

..... *Im Fokus*

Nukleinsäure im Pflanzenschutz?

.....

Sogenannte RNAi-Sprays gelten Forschenden weltweit als risikoärmere und nachhaltigere Alternative zu konventionellen Pestiziden. Da die dafür verwendete Ribonukleinsäure (RNA) und der Wirkmechanismus, die RNA-Interferenz (RNAi), in der Natur vorkommen, könnten sie sich auch für den Pflanzenschutz im Ökolandbau eignen.

Höchste Zeit also für die Frage: **Sind RNAi-Sprays biokompatibel?**

Die RNA ist eine Substanz, die in allen Lebewesen vorkommt. Sie ist, ähnlich wie das Erbgut, die DNA (Desoxyribonukleinsäure), aus vier organischen Basen aufgebaut. Im Gegensatz zur DNA besteht RNA jedoch nicht aus zwei miteinander verwundenen Strängen, sondern üblicherweise nur aus einem einzigen Strang. Allerdings bildet bei vielen Viren die RNA selbst das Erbgut – und kommt zweisträngig vor (dsRNA). Ebenso können in pflanzlichen und tierischen Zellen dsRNA-Moleküle gebildet werden. Eine solche dsRNA lässt sich auch künstlich herstellen, und zwar mit der jeweils gewünschten Reihenfolgen der Basen. Gelangt eine solche künstliche dsRNA in die Zelle eines Schädlings, etwa eines Kartoffelkäfers, glaubt diese, ein Virus vor sich zu haben. Enzyme in der Zelle zerschneiden die dsRNA und nehmen diese Schnipsel als Vorlage, um alles abzubauen, was ebenso aufgebaut ist wie diese Schnipsel. Gleichen sie einem Gen des Käfers, so wird auch dieses zerstört – selbst wenn es lebenswichtig ist. RNA-Interferenz, kurz RNAi, nennt sich dieser Effekt, mit dem die RNA genutzt werden kann, um ein Gen stillzulegen. Mithilfe dieses Effekts lässt sich auch ein Insektizid herstellen. Dazu muss der Aufbau eines lebenswichtigen Gens des Zielinsekts bekannt sein. Eine entsprechend hergestellte dsRNA wird auf das Blatt der zu schützenden Pflanze aufgebracht. Sobald das Insekt das Blatt anknabbert oder daran saugt, nimmt es die dsRNA auf und stirbt daran. Vorausgesetzt allerdings, die RNA haftet längere Zeit an dem Blatt, bleibt dabei stabil und übersteht auch die Passage durch den Verdauungstrakt des Insekts.

Die meisten RNAi-Sprays existieren bisher erst in Forschungslaboren. Doch eines ist bereits auf dem Markt. Im Dezember 2023 hat die US-Umweltbehörde EPA den Wirkstoff Ledprona gegen den Kartoffelkäfer nach den US-Regularien für Biopestizide geprüft und für vorerst drei Jahre zugelassen. Sie schrieb damals, sie habe „eine gründliche Bewertung durchgeführt und festgestellt, dass kein Risiko für die menschliche Gesundheit und die Umwelt besteht“. Eine Ansicht, die nicht alle teilen.

Unabhängig von den in einem Zulassungsverfahren zu überprüfenden Risiken stellt sich die Frage, ob solche Sprays mit den Prinzipien und Regularien des ökologischen Landbaus vereinbar sind. Immerhin beruhen sie mit der RNA auf einer natürlichen Substanz und lassen sich spezifisch auf einen Schädling ausrichten. Ein klares Nein gibt es in den Fällen, in denen die dsRNA mithilfe gentechnisch veränderter Organismen (GVO) wie Hefen oder Bakterien hergestellt wird. Hier stünde die Gentechnikfreiheit des Ökolandbaus auf dem Spiel. Es ist jedoch auch möglich, dsRNA ohne GVO herzustellen. Da die Entwicklung in den nächsten Jahren rapide fortschreiten dürfte, sollte sich der Biosektor frühzeitig darüber verständigen, wie er es mit gentechnikfrei hergestellten RNAi-Sprays halten will. Sind sie biokompatibel? (If)

▷ Mehr Infos: Vogel, D. (2002): Neue „Bio“-Pestizide mit RNA-Sprays? Kritischer Agrarbericht, S. 305–308.

Abrufbar unter t1p.de/vogel2022

▷ Diskutieren Sie mit und schreiben Sie uns: redaktion@soel.de

RNA-basierte Pflanzenschutzmittel (PSM) weisen gegenüber konventionellen PSM zahlreiche Vorteile auf und sind potenziell umweltverträglicher. Um diese Vorteile nutzen zu können, braucht es ein auf diese Wirkstoffklasse zugeschnittenes Zulassungsverfahren.

Der wesentliche Vorteil RNA-basierter PSM liegt im sequenzbasierten Wirkmechanismus: hohe Spezifität und damit Selektivität. Das Risiko der Beeinträchtigung von Nichtzielorganismen wird durch sorgfältige Sequenzauswahl und in silico Off-Target-Vorhersagen minimiert. Die derzeitigen Vorhersagewerkzeuge müssen jedoch weiterentwickelt werden, um Off-Target-Effekte zuverlässig ausschließen zu können. Biologische Tests ergänzen diese Analysen, um ein präzises und sicheres Wirkstoffdesign zu gewährleisten.

Zusätzliche Methoden zur geeigneten Wirkstoffformulierung sollen den Einsatz von RNA-basierten Wirkstoffen zur Bekämpfung eines breiten Spektrums von Pflanzenkrankheiten ermöglichen. Die verbesserte Aufnahme, Stabilisierung und der systemische Transport der RNA-Wirkstoffe stehen dabei im Fokus der Entwicklung und dürfen kein zusätzliches Risiko darstellen. Hier gibt es einige vielversprechende Entwicklungen. Beispielsweise schützen Alginatkapseln oder Chitosan-Mikrogele (beides keine nanobasierten Verfahren) die RNA vor schädlichen Umweltbedingungen und enthalten Lockstoffe oder Freisetzungsmechanismen, die spezifisch auf den Schadorganismus wirken, während sie für Nichtzielorganismen uninteressant bleiben. Dadurch wird die Selektivität der RNA-Wirkstoffe weiter erhöht.

Schnell anpassungsfähig und potenziell umweltverträglich

Ein weiterer Vorteil von RNA-basierten PSM ist ihre schnelle Anpassungsfähigkeit: RNA-Sequenzen können schnell an neu auftretende Schaderreger angepasst werden. Dank neuer Produktionsverfahren können diese Wirkstoffe auch in großen Mengen rückstandsfrei hergestellt werden, ohne höhere Kos-

Im Fokus:
Sind RNAi-Sprays
biokompatibel?

RNAi-Sprays haben viele Vorteile



Prof. Dr. Aline Koch

Lehrstuhl für Zellbiologie und Pflanzenbiochemie, Universität Regensburg,
aline.koch@biologie.uni-regensburg.de

ten als herkömmliche PSM zu verursachen. Zudem werden unformulierte RNA-Moleküle in der Umwelt schnell abgebaut, was ihre Umweltverträglichkeit erhöht. Der Mensch nimmt RNA mit der Nahrung auf, und obwohl pflanzliche Nahrungsmittel RNAs enthalten, die im Menschen komplementäre Sequenzen aufweisen, zeigt dies, dass nicht jede vorhergesagte Sequenzübereinstimmung einen Effekt haben muss. Die Entwicklung von Resistenzen gegenüber RNA-basierten PSM ist bisher kaum beschrieben. Zudem ist umstritten, über welche Mechanismen sich auftretende Resistenzen evolvieren könnten. Target-seitige Resistenzen gelten als eher unwahrscheinlich oder könnten durch Anpassung des Sequenzwirkstoffs schnell umgangen werden. Mechanismen, die die Aufnahme oder Funktionalität von RNAs betreffen, wären möglich, aber solche Anpassungen könnten für den Erreger schwerwiegend sein und würden nicht zu seiner „Rettung“ beitragen. Dennoch wird an Strategien zur Resistenzvermeidung geforscht, etwa durch die Untersuchung spezifischer RNA-Moleküle und Wirkstoffkombinationen.

Zulassungsverfahren anpassen

Ein wichtiger Schritt für eine breite Anwendung unter realen Anbaubedingungen ist die Klärung von Zulassungsfragen. Derzeit gelten für RNAi-Wirk-

stoffe die gleichen Verfahren wie für chemische PSM, was in vielerlei Hinsicht unbefriedigend ist. Wissenschaft und Industrie plädieren daher für ein verkürztes Zulassungsverfahren, um die Entwicklung und den Einsatz von RNAi-Wirkstoffen zu beschleunigen und auch für kleinere Unternehmen attraktiv zu machen. Voraussetzung dafür ist allerdings ein an die neue Wirkstoffklasse und den Wissensstand angepasstes Zulassungsverfahren, das erst noch entwickelt werden muss. Aus wissenschaftlicher Sicht ist es schwierig, diese neue Wirkstoffklasse in die bestehende Klassifikation einzuordnen, da keine der existierenden Definitionen, die sich längst am aktuellen Wissensstand ausrichten sollten, vollständig passt. □

Mit RNAi-Sprays gelangt eine künstlich veränderte dsRNA in die Natur, deren Umwelt- und Gesundheitsauswirkungen nicht ausreichend bekannt sind und deren Risikopotenzial somit noch gar nicht abgeschätzt werden kann. Ähnlich wie bei der neuen Gentechnik reicht es nicht aus, mit Versprechen wie Natürlichkeit und Zielgenauigkeit Wissenslücken zu überdecken.

Mit natürlichen Botenstoffen auf Basis von dsRNA (doppelsträngiger Ribonukleinsäure) und einer ausgelösten Interferenz sollen lebenswichtige Gene in Schadorganismen ausgeschaltet werden. Sogenannte RNAi-Sprays könnten breitflächig zur Anwendung kommen, womöglich auch im Ökolandbau, wenn sich eindeutig klären lässt, dass diese keine Gentechnik enthalten oder mithilfe von Gentechnik hergestellt wurden. Doch reicht die Gentechnikfreiheit allein, um die Mittel für den Ökolandbau zuzulassen? Und warum ist überhaupt Skepsis angebracht – RNA kommt in der Natur vor, Interferenz ebenfalls, und auch andere zugelassene Ökopflanzenschutzmittel sind nicht ganz harmlos, einige wenige sogar in der Lage, Zielorganismen zu töten?

Das mag stimmen, allerdings folgt die Zulassung von Ökopflanzenschutzmitteln einer anderen Logik: Sie dürfen zugelassen werden, wenn ihre Wirkstoffe selber in der Natur vorkommen oder mit denen in der Natur vorkommenden identisch sind. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass man Ökosysteme weniger belastet, wenn man sie mit bekann-

ten Stoffen konfrontiert als mit im Labor designten, der Natur bisher unbekanntem Stoffen. Selbstverständlich gilt dabei, dass jede Substanz ab einer bestimmten Konzentration toxisch wirken kann. Man ist also durch die Verwendung von Naturstoffen alleine nicht auf der sicheren Seite, Ökosysteme keinen Schaden zuzufügen. Aber das Risiko durch naturstofflichen Pflanzenschutz ist doch deutlich geringer (Burtscher-Schaden et al., 2022).

Verändert man einen RNA-Strang geringfügig mit einer lebenswichtigen Gensequenz eines Zielorganismus und imitiert anschließend durch Aussprühen dieser RNA einen Virusbefall, sodass der Zielorganismus im Glauben, das Virus zu zerstören, sich selbst zerstört, führt man im obengenannten Sinne keine



Synthetische RNA ist kein Naturstoff



Jörg Hütter

Teamleitung Richtlinien und
Qualitätsentwicklung beim Demeter e. V.,
joerg.huetter@demeter.de

Substanz in die Natur ein, die in dieser Zusammensetzung schon natürlich vorkommt, obwohl natürlich vorkommende Ausgangsmaterialien verwendet wurden. Diese Art von Pflanzenschutz ist daher nicht biokompatibel, mehr noch: Es ist Skepsis angebracht, ob solche Mittel in ihrer Umweltauswirkung wirklich so harmlos sind.

Welche Effekte hat dsRNA, wenn sie großflächig auf Felder gesprüht wird, auf Nichtzielorganismen? Welche Wechselwirkungen zu anderen Organismen werden ausgelöst durch einen Botenstoff, der so nicht in die Natur gelangen würde? Ist der Effekt wirklich so gezielt und steuerbar, wie von der Industrie behauptet? Hier tun sich noch große Wissenslücken auf. Zumindest scheint es auf epigenetischer Ebene Wechselwirkungen zu geben, die zu unbeabsichtigten Änderungen im fremden Erbgut führen können (Dalakouras und Papadopoulou, 2020). Fest steht zudem, dass dsRNA nicht so schnell zerfällt wie ursprünglich angenommen, zumal die Pflanzenschutzmittelfirmen daran arbeiten, den Botenstoff künstlich noch stabiler zu machen, denn dann erhöht sich seine Wirksamkeit.

Solche Pflanzenschutzmittel müssen einer umfangreichen Risikoprüfung unterzogen werden, wie es das Vorsorgeprinzip in der EU verlangt, und entsprechend gesetzlich reguliert werden. Ohnehin verfolgt der ökologische Anbau einen Systemansatz, bei dem naturstoffliche Pflanzenschutzmittel nur ein Baustein sind und entscheidende Maßnahmen zur Gesunderhaltung von

Nutzpflanzen schon mit vorherigen Schritten beginnen: Züchtung, Standortwahl, Sortenwahl, Nährstoffversorgung, Pflegemaßnahmen und angepasste Kulturführung. □

Literatur

- » Burtscher-Schaden, H., T. Durstberger, J. G. Zaller (2022): *Toxicological comparison of pesticide active substances approved for conventional vs. organic agriculture in Europe*. *Toxics*, Dec 2, 10 (12), 753
- » Dalakouras, A., K. K. Papadopoulou (2020): *Epigenetic modifications: An unexplored facet of exogenous RNA application in plants*. *Plants* 9 (6), 673