Neue genomische Techniken – Regulierung und Anwendungen

Prof. Dr. Klaus-Dieter Jany

Wissenschaftskreis Genomik und Gentechnik e.V. (WGG)



Wer sind wir?

November 2000:

Gründung des WGG e.V. als eingetragener Verein





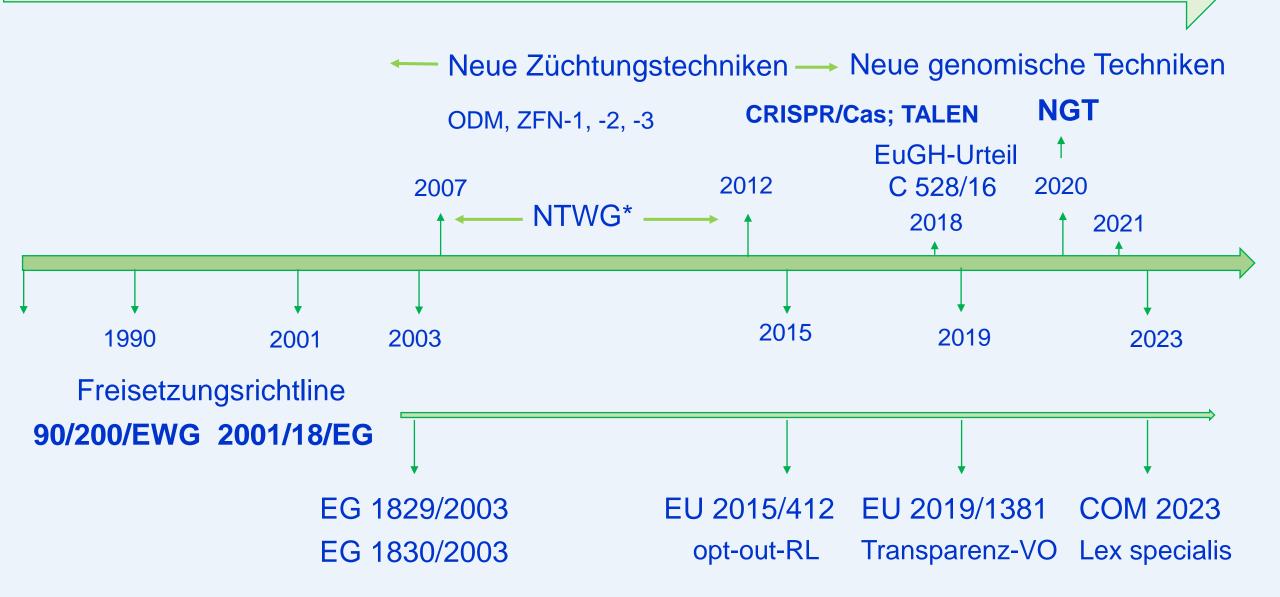
Sitz: Linkenheim-Hochstetten, Germany

- 1. Vorsitzender / Sprecher: Prof. Dr. K.D. Jany, Karlsruhe, Deutschland*
- 2. Vorsitzender Prof. Dr. K. Widhalm; Wien, Österreich*

* seit 2015



Pflanzenzüchtung – Nutzung der gesamten Palette an Verfahren



New Techniques Working Group (NTWG) (2007 – 2012)

Tab. 1: Zuordnung der Pflanzen und Erzeugnisse durch die NTWG-Gruppe			
	Zuordnung		
Verfahren			
ODM		Nicht-GVO	
ZFN-1		Nicht-GVO	
ZFN-2		Nicht-GVO	
ZFN-3	GVO		
Cis- und Intragenese	GVO		
Pfropfung*	GVO		Erzeugnisse Nicht-GVO
Agroinfiltration			
Agrobacterium vorhanden	GMM		RL 2009/41/EC
T-DNA vorhanden			RL 2009/41/EC
Nachkommen ohne stabile Integration ("sensu stricto")		Nicht-GVO	
Nachkommen aus "foral dip" mit stabiler Integration	GVO		
RdDM		Nicht-GVO	
Reverse Züchtung		Nicht-GVO	

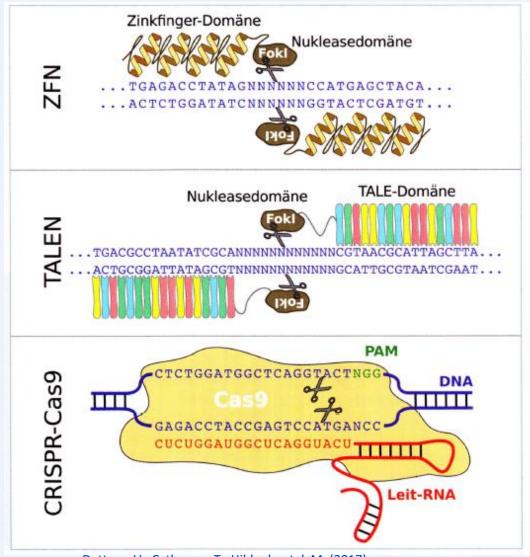
Abschlussbericht: 2012

ZKBS-Bericht: 2012





CRISPR-Cas und Co



Dettmer V., Cathomen T., Hildenbeutel, M. (2017) BIOspektrum 23, 155 ZFN und TALEN weisen jeweils eine DNA-bindende Region und Nukleaseaktivität auf.

"Erkennung und Schneiden"

CRISPR-Cas9-System

DNA-Bindung über eine Leit-RNA

"Erkennung und Schneiden"

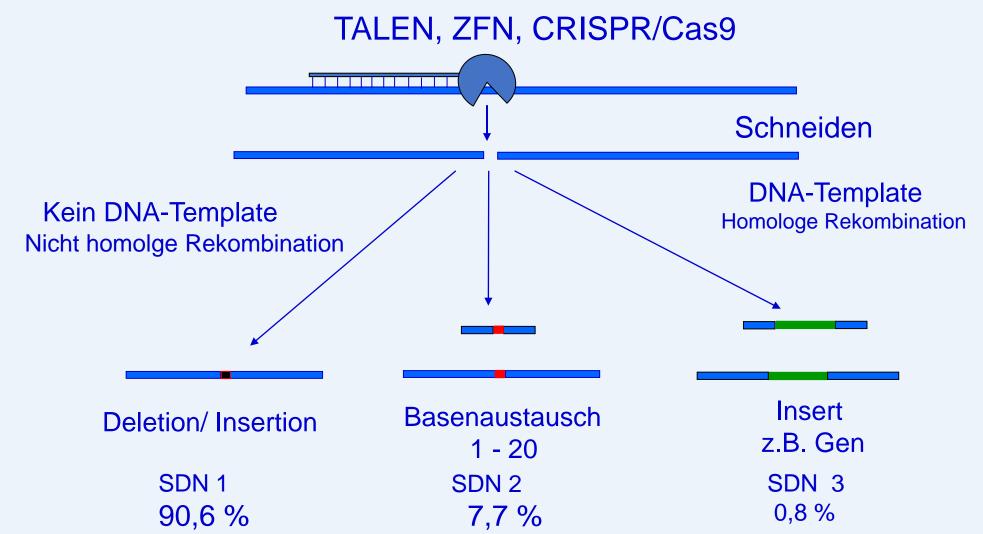


EuGH-Urteil: C-528/16, 25. Juli 2018

"Durch Mutagenese gewonnene Organismen sind genetisch veränderte Organismen (GVO) und unterliegen grundsätzlich den in der GVO-Richtlinie vorgesehenen Verpflichtungen"

"Von diesen Verpflichtungen ausgenommen sind aber die mit Mutagenese-Verfahren, die herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen verwendet wurden und seit langem als sicher gelten, gewonnenen Organismen, wobei es den Mitgliedstaaten freisteht, diese Organismen unter Beachtung des Unionsrechts den in der GVO-Richtlinie vorgesehenen oder anderen Verpflichtungen zu unterwerfen."

ODM Oligonucleotid dirigierte Mutagenese durch site-directed nucleases



biotech-gm-food Jany



EuGH-Urteil: C-528/16, 25. Juli 2018

"Durch Mutagenese gewonnene Organismen sind genetisch veränderte Organismen (GVO) und unterliegen grundsätzlich den in der GVO-Richtlinie vorgesehenen Verpflichtungen"

"Von diesen Verpflichtungen ausgenommen sind aber die mit Mutagenese-Verfahren, die herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen verwendet wurden und seit langem als sicher gelten, gewonnenen Organismen, wobei es den Mitgliedstaaten freisteht, diese Organismen unter Beachtung des Unionsrechts den in der GVO-Richtlinie vorgesehenen oder anderen Verpflichtungen zu unterwerfen."

Gentechnik gestern und heute

Der Begriff "Gentechnik" ist nicht gesetzlich definiert! aber:

Nach dem EuGH-Urteil (C528/16 *) führen alle durch Menschenhand erzeugte Veränderungen (Mutationen) im Erbgut von Organismen zu gentechnisch veränderten Organismen (GVO).

Sie sind gentechnisch verändert!

aber

Freisetzungsrichtlinie Anhang 1 A Teil 1

Richtlinie 2001/18/EG

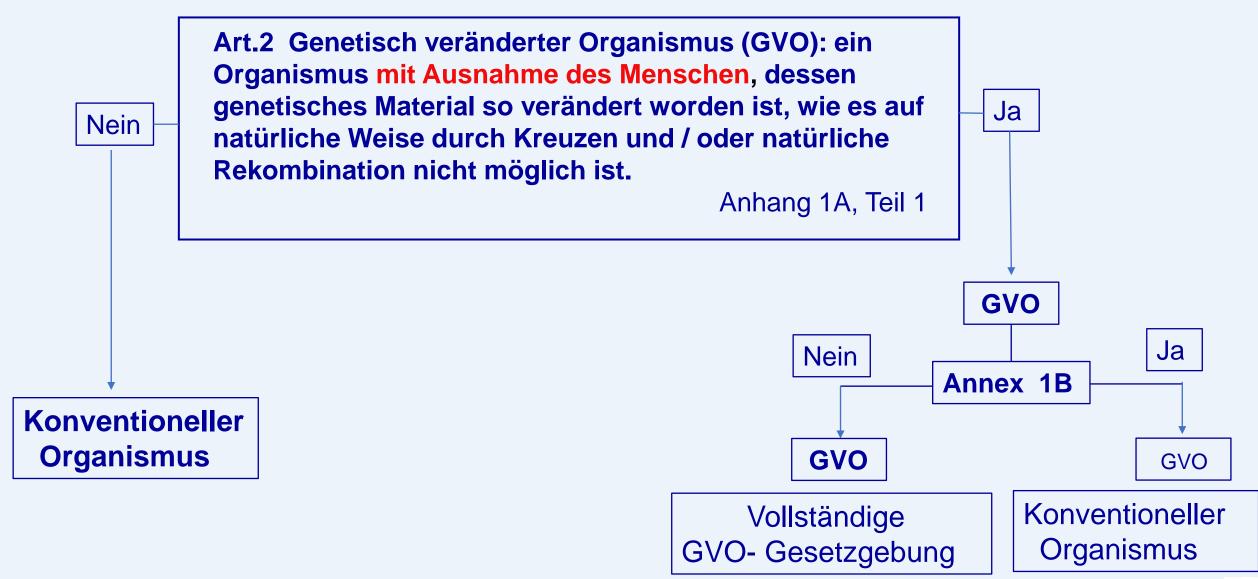
Anhang I B

Verfahren im Sinne von Artikel 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:

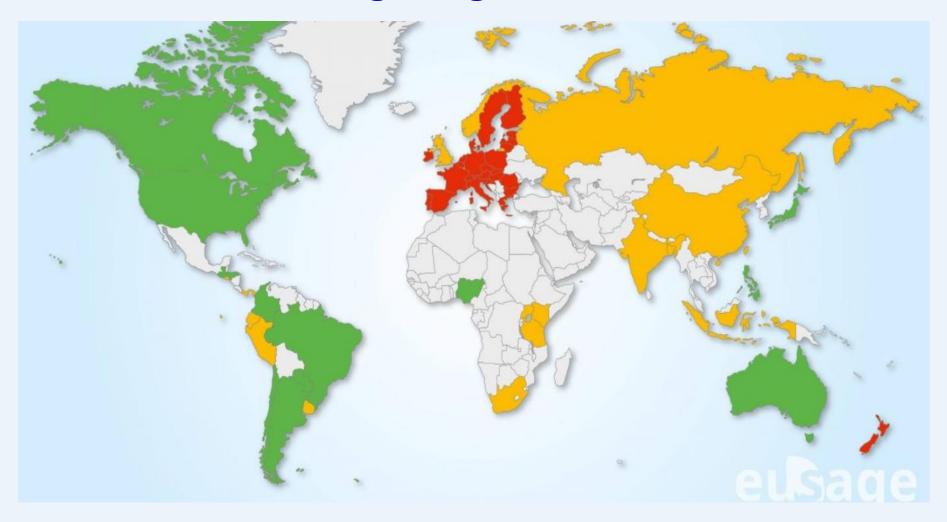
- 1. Mutagenese,
- 2. Zellfusion (einschließlich Protoplastenfusion) von Pflanzenzellen von Organismen, die mittels herkömmlicher Züchtungstechniken genetisches Material austauschen können.

Genetisch veränderter Organismus (GVO)

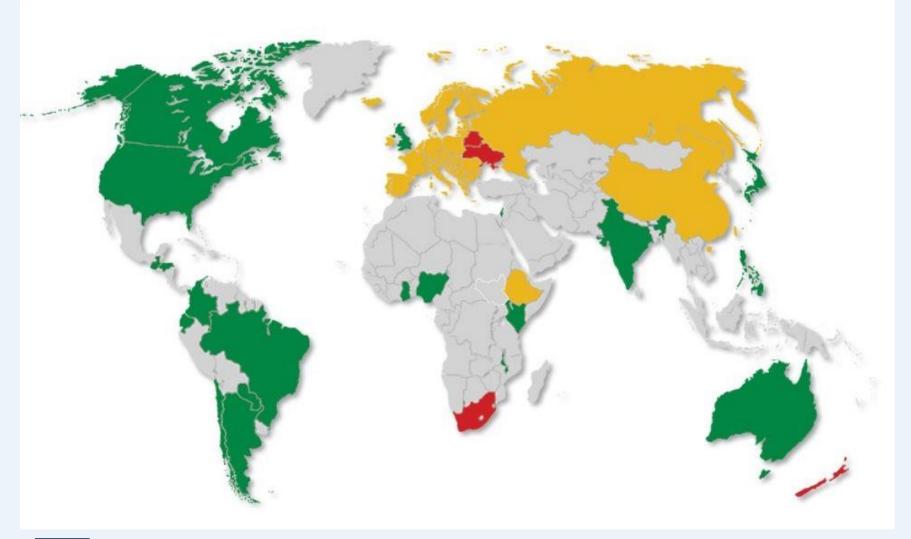




NGT – Regelungen weltweit



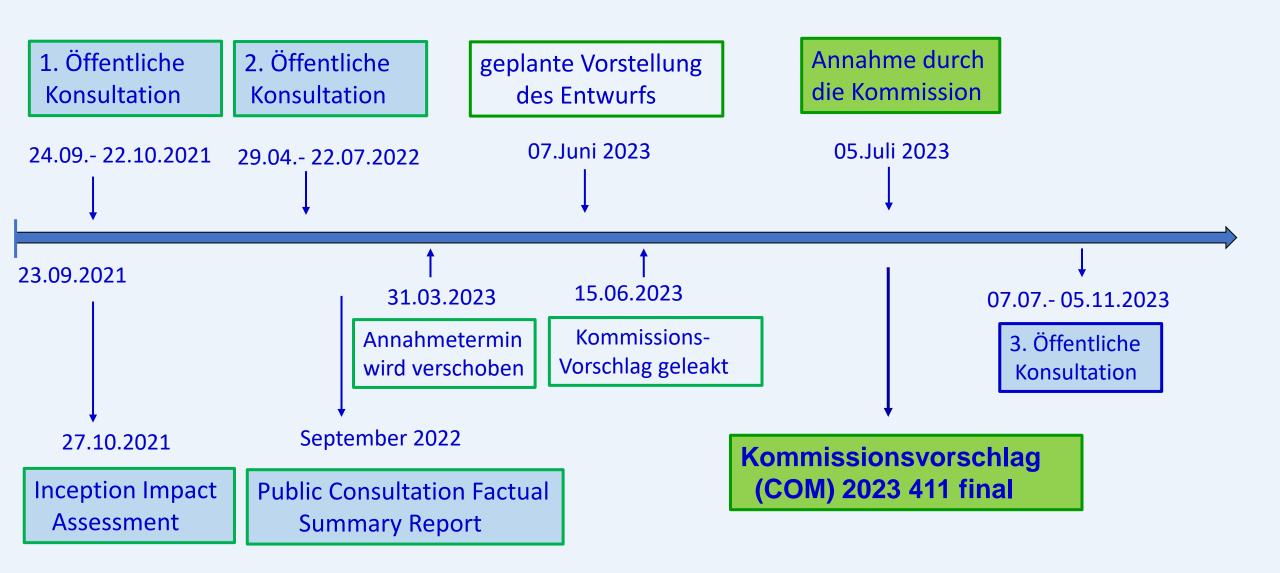
Dima Iona. & Inzé Dirk (2021), The role of scientists in policy making for more sustainable agriculture. Current Biology, 31, R219-220,



EU: seit 2023

- Länder in denen genomeditierte Pflanzen (SDN-1) wie konventionell neu gezüchtete reguliert werden
- Länder in denen über eine spezielle Regulierung von genomeditierte Pflanzen (SDN-1) diskutiert wird
- Länder in denen genomeditierte Pflanzen (SDN-1) wie GVO reguliert werden

Fahrplan für die Entwicklung von Rechtsvorschriften für gezielte Mutagenese und Cisgenese





Der Kommissionsvorschlag COM (2023) 411 final (2023/0226 (COD))

Vorschlag für eine VERORDNUNG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES über mit bestimmten neuen genomischen Techniken gewonnene Pflanzen und die aus ihnen gewonnenen Lebens- und Futtermittel sowie zur Änderung der Verordnung (EU) 2017/625

Anhänge

https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CONSIL:ST_11592_2023_INIT

https://eur-lex.europa.eu/legalcontent/DE/TXT/PDF/?uri=CONSIL:ST 11592 2023 ADD 1

EU-Kommission 05.07.2023





Der Vorschlag gliedert sich in vier große Bereiche und enthält zusätzlich drei Anhänge.

Kapitel I: Allgemeine Ausführungen

Es enthält den Geltungsbereich, die Begriffsdefinitionen (Art. 3) und die Voraussetzungen für das Freisetzen von NGT-Pflanzen zu anderen Zwecken als ihrem Vermarkten oder den in Verkehr bringen von daraus gewonnenen Erzeugnissen (Art. 4).

Kapitel II: Pflanzen der Kategorie 1 und Erzeugnisse aus Pflanzen der Kategorie 1 In der Vorlage werden diese Pflanzen als "category 1 NGT plants" bezeichnet.

Kapitel III: Pflanzen der Kategorie 2 und Erzeugnisse aus Pflanzen der Kategorie 2 Im Entwurf werden diese Pflanzen als "category 2 NGT plants" bezeichnet.

Kapitel IV enthält vorwiegend administrative Bestimmungen und Ausführungen.

Zwei Kategorien von gentechnisch veränderten Pflanzen werden eingeführt:

"category 1 NGT plants"

"category 2 NGT plants"

NGT-1-Pflanzen

NGT-2-Pflanzen

Begriffsdefinitionen:

NGT-Pflanze:

Eine genetisch veränderte Pflanze, die durch gezielte Mutagenese oder Cisgenese oder eine Kombination davon gewonnen wurde, unter der Voraussetzung, dass sie kein genetisches Material enthält, das von außerhalb des Genpools der Züchter stammt und während der Entwicklung der NGT-Pflanze vorübergehend eingefügt worden sein kann.

Genpool der Züchter:

Die gesamte genetische Information, die bei einer Art vorhanden ist und anderen taxonomischen Arten, mit denen sie gekreuzt werden kann, auch unter Verwendung fortgeschrittene Techniken wie Embryonenrettung, induzierte Polyploidie und Brückenkreuzungen.

Anmerkung

Genpool der Züchter:

Die Quellen der verfügbaren Gene werden als "Genpool der Art" bezeichnet. Bei einer bestimmten Art kann man zwischen primären, sekundären und tertiären Genpools unterscheiden.

Jeder primäre Genpool umfasst mehrere taxonomische Arten, die sich frei miteinander kreuzen können.

Der sekundäre Genpool umfasst Arten, die sich nur schwer mit einem Mitglied des primären Genpools kreuzen lassen, die aber zumindest einige fruchtbare Hybriden hervorbringen.

Der tertiäre Genpool umfasst die Arten, die mit einem Mitglied des primären Genpools entfernter verwandt sind, aber nur mit Hilfe fortgeschrittener Techniken wie Embryo-Rettung, induzierter Polyploidie und Brückenkreuzungen gekreuzt werden können.

Bei einer Art vergrößert sich der tertiäre Genpool ständig und wird dies auch in Zukunft tun.

Begriffsdefinitionen

NGT-1-Pflanzen erfüllen

- (a) die Kriterien der Gleichwertigkeit mit herkömmlichen Pflanzen gemäß Anhang I oder
- (b) sind Nachkommen der unter Buchstabe a) genannten NGT-Pflanze(n), einschließlich der Nachkommen, die durch Kreuzung solcher Pflanzen entstanden sind, unter der Voraussetzung, dass keine weiteren Änderungen vorgenommen werden, die dazu führen würden, dass sie der Richtlinie 2001/18/EG oder der Verordnung 1829/2003 unterliegen.

NGT-2-Pflanzen sind alle Pflanzen, die nicht die Kriterien für NGT-1-Pflanzen erfüllen.

Anmerkung: Für "Gentechnik" wurde keine Definition erstellt!

NGT-1-Pflanzen sind gentechnisch veränderte Organismen (GVO).

NGT-1-Pflanzen daraus gewonnene Lebens- und Futtermittel fallen nicht unter einschlägigen europäischen Gentechnikregelungen

Die Notwendigkeit einer gentechnikspezifischen

- Risikobewertung (Gesundheit und Umwelt)
- Kennzeichnung für Verbraucher
- Rückverfolgbarkeit entlang der Warenkette
- Überwachung (Koexistenzmaßnahmen) entfällt.

Anmerkung: Nachweisverfahren zur Überprüfung der Kennzeichnung oder Rückverfolgbarkeit müssen nicht aus gesetzlichen Gründen entwickelt werden

NTG-1-Pflanzen unterliegen allen pflanzenbaurechtlichen Regularien und die daraus gewonnenen Lebens- und Futtermittel müssen den Anforderungen aus der Basisverordnung (EG) 178/2002 entsprechen.

Sie können somit nicht völlig dereguliert vermarket werden.

Sie unterliegen noch einem Notifizierungsverfahren.

Vor der Freisetzung oder Vermarktung einer NGT-1-Pflanze muss ihr Status von einer kompetenten europäischen Behörde überprüft und bestätigt werden.

Damit eine genomeditierte Pflanze den NGT-1-Status erhalten kann, muss sie die Kriterien aus Anhang 1 erfüllen, damit sie als gleichwertig zu konventionellen Pflanzen anerkannt werden kann.

Fortsetzung |

Dies bedeutet im Wesentlichen:

- 1) Ersatz oder Einführung von höchstens 20 Nukleotiden*;
- 2) Streichung einer beliebigen Anzahl von Nukleotiden;
- 3) sofern die genetische Veränderung ein endogenes Gen nicht unterbricht:
 - a) gezielte Einführung einer zusammenhängenden DNA-Sequenz in den Genpool des Züchters;
 - b) gezielter Ersatz einer endogenen DNA-Sequenz durch eine im Genpool des Züchters vorhandene zusammenhängende DNA-Sequenz;
- 4) gezielte Umkehrung einer Abfolge beliebiger Nukleotide;
- 5) jede andere gezielte Veränderung jeglicher Größe unter der Bedingung, dass die resultierenden DNA-Sequenzen bereits (möglicherweise mit Veränderungen gemäß den Nummern 1 und/oder 2) in einer Art aus dem Genpool der Züchter auftreten.

Fortsetzung



Anmerkung:

Hier steht Klärungsbedarf! Genom oder haploides Genom!

Die Anzahl bis zu 20 Nukleotiden ist ein rein statischer Wert für eine durchschnittliche Genomgröße (hier abgeleitet beim relativ kleinem Reisgenom) bei der sich arteigen oder fremd nicht bzw. kaum unterscheiden lassen.

Die 20 Nukleotide sollten nicht als Grenzwert, sondern als Schwellenwert angesehen werden. Die Anzahl von Nukleotiden ist von der Genomgröße anhängig!.

Prüfung des NGT-1-Status

Für NGT-1-Pflanzen, die z. B. für wissenschaftliche Zwecke freigesetzt werden sollen, ist die Prüfung des NGT-1-Status bei einer nationalen kompetenten Behörde eines Mitgliedstaates zu beantragen.

Für Freisetzungen zum Zwecke einer späteren Vermarktung/Inverkehrbringen ist die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zuständig ist.

Die Verfizierungsverfahren (Notifikation) sind in beiden Fällen recht ähnlich.

Register und Kennzeichnung

- Das Register ist öffentlich zugänglich Transparenz für alle.
- Saatgut wird zur Information aller, aber insbesondere Unternehmen aus dem ökologischen Landbau und Erzeugern für Produkte ohne Gentechnik mit dem Vermerk "cat 1 NGT" gefolgt von der Identifizierungsnummer gekennzeichnet.
- ► NGT-1-Pflanzen und daraus gewonnene Produkte dürfen im ökologischen Landbau und im Handel mit ökologisch erzeugten Produkten nicht verwendet werden.

Anmerkung: Das Verbot wurde wahrscheinlich auf Wunsch (Druck) einiger Ökoverbänden eingeführt. Richtiger wäre es aber gewesen, den Verbänden die Entscheidung selbst zu treffen, wie es bei der induzierten Zufallsmutagenese möglich ist.

Prüfung des NGT-1-Status

- Über den Verifizierungsprozess und sein Ergebnis werden die Mitgliedsstaaten und die Kommission informiert.
- Die Kommission gibt das Ergebnis der Verifizierung im Amtsblatt bekannt.
- Sie trägt die NGT-1-Pflanze in ein noch zu erstellendes Register ein und vergibt eine Identifizierungsnummer.
- Die Entscheidung der Kommission ist für alle Mitgliedsstaaten bindend.

- ➤ Zertifizierte NGT-1-Pflanzen dürfen für Forschungszwecke ohne weitere Auflagen freigesetzt werden.
- Der kommerzielle Anbau und die Vermarktung sind nach Eintragung in das Register mit der Identifizierungsnummer ohne weitere Auflagen erlaubt.
- ▶ Die Mitgliedsstaaten dürfen das Freisetzen oder das Inverkehrbringen nicht behindern oder verbieten.

Eine opt-out Regelung ist nicht möglich.

- NGT-2-Pflanzen sind alle genomeditierte Pflanzen, die nicht als NGT-1-Pflanzen eingeordnet werden können.
- ► Für sie gelten die **bestehenden gesetzlichen Regelungen für GVO**, sofern nicht abweichende Vorschriften in der neuen Verordnung für sie erlassen werden.

► NGT-2-Pflanzen sind GVO, die keine "artfremde" genetische Information(en) enthalten.



- ► Abweichend von der Freisetzungsrichtline 2001/18/EC Teil B wird für das Freisetzen und Vermarktung von NGT-2-Pflanzen für andere Zwecke als für Lebens- und Futtermittel ein Notifizierungsverfahren eingeführt.
 - Die Notifizierungsverfahren für das Freisetzen und die Vermarktung unterscheiden sich leicht.
- ▶ Die Pflanzen und Produkte sowie das Antragsverfahren müssen den Anforderungen aus der Basisverordnung (EC) 178/2002 entsprechen.
- Ein Monitoring kann vorgeschrieben werden.
- ► Eine Kennzeichnung entsprechend der Verordnung (EC) 1829/2003 ist erforderlich.

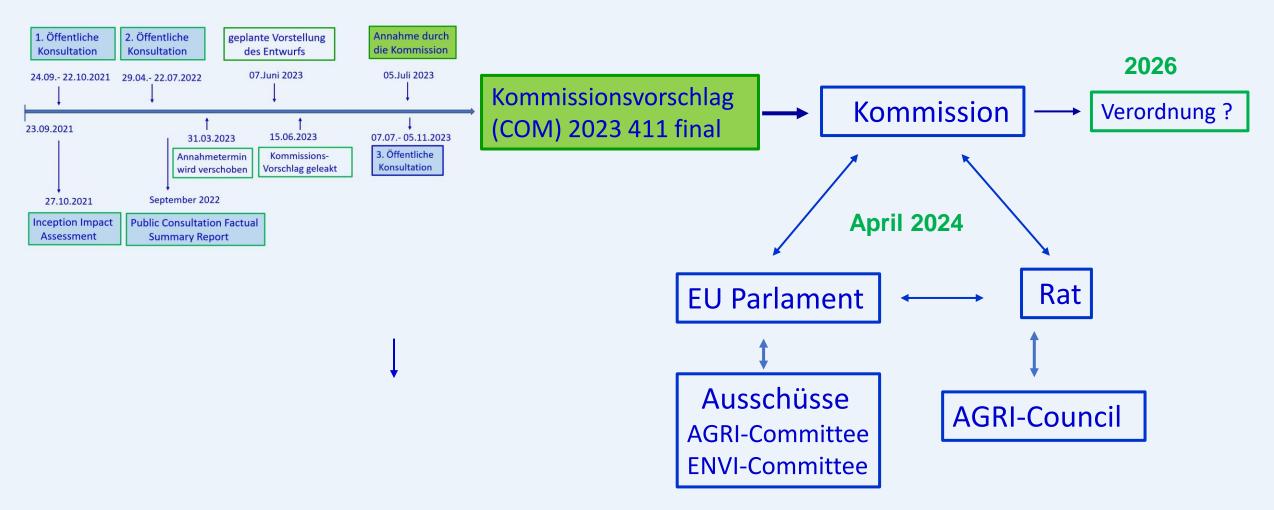
NGT-2-Pflanzen als Lebens- und Futtermittel

- ▶ NGT2-Pflanzen, die als Lebens- und Futtermittel verwendet werden sollen, dürfen nur nach einem Zulassungsverfahren kommerziell freigesetzt und die Pflanzen und daraus gewonnene Erzeugnisse in Verkehr gebracht (Vermarktung) werden.
- ▶ Die Zulassung wie bei GVO üblich erfolgt jeweils ein Fall zu Fall Betrachtung und Entscheidung. Die Risikobewertung erfolgt in einem an die genetische Modifikation und dem resultierenden Expressionsprodukts angepassten Verfahren (Annex 2). Grundsätzlich orientiert sich das Verfahren aber an den Leitlinien für gentechnisch veränderte Organismen (VO (EC) 1829/2003)).



- ► Kategorie NGT 2-Pflanzen und daraus gewonnene Erzeugnisse müssen als GVO gekennzeichnet werden. Eine ergänzende erklärende Kennzeichnung zur Bedeutung der genetischen Veränderung ist möglich. Entsprechend VO (EC) 1829/2003 und VO (EC) 1930/2003 ist eine Rückverfolgbarkeit vorgesehen oder notwendig.
- ▶ Nachweisverfahren für Kategorie 2-Pflanzen sind notwendig. Die Möglichkeit ihrer Quantifizierung muss geben sein. In begründeten Fällen sind aber Ausnahmen möglich.
- ► Koexistenzmaßnahmen zur Vermeidung unerwünschter Anteile von Kategorie 2 Pflanzen in konventionellen Pflanzen und Erzeugnisse sollen eingeführt werden.
- Mitgliedsstaaten dürfen den Anbau von Kategorie NTG 2-Pflanzen nicht unteruntersagen.

Trilog -Verfahren





So kommt ein europäisches Gesetz zustande KOMMISSION Vorschlag RAT PARLAMENT 1. Lesung: Standpunkt übernimmt gegebenenfalls Änderungen • KOMMISSION ändert u. formuliert - Lesung: Standpunkt des Rates KOMMISSION billigt alles bezieht Stellung Gesetz EU-PARLAMENT Gesetz 2. Lesung billigt alles ändert lehnt alles mit absoluter Mehrheit ab bezieht Stellung Gesetz KOMMISSION akzeptiert alle lehnt die sagt nein zu EP-Parlaments-Kommission Anderungen Änderungen EU-Gesetz befinden Vermittlungsausschuss *qus RAT & PARLAMENT* keine Einigung Einigung EU-Gesetz Gesetz

Beratungen und Abstimmungen im Parlament

AGRI-Committee 11.12.2023 **34** - 11 - 1

ENVI-Committee 24.01.2024 **47** – 31 - 4

EU-Parlament 07.02.2024 **307** – 263 – 41

Wichtigste Änderungsanträge:

Keine Patentierung von NGT-Pflanzen

Eindeutige Kennzeichnung

Rückverfolgbarkeit

Sicherheitsbewertung

Rat – AGRI-Council bislang noch keine Stellungnahme (keine qualifizierte Mehrheit für oder gegen den Vorschlag)

Trilog – Verfahren?

Klasse 1: Pflanzen aus klassischen Zufallsmutageneseverfahren (in vitro- und in vivo- Behandlung mit mutagenen Substanzen oder ionisierenden Strahlen).

Klasse 2: NGT-1-Pflanzen

Sie fallen nicht unter die Regelungen der Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG und den Verordnungen (EC) 1829/2003 und (EC) 1830/2003.

Klasse 3: NGT-2-Pflanzen

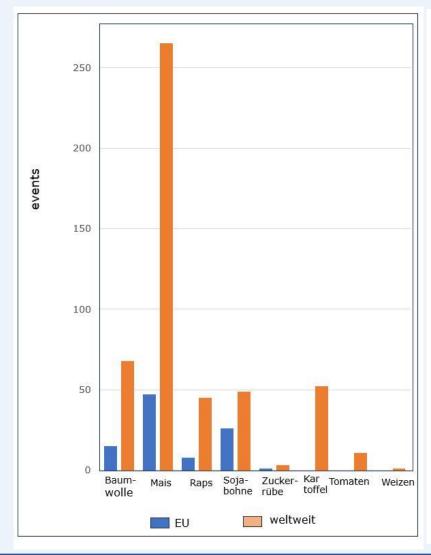
Sie werden in einem der genetischen Veränderung angepassten Verfahren aus dem Prozedere der Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG, VO (EC) 1829/2003 und VO (EC) 1830/2003 geregelt.

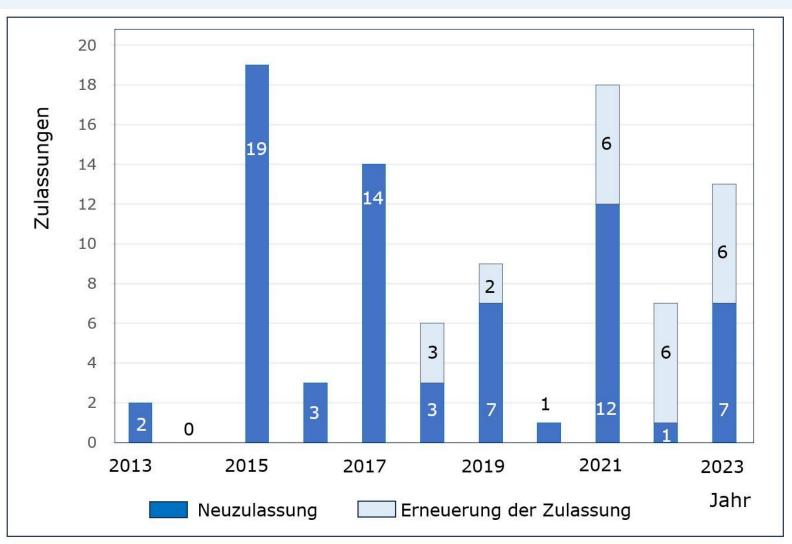
Klasse 4: Pflanzen aus den "klassischen" Gentechnikverfahren und SDN-3-Verfahren Sie unterliegen allen Anforderungen aus der Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG bzw. sowie allen weiteren Regelungen zu ihrem Inverkehrbringen.

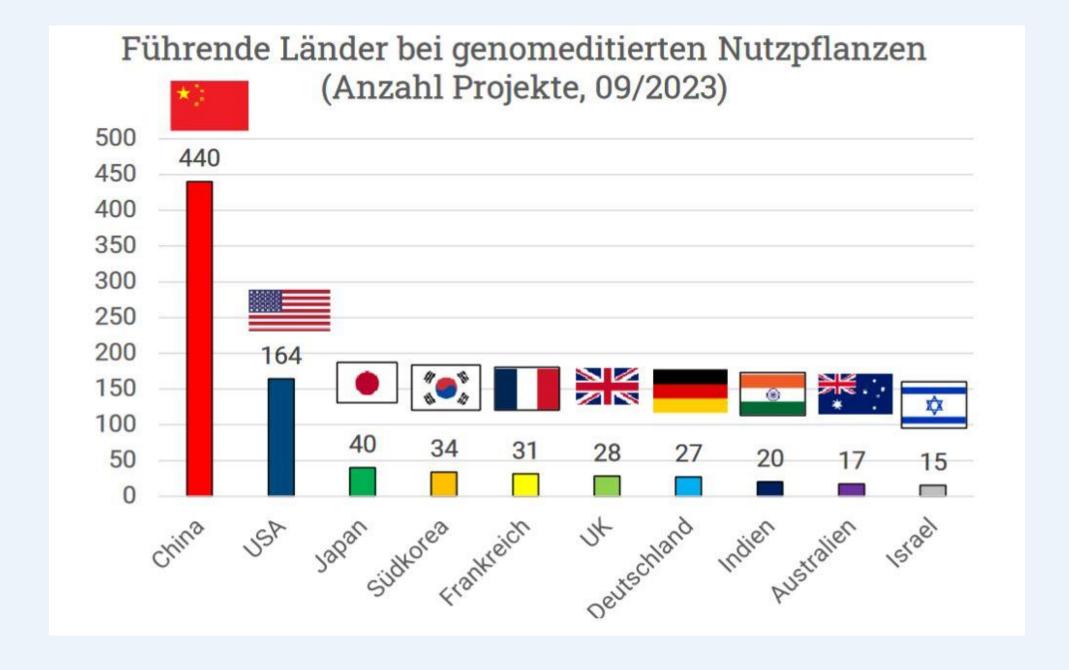


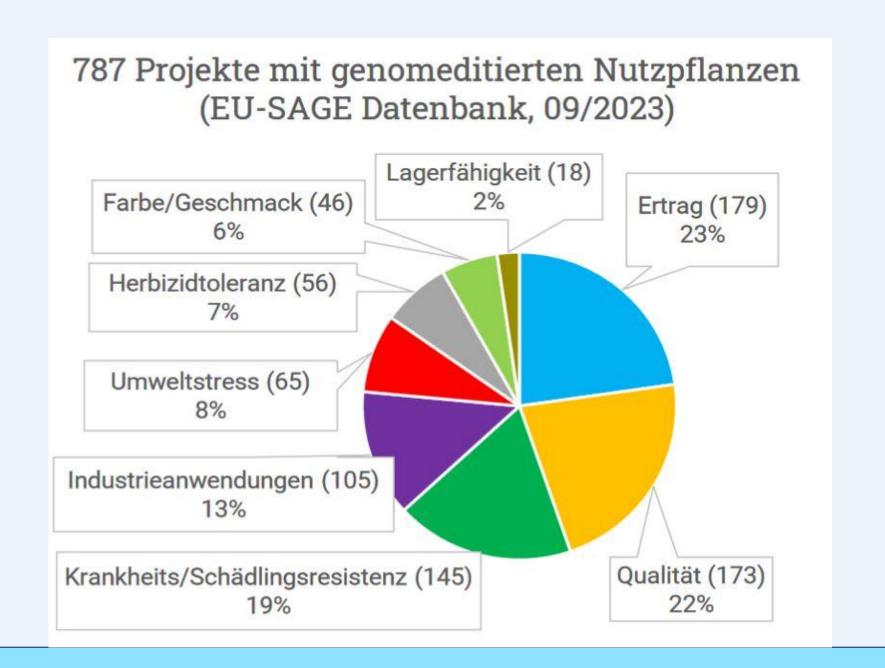
Anwendungen:

EU-Keine - Aber klassische Gentechnik

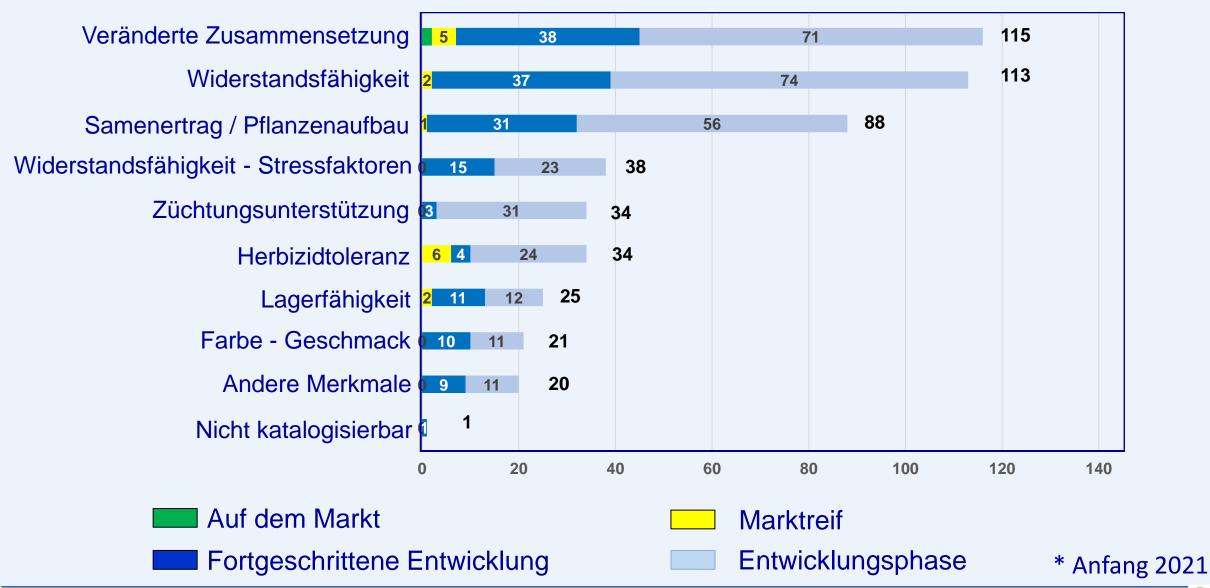








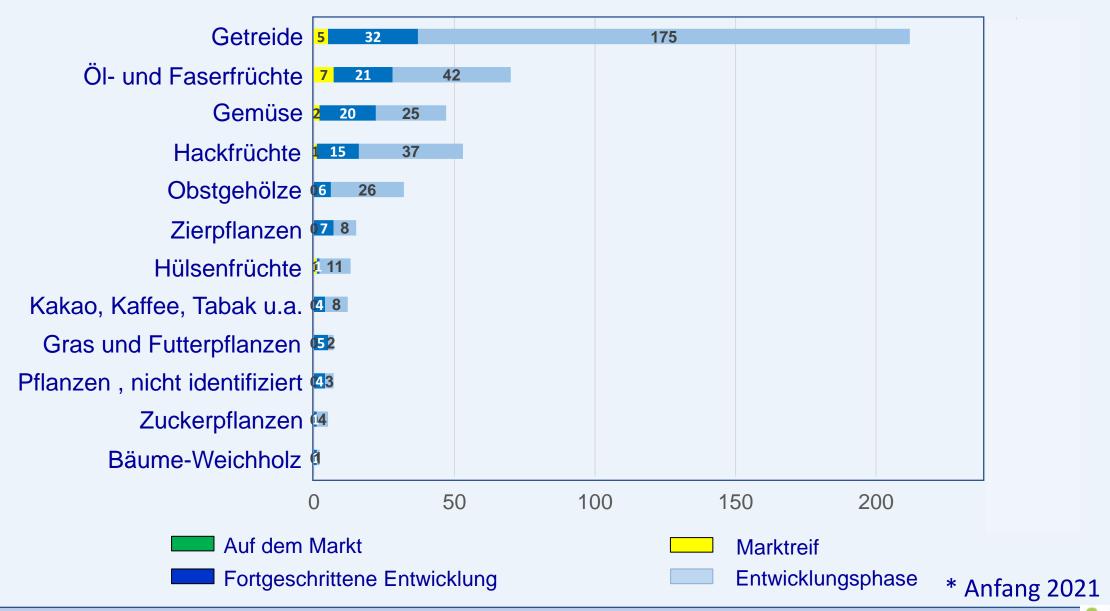
Genomeditierte Pflanzen* - Eigenschaften







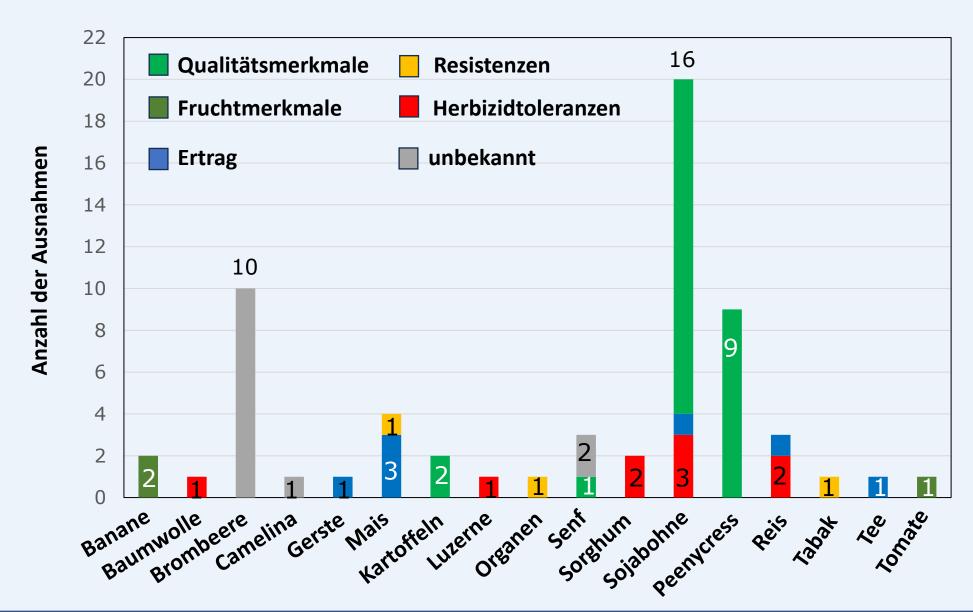
Genomeditierte Pflanzen*

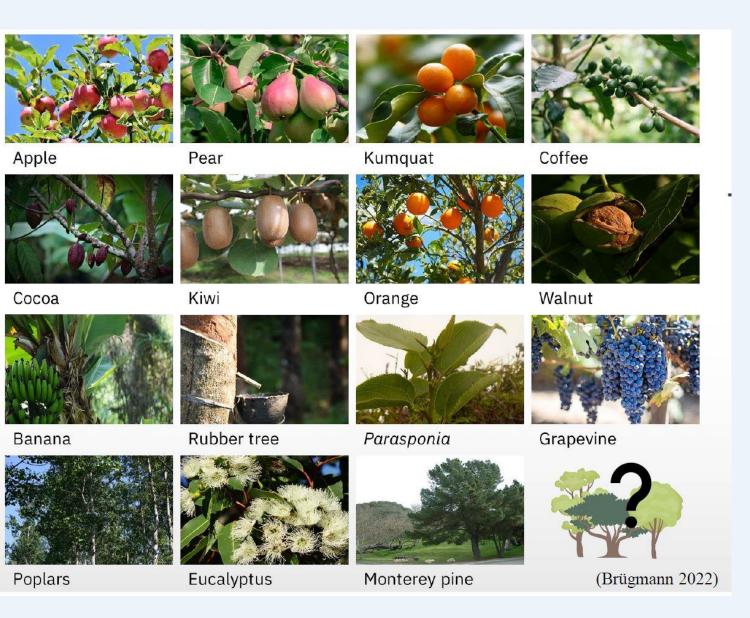






USA: USDA-EPA-Genehmigung





Waldsterben durch Klimawandel

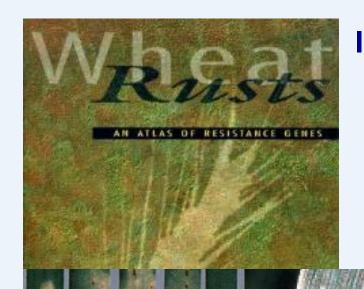


CO2-Speicher – Treibhausbilanz Wasserspeicher - Luftfilter

Trockenheitsresistente Bäume

Hier: Buche

Mehltauresistenz beim Weizen CRISPR/Cas -TALEN

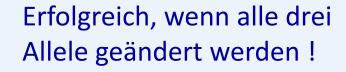


Informationen zur entsprechenden Genen

Hexaploid

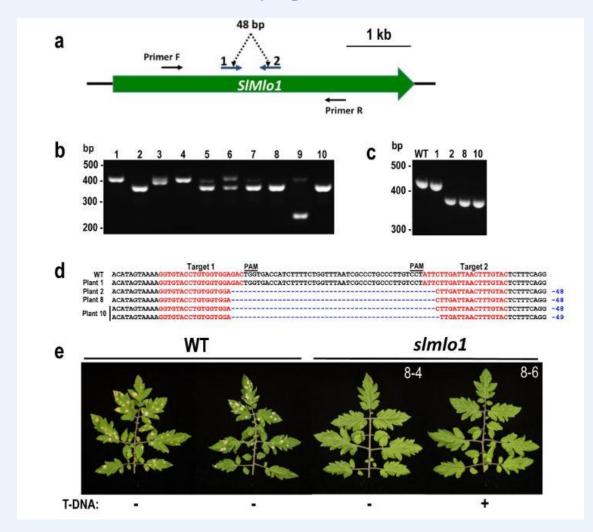
AABBDD

Winterweizen
Triticum aestivum



Stabile Resistenz durch Inaktivierung des MLO-Gens Wang et al. 2014

Rapid generation of a transgene-free powdery mildew resistant tomato by genome deletion



Genomeditierte Tomate – Provitamin D3

Norwich Research Park: Unterdrückung der Umwandlung von Provitamin D3 in Cholesterin. Ausschaltung des SI7-DR2-Gens

Li J. et al. (2022): Biofortified tomatoes provide a new route to vitamin D sufficiency. Nat. Plants 8, 611–616 | https://doi.org/10.1038/s41477-022-01154-6



Genomeditierte Weizen – Reduktion der Synthese von Asparagin





Rothamsted Research Institute: CRISPR-Cas Inaktivierung der Asparaginsynthetase

Raffan S., et al. (2023): Field assessment of genome edited, low asparagine wheat: Europe's first CRISPR wheat field trial. Plant Biotechnology Journal | https://doi.org/10.1111/pbi.14026

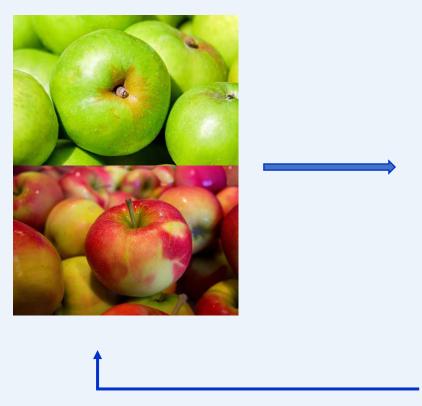


biotech-gm-food Jany



Apfelzüchtungen nach 1947

Alte Sorten entsprachen nicht mehr den Anforderungen von Konsumenten und Handel



Neue entsprechen zwar heutigen Anforderungen, aber sie sind sehr anfällig für pilzliche und bakterielle Infektionen.



6 - 18 Spritzungen mit Fungiziden (Feuerbrand – Antibiotikum)

CRISPR/Cas und Cisgene schaltet die Infektionen aus – Umweltschutz und Reduktion von Pflanzenschutzmitteln

Von der Flavr-Savr-Tomate zum Functional Food – Gesundheitsfördernd

GABA-Tomate

genomeditierte Tomate ist in Japan kommerziell erhältlich

 $GABA = \gamma$ -Aminobuttersäure

GABA soll blutdrucksenkende und beruhigende Wirkung haben

Lee J. et al. (2018) J. Agric. Food Chem. 66, 963-971





Gene-Editing Tool Fights Bird Flu in Chickens

By EMILY ANTHES

Scientists have used the geneediting technology known as CRISPR to create chickens that have some resistance to avian influenza, according to a new study that was published in the journal Nature Communications on Tuesday.

The study suggests that genetic engineering could potentially be one tool for reducing the toll of bird flu, a group of viruses that pose grave dangers to both animals and humans. But the study

Scientists See Promise and Peril in CRISPR

also highlights the limitations and potential risks of the approach, scientists said.

Some breakthrough infections still occurred, especially when gene-edited chickens were exposed to very high doses of the virus, the researchers found. And when the scientists edited just one chicken gene, the virus quickly adapted. The findings suggest that creating flu-resistant chickens will require editing multiple genes and that scientists will need to proceed carefully to avoid driving further evolution of the virus, the study's authors said.

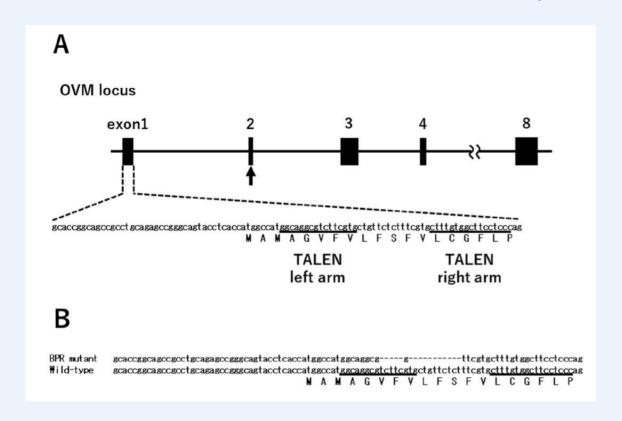
The research is "proof of concept that we can move toward making chickens resistant to the virus," Wendy Barclay, a virologist at Imperial College London and an author of the study, said at a news briefing. "But we're not there yet."

Continued on Page A15

The New York Times (Front Page - October 11, 2023).

TALEN - Allergen-freie Hühnereier - Ovomucoid

Im Ovomucoid-Gen ist Exon 1 für die Genregulierung und Translation wichtig

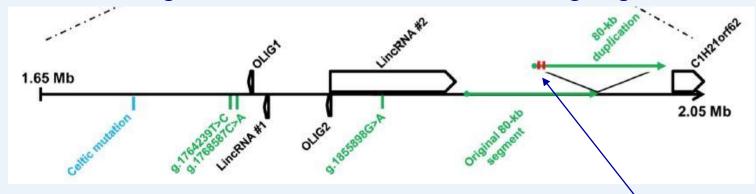




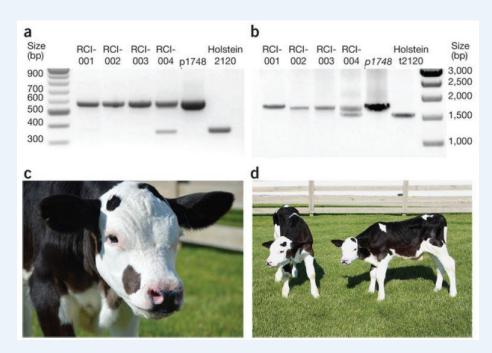
Ezaki R., Sakuma T., Kodama D., Sasahara R. et al. (2023): **Transcription activator-like effector nuclease-mediated deletion safely eliminates the major egg allergen ovomucoid in chickens.** Food and Chemical Toxicology 175, 113703 | https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113703

Hornlose Rinder

Genome editing im Polled Locus für die Erzeugung hornloser Rinder



Keltische Variante



Holstein Friesian

u.a. 176439 T > C 176887 C > A 185589 G > A

Carlson et al. 2016, Nature Biotechnolgy 34, 479-481

Das Problem bleibt aber ungelöst –

unterschiedliche Ansichten auf das gleiche Problem



Weiter Informationen : jany@biotech-gm-food.com

oder https://www.biotech-gm-food.com

