

Neue »Bio«-Pestizide mit RNA-Sprays?

Konzerne arbeiten an einem neuen Pestizidtyp aus RNA – ein Blick auf die Entwicklung

von Benno Vogel

Chemisch-synthetische Pestizide sind ein Auslaufmodell. Sie belasten Gesundheit und Umwelt, werden von der Bevölkerung weitgehend abgelehnt und geraten auch politisch unter Druck. Daher entwickeln Konzerne wie Bayer und Syngenta einen neuen Typ von Pestiziden, der den Pflanzenschutz »naturverträglich« und – so die Vision – chemisch-synthetische Mittel überflüssig machen soll. Der neue Typ besteht aus doppelsträngiger Ribonukleinsäure, kurz dsRNA, und somit aus einer Substanz, die sich gezielt auf eine einzelne Art von Schädling oder Krankheitserreger zuschneiden lassen soll. Da dsRNA in der Natur vorkommt und spezifisch wirken könnte, präsentieren die Konzerne den neuen Typen als präzises, risikoarmes Mittel für den biologischen Pflanzenschutz. Doch sind dsRNA-Pestizide wirklich so natürlich und risikoarm? Der Beitrag wirft einen Blick auf die Entwicklungen und zeigt, dass Skepsis angebracht ist – und zwar nicht nur, weil auch Gentechnik mit im Spiel ist.

»Faszinierend«, »bahnbrechend«, »revolutionär« – glaubt man den Worten von Forschenden, bricht im Pflanzenschutz eine neue Ära an. Auslöser ist ein neuartiger Wirkstoff, der nicht nur eine naturverträgliche Bekämpfung von Schädlingen und Krankheitserregern ermöglichen soll, sondern – so die Vision – der einst chemisch-synthetische Pestizide ersetzen könnte. Der Name des Wirkstoffs ist doppelsträngige Ribonukleinsäure oder kurz dsRNA. Was sie besonders macht, ist ihre Janusköpfigkeit: Auf der einen Seite ist sie natürlichen Ursprungs und eigentlich ungiftig – sie kommt in allen Lebewesen vor und wir nehmen sie täglich mit unserer Nahrung auf. Auf der anderen Seite aber können Forschende sie in eine tödliche Substanz verwandeln.

Wie das Umwandeln funktioniert, zeigt etwa GreenLight Biosciences. Die US-Firma ist die Herstellerin von Ledprona – einem Insektizid gegen den Kartoffelkäfer, das 2022 als weltweit erstes dsRNA-Pestizid in den USA auf den Markt kommen soll. Für die Entwicklung des neuen Präparats suchten Forschende der Firma zuerst ein Protein, das der Kartoffelkäfer zum Überleben braucht. Dann identifizierten sie im Erbgut des Schädlings das Gen, das für die Bildung des Proteins aktiv sein muss. Schließlich stellten sie dsRNA mit der Sequenz dieses Gens her. Sprühen sie diese dsRNA nun auf Kartoffelblätter,

nimmt der Käfer die dsRNA beim Fressen auf und der Wirkstoff gelangt in seine Zellen. Dort löst die dsRNA einen Prozess namens RNA-Interferenz aus, der das korrespondierende Gen stilllegt. Die Folge: Das lebensnotwendige Protein fehlt, der Käfer stirbt.

Sinkende Kosten und steigende Interessen

Die Idee, dsRNA für den Pflanzenschutz zu nutzen, gibt es seit Mitte der 2000er-Jahre. Bis vor Kurzem noch schien sie aber kaum realisierbar; viel zu teuer war die Herstellung der Moleküle. Doch dank neuer Verfahren ist RNA jetzt billig geworden: Kostete die Herstellung von einem Gramm dsRNA vor zehn Jahren noch 12.000 Euro, ist die gleiche Menge heute für weniger als 50 Cent produzierbar. Die Folge ist nicht nur ein Schub in der Forschung – in der Online-datenbank *ScienceDirect* etwa hat sich die Zahl der jährlichen Veröffentlichungen zu dsRNA-Pestiziden seit 2010 verachtfacht –, sondern auch ein gesteigertes kommerzielles Interesse. Neben GreenLight Biosciences arbeitet bereits rund ein Dutzend weiterer Firmen an den neuartigen Pestiziden – darunter auch die Großen: Bayer, Syngenta und Co (Tab. 1).

Den Konzernen kommt der neue Pestizidtyp gut zupass, brauchen sie doch zunehmend eine Alternative zu ihren bisherigen chemisch-synthetischen

Tab. 1: Firmen, die dsRNA-Pestizide gegen Pflanzenschädlinge und -krankheitserreger entwickeln

Firma	Land	Schädlinge und Krankheitserreger
AgroSpheres	USA	Blütenthripse, Herbst-Heerwurm, Kohlmotte, Botrytis
BASF	Deutschland	Fusarium
Bayer	Deutschland	Grüne Reiswanze, Gemeine Spinnmilbe, Kartoffelkäfer, Kohlerdfloh
Corteva	USA	Kohlhernie
Greenlight Biosciences	USA	Gemeine Spinnmilbe, Herbst-Heerwurm, Kartoffelkäfer, Kohlmotte, Botrytis, Fusarium, Mehltau
Lotan	Brasilien	Weißer Fliege
NanoSUR	USA	Kohlmotte
Nufarm	Australien	Weißer Fliege, Bohnenmosaikvirus
RLP AgroScience	Deutschland	Kirschessigfliege
RNAissance	USA	Kohlmotte, Herbst-Heerwurm
Syngenta	Schweiz	Kartoffelkäfer, Maiswurzelbohrer, Stinkkäfer
Trillium Ag	USA	Herbst-Heerwurm, Maiswurzelbohrer, Stinkkäfer

Pestiziden. Denn die stehen als Mitverantwortliche der Biodiversitätskrise stark unter Beschuss. So hat jüngst eine Million Menschen die Europäische Bürgerinitiative »Bienen und Bauern retten« unterschrieben, die chemisch-synthetische Pestizide bis 2035 verbieten will. Und die EU-Kommission hat im Rahmen ihrer Strategie »Vom Hof auf den Tisch« (*farm to fork*) das Ziel beschlossen, den Einsatz chemischer Pestizide in der Landwirtschaft bis 2030 zu halbieren und die Verwendung gefährlicherer Pestizide um 50 Prozent zu reduzieren. Um die dsRNA-Sprays als Alternative zu präsentieren, haben die Konzerne denn auch eine klare Botschaft parat: Da dsRNA eine natürliche Substanz ist und sich spezifisch auf Gene einer Schädlingsart zuschneiden lässt, sei sie ein präzises und risikoarmes Mittel für den biologischen Pflanzenschutz.

Unsicherheiten und Wissenslücken

Doch sind die von den Konzernen als »Biologika« und »Biopestizide« ausgelobten RNA-Mittel wirklich so natürlich und risikoarm? Ein näherer Blick auf die Technik weckt nicht nur Zweifel, sondern offenbart auch Unsicherheiten und Wissenslücken, die bei der Bewertung der dsRNA-Sprays bestehen.

Einer der Aspekte, der in der Botschaft der Industrie unerwähnt bleibt, ist, dass die »natürliche« dsRNA aus unnatürlicher Quelle stammt. Denn die Produktion des neuen Wirkstoffs erfolgt in Fermentern und zwar entweder mit gentechnisch veränderten (gv) Bakterien oder – dank den neusten Fortschritten in

der Synthetischen Biologie – zellfrei mit Substanzen, die aus dem Zellsaft von gv-Bakterien gewonnen sind. Das Szenario, das aus der Herstellungsweise entsteht: gv-Bakterien und ihre DNA könnten als Rückstände in den Sprühmitteln mit auf die Felder und in die Umwelt kommen.

Wissenslücken gibt es, was Off-target-Effekte – also die Wirkungen auf unbescholtene Insektenarten – betrifft. So ist etwa kaum bekannt, wie sich versprühte dsRNA im Nahrungsnetz verbreiten und welche Insektenarten exponiert sein könnten.¹ Unklar ist derzeit auch, wie lange dsRNA in der Umwelt verbleibt. Bis vor Kurzem lagen hierzu nur Daten der Industrie vor, die auf einen schnellen Abbau hinweisen. Doch jüngst haben unabhängige Forschende gezeigt, dass dsRNA länger als ange-

nommen überleben dürfte² und die Annahme hinterfragt werden muss, dsRNA sei ein instabiles Molekül.³

Auch die These, dass dsRNA-Sprays für den Menschen ungefährlich seien, weil die Moleküle nach Verzehr rasch zerfallen und nicht in die Blutbahn gelangen, ist zu überprüfen. Neuere Daten weisen nämlich darauf hin, dass dsRNA, die wir mit unserer Nahrung aufnehmen, nicht nur das Blut erreichen, sondern auch die Aktivität unserer Gene beeinflussen kann.⁴

Nanoverpackungen verstärken Risiken

Firmen arbeiten daran, dsRNA wirksamer zu machen. Die Strategien, die sie dabei verfolgen, dürften nicht nur das Risikoprofil der dsRNA-Sprays beeinflussen, sondern auch an ihrem Image als »natürliches Mittel« kratzen. Die US-Firmen NanoSUR und Trillium Ag z. B. entwickeln chemisch modifizierte dsRNA, die das Molekül vor dem Abbau durch Nukleasen schützen soll. Das steigert zwar die Wirkung der Sprays, doch im Gegenzug könnte die Modifikation auch die Giftigkeit der dsRNA für Mensch und Tier erhöhen.⁵ Eine weitere Strategie ist die Verpackung in Nanomaterialien. Bayer arbeitet mit *carbon dots*, Syngenta mit Nanopolymeren und Nufarm mit Bio-Clay genannte Tonmineralien. Letztere etwa können die Wirkdauer der Sprays von fünf auf 20 Tage verlängern. Eine Kehrseite der Nanoverpackung: Nicht nur Schädlinge und Krankheitserreger, sondern auch Nichtzielorganismen können der dsRNA länger ausgesetzt sein. Zudem könnten die Nanopartikel selbst

unerwünschte Wirkungen zeigen. Ob sie das tun? Forschende der China Agricultural University schrieben kürzlich: »Informationen über die Umweltrisiken von Nanopartikel-basierten RNA-Pestiziden sind kaum erhältlich.«⁶

Eine dritte Strategie verfolgt AgroSpheres. Die US-Firma will die dsRNA in Minizellen auf die Felder bringen – das sind aus gv-Bakterien gewonnene, vermehrungsunfähige und chromosomenfreie Zellen. Ob diese Minizellen in der EU als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) gelten, bleibt ebenso zu klären wie die Frage, ob nicht auch vermehrungsfähige gv-Bakterien mit auf die Felder gelangen könnten.

Epigenetische Veränderungen als Nebenwirkung

Bisher kaum erforscht ist, dass dsRNA in Zellen neben der RNA-Interferenz auch einen Prozess mit dem sperrigen Namen RNA-dirigierte DNA-Methylierung (siehe Kasten) auslösen kann. In mit dsRNA besprühten Organismen könnte dies unbeabsichtigt zu Änderungen des Epigenoms führen.⁷ Die Umweltorganisation Friends of the Earth International

spricht deshalb von einem »genetischen Experiment unter freiem Himmel« und fordert, die dsRNA-Sprays als eine Form der Gentechnik zu regulieren.⁸ Eine Forderung, die vor allem in der EU zu Diskussionen führen dürfte, hat die EU-Kommission doch kürzlich gesagt, dass Pflanzen mit absichtlich erzeugten epigenetischen Veränderungen unter das Gentechnikrecht fallen.⁹

Zu diskutieren dürfte auch sein, ob dsRNA als »natürliche« Substanz für den Biolandbau infrage kommt. Die Internationale Vereinigung der ökologischen Landbaubewegungen IFOAM hat sich hierzu noch keine Meinung gebildet.¹⁰ Nach Bio-Verordnung 2018/848 verboten wären die dsRNA-Präparate, die aus gv-Bakterien stammen. Ob das Verbot auch für unverpackte dsRNA aus zellfreier Produktion greift, ist unklar.

Unabhängige Prüfung und strenge Vorschriften

»Natürlich, spezifisch, risikoarm« – das Framing, mit dem die Industrie die Entwicklung der dsRNA-Pestizide begleitet, erinnert stark an ihre Botschaften zu

RNA-Welten

RNA ist wie DNA eine Nucleinsäure, die aus vier Basen zusammengesetzt ist. Sie unterscheidet sich von der DNA in zwei Bausteinen: Sie besteht aus dem Zucker Ribose statt Desoxyribose und enthält die Base Uracil anstelle von Thymin. Wie DNA ist RNA ein Schlüsselmolekül des Lebens: Sie transportiert und übersetzt die in Genen gespeicherten Informationen und reguliert auch die Aktivität von Genen.

RNA wird die Substanz unserer Zeit. Dass sie als Wirkstoff eingesetzt werden kann, ist seit den Covid-19-Impfstoffen überall bekannt. Bald dürften wir in vielen Bereichen RNA-Produkten begegnen. Möglich wird das, weil sich mit RNA drei natürliche Zellmechanismen auslösen lassen:

- **mRNA und Translation:** mRNA ist eine einzelsträngige Ribonucleinsäure, die die genetische Bauanleitung für ein Protein enthält. Wird sie in Zellen eingebracht, löst sie dort den Mechanismus der Translation aus: Die Zelle bildet das Protein, das auf der mRNA codiert ist. Erste Produkte mit mRNA sind die Covid-19-Impfstoffe. Impfstoffe gegen weitere Erreger sowie Therapeutika gegen Krankheiten wie Krebs oder Cystische Fibrose könnten folgen.
- **dsRNA und RNA-Interferenz:** Doppelsträngige RNA enthält Sequenzen, die sich auch in Genen befinden. Wird sie in Zellen eingebracht, löst sie dort den Mechanismus der RNA-Interferenz aus: Die Zelle legt das Gen still, das die gleiche Sequenz wie die dsRNA hat, und stoppt damit die

Bildung des entsprechenden Proteins. In der Humanmedizin sind bereits vier Medikamente mit dsRNA auf dem Markt. Weitere Bereiche mit dsRNA-Produkten in der Entwicklung sind: Landwirtschaft (Pestizide und *Traitsprays*), Tiermedizin (Mittel gegen Krankheitserreger), Naturschutz (Mittel gegen invasive Arten), Lebensmittel (*Functional Food*), Heimbereich (Biozide gegen Ungeziefer), öffentliche Gesundheit (Mittel gegen Stechmücken, die Krankheitserreger übertragen).

- **dsRNA und RNA-dirigierte DNA-Methylierung (RdDM):** dsRNA kann auch den Mechanismus der RdDM auslösen: Die Zelle fügt an dem Ort im Erbgut, der die gleiche Sequenz hat wie die dsRNA, eine Methylgruppe an. Diese chemische Modifikation der DNA ist vererbbar. Sie bedeutet eine Änderung des Epigenoms und kann Gene stilllegen oder aktivieren. Ein Anwendungsbereich ist die Pflanzenzucht, wo mit dsRNA epigenetisch veränderte Pflanzen herstellbar sind.

RNA-Interferenz und Gentechnik: RNA-Interferenz lässt sich auch gentechnisch nutzen, indem Organismen durch den Einbau von Genen verändert werden, die für die Bildung von dsRNA codieren. In der Pflanzenzucht sind erste Produkte kommerzialisiert – zum Beispiel der in den USA erhältliche, nichtbräunende Arctic-Apfel von Third Security und der in mehreren Ländern zugelassene, gegen Wurzelbohrer resistente SmartStax Pro-Mais von Bayer.

CRISPR & Co. Doch wie die Genomeditierung sind auch dsRNA-Pestizide weder etwas naturgegebenes noch *per se* spezifisches und risikoarmes. Vielmehr geht es um Hightech, die fehleranfällig ist, um Risikowissen, das Lücken hat, und um Konzerne, die Gewinne mit dem Verkauf von Risikoprodukten machen.¹¹ Klar ist deshalb, dass nur mit einer eingehenden, unabhängigen Prüfung geklärt werden kann, ob ein dsRNA-Präparat tatsächlich sorgfältig hergestellt, spezifisch und risikoarm ist.

In der EU ist geplant, dsRNA-Sprays mit der Verordnung 1107/2009 und somit unter dem Pestizidrecht zu regulieren. Noch fehlen jedoch die Vorschriften, die an den neuen Pestizidtyp angepasst sind. Wie die Anpassungen gestaltet werden könnten, dazu dürfte die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) bald Empfehlungen machen. Sie arbeitet seit 2015 an Richtlinien für die Risikoprüfung. Angehört hat sie dabei auch Firmen wie Bayer und Syngenta. Die Zivilgesellschaft hingegen ist nicht involviert. Sie sollte jetzt – wie Friends of the Earth schreibt¹² – darauf drängen, dass strenge Vorschriften erlassen werden.

Während die Debatte zu dsRNA-Pestiziden langsam beginnt, bahnt sich eine weitere neue Ära an: Firmen wie Bayer und Trillium Ag arbeiten an »Traitsprays« und bereiten damit eine Landwirtschaft vor, die die Eigenschaften von Pflanzen nicht mehr mit Züchtung generiert, sondern diese während der Anbausaison je nach Bedarf mit dem Versprühen von dsRNA erzeugt.

Folgerungen & Forderungen

dsRNA-Pestizide haben das Potenzial, chemisch-synthetische Pestizide zu ersetzen, und könnten deshalb in Zukunft breit zur Anwendung kommen. Vor einer Markteinführung sollten EU-Kommission und Bundesregierung deshalb dafür sorgen, dass

- mit allen Betroffenen eine öffentliche Debatte darüber stattfindet, ob ein breiter Einsatz von dsRNA-Pestiziden wünschenswert ist und, falls ja, wie er gestaltet werden soll;
- die Wissenslücken hinsichtlich der Gesundheits- und Umweltwirkungen von dsRNA geschlossen werden;
- eine Regulierung und ein Zulassungsverfahren in Kraft sind, die sicherstellen, dass nur dann ein Umgang mit dsRNA-Pestiziden in der Umwelt erfolgen darf, wenn er sorgfältig, naturverträglich und enkeltauglich ist;
- das in der EU geltende Vorsorgeprinzip angewendet wird und Risiken möglichst ausgeschlossen sind.

Anmerkungen

- 1 J. Romeis and F. Widmer: Assessing the risks of topically applied dsRNA-based products to non-target arthropods. In: *Frontiers in Plant Science* 11/679 (2020). DOI: 10.3389/fpls.2020.00679.
- 2 K. Sodnikar et al.: Adsorption of double-stranded ribonucleic acids (dsRNA) to iron (oxyhydr-) oxide surfaces: Comparative analysis of model dsRNA molecules and deoxyribonucleic acids (DNA). In: *Environmental Science: Processes & Impacts* 23/4 (2021), pp. 605-620. DOI: 10.1039/d1em00010a.
- 3 K. Zhang et al.: Duplex structure of double-stranded RNA provides stability against hydrolysis relative to single-stranded RNA. In: *Environmental Science & Technology* 55/129 (2021), pp. 8045–8053. DOI: 10.1021/acs.est.1c01255.
- 4 L. del Pozo-Acebo et al.: Eating microRNAs: Pharmacological opportunities for cross?kingdom regulation and implications in host gene and gut microbiota modulation. In: *British Journal of Pharmacology* 178/11 (2021), pp. 2218-2245. DOI: 10.1111/bph.15421. – Q. Chen et al.: SIDT1-dependent absorption in the stomach mediates host uptake of dietary and orally administered microRNAs. In: *Cell Research* 31 (2021), pp. 247-258. DOI: 10.1038/s41422-020-0389-3.
- 5 S. Liu et al.: RNA-based technologies for insect control in plant production. In: *Biotechnology Advances* 39/107463 (2020). DOI: 10.1016/j.biotechadv.2019.107463.
- 6 S. Yan et al.: Nanoparticle?mediated double?stranded RNA delivery system: A promising approach for sustainable pest management. In: *Insect Science* 28 (2021), pp. 21-34. DOI: 10.1111/1744-7917.12822.
- 7 A. Dalakouras and K.K. Papadopoulou: Epigenetic modifications: An unexplored facet of exogenous RNA application in plants. In: *Plants* 9/673 (2020). DOI: 10.3390/plants9060673.
- 8 E. Sirinathsinghji et al.: Gene-silencing pesticides – Risks and concerns. Friends of the Earth U.S. 2020 (<https://foe.org/resources/gene-silencing-pesticides-risks-and-concerns/>).
- 9 European Commission: Study on the status of new genomic techniques under Union law and in light of the Court of Justice ruling in Case C-528/16. Brussels 2021 (https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_eu-study.pdf).
- 10 N. Holland-Essoh, Medienverantwortliche IFOAM (persönliche Kommunikation, 26. August 2021).
- 11 P. Clausing, L. Luig and J. Urhahn: Doppelstandards und Ackergifte von Bayer und BASF. Studie der Rosa-Luxemburg-Stiftung, des INKOTA-netzwerk und von PAN Germany. Berlin, Hamburg, Johannesburg 2020 (www.rosalux.de/publikation/id/44022).
- 12 Sirinathsinghji et al. (siehe Anm. 8).



Benno Vogel

Arbeitet als freischaffender Biologe in Winterthur und Berlin.

benno.vogel@posteo.de