen zu unterbinden.

Mit V-GURTs werden Toxin- oder sog. Unterbrechergene über äußerlich induzierbare Promotoren oder Rekombinasesysteme positiv oder negativ reguliert. Das über den jeweiligen Mechanismus regulierte Toxin- bzw. Unterbrechergen verhindert schließlich das Wachstum des Keimes.

**Trait-Specific-GURTs (T-GURTs)** beziehen sich auf die Regulation einzelner Eigenschaften (traits) des Organismus. Diese Eigenschaften können entweder qualitätssteigernde (Positive-Trait-GURTs) oder fitnessmindernde (Negative-Trait-GURTs) sein. Bei Pflanzen ist je nach Methode die „aktivierte“ Pflanze dann entweder qualitätssteigert oder überhaupt nur lebensfähig.

Die regulierbaren erwünschten bzw. unerwünschten Eigenschaften können über drei mögliche Mechanismen ein- bzw. ausgeschaltet werden. Entweder über induzierbare Promotoren, induziertes Gene-Silencing oder durch Exzision des Zielgens mit Hilfe einer Rekombinase.

## *3. Risikoabschätzung von GURTs*

### *3.1 Abschätzung von ökologischen und gesundheitlichen Risiken*

Die den meisten GURTs zu Grunde liegende Induktor-kontrollierte Genexpression stellt einen relativ komplexen Mechanismus dar. Für ein korrektes Funktionieren dieses Prozesses müssen drei wesentliche Voraussetzungen erfüllt sein:

- Die Transgene müssen in genau den konstruierten Konfigurationen in den Organismus eingebaut werden und in diesen Konfigurationen stabil sein.

- Die Transgene müssen durch den Organismus präzise reguliert werden.
- Die Antwort des Systems auf die äußerliche Anregung muss exakt erfolgen.

Diese Voraussetzungen können durch GURTs nicht mit Sicherheit erfüllt werden. Das liegt einerseits an einem lückenhaften Verständnis der Regulation der Genexpression bei Pflanzen sowie der genauen Auswirkungen von genetischen Modifikationen (z. B. Pleiotropie-, Positions- und Silencingeffekte). Andererseits haben sich Bestandteile der GURT-Mechanismen als nicht zuverlässig erwiesen (z. B. Rekombinasesysteme), sodass bei einem Ausfall des Mechanismus auch mit einem Ausfall der damit verbundenen erwarteten Effekte gerechnet werden muss, wie Ernteerträge und Schutz vor Auskreuzung von ökologisch relevanten Transgenen (z. B. Krankheitsresistenzgene).

Die gebildeten Toxine sowie die angewendeten Induzier-Chemikalien müssen für jede GURT-Anwendung einzeln geprüft werden, um gesundheitliche Schäden am Menschen und Verschiebungen im Ökosystem zu vermeiden.

Der vertikale Transfer von „Terminator“-Genkonstrukten auf verwandte Wildarten oder Pflanzen von Nachbarn kann ernsthafte ökologische und wirtschaftliche Probleme mit sich bringen. Besonders hoch ist die Wahrscheinlichkeit der Übertragung der GURT-Gen-Konstrukte auf Wildarten bei Fischen. Das Abschätzen von Wahrscheinlichkeiten für eine Ausbreitung aktiver „Terminator“-Gene bei Pflanzen bedarf jedoch noch weiterer Untersuchungen. Das gleiche gilt für die Übertragung dieser Gene durch horizontalen Gentransfer.

Durch die unterbundene Wiederverwendung von Samen können GURT-Pflanzen nicht zur Züchtung von besseren lokalen Pflanzensorten verwendet werden. Außerdem lassen es die hohen Entwicklungskosten solcher Pflanzen wahrscheinlich erscheinen, dass nur wenige verschiedene Pflanzensorten überhaupt angeboten und angebaut werden. Dies kann sich gravierend auf die ohnehin schon gefährdete Agro-Biodiversität auswirken.

### *3.2. Abschätzung von sozioökonomischen Risiken*

Vor dem Hintergrund, dass 15-20 % der weltweiten Nahrungsmittelherstellung auf der Wiederverwendung von Samen beruht, liegt in der Anwendung von GURT-Pflanzen, besonders in Entwicklungsländern, eine hohe Verantwortung. Fehler im GURT-Mechanismus, die Ausbreitung von „Terminator“-Genen auf Nachbarn und auch mutwilliges Vertauschen von normalem mit keimunfähigem Saatgut können Kleinbauern in den Ruin treiben. Traditioneller Tausch geernteten Saatguts und Züchtung besser angepasster Sorten dürften verdrängt werden. Von existentieller und eventuell auch politischer Bedeutung kann die Abhängigkeit der Bauern kleiner Regionen oder sogar ganzer Staaten von den jeweiligen Saatgutherstellern werden. Saatgut oder Induzier-Chemikalien können dadurch zum Druckmittel bei politischen Auseinandersetzungen werden. GURTs könnten auch zur Herstellung von biologischen Waffen herangezogen werden.

#### *4. Schlussfolgerungen*

Aus der Risikoanalyse wurde deutlich, dass GURTs, begründet durch ihren komplexen Funktionsmechanismus, eine Vielzahl von Fehlerquellen bergen. Die daraus folgenden ökologischen und gesundheitlichen Risiken sind teilweise nur schwer abschätzbar. Außerdem können Veränderungen in der landwirtschaftlichen Praxis weitreichende Implikationen für die Biodiversität und die Sozioökonomie, vor allem in Entwicklungsländern, mit sich führen. Es sollte unbedingt weitere intensive Forschung durchgeführt werden, um diese Risiken zu minimieren und genau abstecken zu können. Erst dann ist eine exakte Nutzen-Risiko-Abschätzung dieser Techniken möglich. Wird deutlich, dass der Nutzen für das Allgemeinwohl die Risiken dieser Techniken bei weitem übertrifft, so sollten GURTs nur unter strengem Monitoring und nach ausführlicher Aufklärung der Bauern angewendet werden. Wo diese Bedingungen nicht eingehalten werden können, sollte ein Verkauf von V-GURTs und Negative-T-GURTs nicht stattfinden dürfen.

## Summary

### *1. Introduction*

In the year 1998 a large agropolitical organization made the public aware of the so-called terminator technique patent. This has caused worldwide discussions by environmentalists, scientists and representatives of the industry about ecological, health-related and ethical questions, which are brought up by this and similar patents.

The techniques which are known by the name “gene usage restriction technologies” (GURTs) aim to protect the intellectual property rights to genetically modified plants or animals on a biological level. With these techniques plants can be produced whose seeds contain a genetically introduced mechanism which prevents germination or only permits germination when a certain producer-owned chemical is applied. There is a similar protection of plants that only express quality-enhancing, transgenic traits (so-called added values) in the presence of a certain purchasable chemical or plants that are less resistant to diseases or simply not able to survive without the chemical.

Apart from the usage as a biological patent protection GURTs can also be used as protection against outcrossing of transgenic DNA (“gene containment”). The application of GURTs is not only restricted to plants. Suitably modified insects could for example be used for pest control. Even the reproduction of farm animals could be controlled.

Currently at least 60 patents are existing which deal with the control of gene functions. The low technological standard of the current technology as well as the immense protest of NGOs has so far prevented the commercial application of GURTs. But in five to ten years GURTs may be technically so refined that they can be commercialised.

This study aims to present the risks that GURTs may pose to environment, health and society and is based on a thorough research of the available literature. The studied literature encompasses reports by official institutions (FAO, UNEP), studies of environmental organisations, independent scientists and views of the industry. As introduction the most important GUR-techniques are presented.

### *2. Functional mechanism of GURTs*

GURTs may be divided into two groups:

**Variety-level-GURTs (V-GURTs)** control the reproduction of an organism and can be applied to plants, insects, farm animals and also to fishes. With the help of these techniques, it is also possible to prevent the reproduction of asexually reproducing plants. V-GURTs can positively or negatively regulate toxin genes or so-called disrupter genes through externally inducible promoters or recombinase systems. The toxin or disrupter gene which is regulated by the respective mechanism prevents the germination of the seed.

**Trait-specific GURTs (T-GURTs)** affect the expression of single traits of an organism. These traits can be quality-enhancing (positive-T-GURTs) or fitness-decreasing (negative T-GURTs). Depending on the method used, the activated plant

will either be improved in quality or just able to survive. The controllable traits (desired or undesired) can be switched on or off by three possible mechanisms: either through inducible promoters, induced gene silencing or through excision of the target gene with the help of a recombinase.

### *3. Risk assessment of GURTs*

#### *3.1 Assessment of ecological and health-related risks*

Inducer controlled gene expression, which forms the basis for most GURTs, relies on a relatively complex mechanism. For the correct functioning of this mechanism three essential preconditions must be fulfilled:

- The target genes have to be inserted into the organism in the exact configurations and have to remain stable in this configuration
- The target genes have to be precisely regulated by the organism
- The response of the system to an external stimulation must be precise

GURTs cannot always fulfil these preconditions with certainty. On the one hand this is due to the incomplete understanding of the regulation of gene expression in plants and of the exact effects of genetic modifications (e.g. pleiotropic, position or silencing effects). On the other hand the components of the GURT mechanisms do not always work reliably (e.g. the recombinase system), so that a failure of the mechanism may also lead to the loss of the desired effect, such as high yields and prevention of outcrossing of ecologically relevant genes (e.g. genes that provide resistance against diseases).

The produced toxins as well as the employed inducer chemicals must be individually tested for each GURT application to prevent damages to human health and negative changes in the ecosystem.

The vertical transfer of “terminator” gene constructs to related wild species or crops of neighbouring fields may cause serious ecological and economical problems. For animals the probability of vertical gene transfer is especially high in fishes. However, to assess the probability of dissemination of “terminator” genes in plants further investigations are necessary. The same applies to the horizontal transfer of these genes.

By preventing the re-sowing of seeds, GURT crops cannot be used for the breeding of improved local crop species. In addition, the high development costs of such plants make it probable that only a few different plant species will be developed and put onto the market. This may result in serious consequences to the already threatened agrobiodiversity.

#### *3.2 Assessment of socio-economic risks*

In view of 15 to 20 percent of the worldwide food production being based on the re-usage of seeds, the application of GURT plants, especially in developing countries, is connected with a high responsibility. Failures in the GURT mechanism, the dissemination of “terminator” genes to neighbouring fields or the deliberate interchange

of normal seeds and seeds unable to germinate could lead to the ruin of small-scale farmers. Traditional exchange of seeds and breeding of new, better adapted varieties will be replaced. The dependence of farmers in small regions or even entire states on the respective seed producer could be of existential or even political importance. Seeds and inducer chemicals could therefore become a means of exerting pressure. GURT may also be used for the production of biological weapons.

### *Conclusions*

The risk analysis made clear that the complex mechanism of GURTs potentially contains many sources of errors. The resulting ecological and health risks are difficult to assess. Agricultural changes may have far reaching implications for the biodiversity and the socioeconomy, especially in developing countries. It is absolutely essential to further investigate this matter to minimize risks and be able to define them. Only then an exact risk-benefit assessment of these techniques is possible. Even if it becomes clear that the benefit for the public outweighs the risks of these techniques by far, GURTs should only be utilized under strict monitoring and after extensive instruction of the farmers. Where these conditions cannot be guaranteed, the sale of V-GURTs and negative T-GURTs should not be allowed.