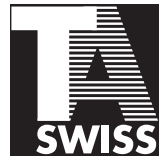




*Alexander Lang, Armin Spök, Malte Gruber,
Dominik Harrer, Caroline Hammer, Florian Winkler,
Lukas Kaelin, Helmut Hönigsmayer, Andrea Sommer,
Milena Wuketich, Michael Fuchs, Erich Griessler*

Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung



Brunngasse 36
CH-3011 Bern
www.ta-swiss.ch

TA-SWISS 70/2019

*Alexander Lang, Armin Spök, Malte Gruber,
Dominik Harrer, Caroline Hammer, Florian Winkler,
Lukas Kaelin, Helmut Hönigsmayer, Andrea Sommer,
Milena Wuketich, Michael Fuchs, Erich Griessler*

Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung



Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Dieses Werk einschliesslich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ausserhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

This work is licensed under creative commons license
CC BY-NC-ND 2.5 CH.



Zitiervorschlag Buch gesamt

Lang A., Spök A., Gruber M., Harrer D., Hammer C., Winkler F., Kaelin L., Hönigsmayer H., Sommer A., Wuketich M., Fuchs M., Griessler E. (2019):
Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung.
In TA-SWISS Publikationsreihe (Hrsg.): TA 70/2019. Zürich: vdf.

Zitiervorschlag einzelner Buchbeitrag (Beispiel)

Lang A., Hammer C., Spök A. (2019): Grundlagen des Genome Editings.
In: Lang A., Spök A., Gruber M., Harrer D., Hammer C., Winkler F., Kaelin L., Hönigsmayer H., Sommer A., Wuketich M., Fuchs M., Griessler E.:
Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung.
TA-SWISS Publikationsreihe (Hrsg.): TA 70/2019. Zürich: vdf, Seite 51–72.

Coverabbildungen:

© Links: [iStock.com/wildpixel](https://www.iStock.com/wildpixel)

© Rechts: [iStock.com/poba](https://www.iStock.com/poba)

© 2019 vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich

ISBN 978-3-7281-3981-8 (Printausgabe)

Download open access:

ISBN 978-3-7281-3982-5 / DOI 10.3218/3982-5

www.vdf.ethz.ch

verlag@vdf.ethz.ch

Projektkonsortium

Institut für Höhere Studien – Institute for Advanced Studies (IHS)

Techno-Science and Societal Transformation (TSST)

Erich Griessler (Projektleiter)

Alexander Lang (Projektkoordinator)

Helmut Hönigmayer

Florian Winkler

Milena Wuketich

Technische Universität Graz (TU Graz)

Science, Technology and Society Unit

Armin Spök

Caroline Hammer

Katholische Privatuniversität Linz (KU Linz)

Institut für Praktische Philosophie/Ethik

Michael Fuchs

Dominik Harrer

Lukas Kaelin

Universität Luzern (UniLu)

Institut für Juristische Grundlagen lucernaiuris und Zentrum für Recht & Gesundheit

Malte Gruber

Andrea Sommer

Korrespondenz: Erich Griessler

Institut für Höhere Studien – Institute for Advanced Studies

Josefstädter Strasse 39, 1080 Wien, Österreich

Telefon: +43 1 59991–170, Mail: egriessler@ihs.ac.at

Korrekturen: Sylvia Karl-Parzer, Institut für Höhere Studien – Institute for Advanced Studies

Danksagung

Das Projektteam möchte den Mitgliedern der Begleitgruppe Dank für ihre konstruktiven und kritischen Hinweise und Kommentare in allen Phasen der Studie aussprechen: Alberto Bondolfi, Toni Cathomen, Daniel Gygax, Dominic Hoepfner, Thomas Müller, Benno Röthlisberger, Otto Schäfer, Franziska Schwab, Giatgen Spinaz, Franziska Sprecher und Bruno Studer.

Wir danken ausserdem Adrian Rüeggsegger und Elisabeth Ehrensperger von TA-SWISS für die immer kooperative und freundliche Projektleitung und -begleitung sowie Fabian Schlupe für die Unterstützung in Kommunikationsangelegenheiten. Lucienne Rey gebührt Dank für die Ausarbeitung der Kurzfassung der Studie.

Schliesslich danken wir unseren Interviewpartnerinnen und Interviewpartnern sowie den Teilnehmenden der Stakeholder-Workshops für ihre Bereitschaft, uns ihr Wissen, ihre Zeit und ihr Engagement zur Verfügung zu stellen.

Von allen Kolleginnen und Kollegen, die uns in unserer täglichen Arbeit mit Rat, Tat und Zuspruch unterstützen, möchten wir insbesondere Sylvia Karl-Parzer für das Korrekturlesen der vorliegenden Studie und Anna Staudinger für die Unterstützung des Projektmanagements danken.

Inhaltsverzeichnis

Projektkonsortium	3
Danksagung	5
Zusammenfassung	15
Executive Summary	28
Résumé	40
Sintesi	53
1. Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung von Genome Editing.....	65
<i>Alexander Lang, Erich Griessler, Armin Spök, Michael Fuchs, Malte Gruber, Lukas Kaelin, Florian Winkler und Caroline Hammer</i>	
1.1. Ziele und Fragestellung der Studie	67
1.2. Forschungsdesign: eine interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung	70
1.3. Der Stand der Forschung: Literaturrecherche und -aufarbeitung	71
1.4. Die Bedeutung von Genome Editing: Qualitative Interviews	72
1.5. Gesellschaftliche Perspektiven: Stakeholder-Workshops.....	74
1.6. Analyse der rechtlichen Rahmenbedingungen	76
1.7. Der ethische Diskurs: Analyse von Stellungnahmen	77
1.8. Ökonomische Implikationen: Explorative Unternehmensbefragung	77
1.9. Begleitgruppe des Projektes	78
2. Grundlagen des Genome Editings	79
<i>Alexander Lang, Caroline Hammer und Armin Spök</i>	
2.1. Aufbau von Genome Editing-Systemen: «Sonde» und «Schere»	79
2.2. Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch zelleigene Mechanismen	82
2.3. Veränderung der DNA vor der Entwicklung von Genome Editing	84
2.4. Entwicklung und Charakteristika von Genome Editing-Verfahren	85
2.5. Allgemeine Herausforderungen des Genome Editings	92

3.	Xenotransplantation und Genome Editing.....	101
	<i>Alexander Lang und Erich Griessler</i>	
3.1.	Anwendungen und Chancen der Xenotransplantation.....	102
3.2.	Herausforderungen und Risiken der Xenotransplantation	105
3.3.	Ethische und soziale Aspekte der Xenotransplantation	109
3.4.	Genome Editing und Xenotransplantation	112
3.5.	Alternativen zur Xenotransplantation	123
3.6.	Diskussion: Neubewertung von Xenotransplantation?.....	126
4.	Somatische Gentherapie und Genome Editing	129
	<i>Helmut Hönigsmayer, Milena Wuketich, Alexander Lang und Erich Griessler</i>	
4.1.	Ansätze somatischer Gentherapie	131
4.2.	Anwendungen und Chancen der somatischen Gentherapie mit Genome Editing....	134
4.3.	Herausforderungen und Risiken der somatischen Gentherapie	142
4.4.	Ethische und soziale Aspekte somatischer Gentherapie	144
4.5.	Diskussion: Neubewertung von somatischer Gentherapie?	147
5.	Keimbahntherapie und Genome Editing	151
	<i>Alexander Lang und Erich Griessler</i>	
5.1.	Anwendungen und Chancen der Keimbahntherapie	154
5.2.	Herausforderungen und Risiken der Keimbahntherapie	161
5.3.	Ethische und soziale Aspekte von Keimbahntherapie	165
5.4.	Experimentelle Keimbahneingriffe: Einsichten und Limitierungen	168
5.5.	Alternativen zur Keimbahntherapie	173
5.6.	Diskussion: Keimbahneingriffe mit Genome Editing	175
5.7.	Der erste realisierte Keimbahneingriff am Menschen	178
6.	Genome Editing in der Pflanzenzucht	181
	<i>Armin Spök und Caroline Hammer</i>	
6.1.	Grundlagen des Genome Editings in der Pflanzenzucht	182
6.2.	Anwendungen und Chancen von Genome Editing	185
6.3.	Risiken von Genome Editing in der Pflanzenzucht	196

6.4.	Soziale und rechtliche Aspekte	200
6.5.	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	214
7.	Genome Editing in der Tierzucht	219
	<i>Caroline Hammer und Armin Spök</i>	
7.1.	Technische Grundlagen und Kontext	220
7.2.	Anwendungen und Chancen	223
7.3.	Risiken und Herausforderungen	229
7.4.	Ethische Aspekte von Genome Editing in der Tierzucht	230
7.5.	Schweizer Kontext.....	233
7.6.	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	235
8.	Gene Drive	239
	<i>Caroline Hammer und Armin Spök</i>	
8.1.	Technische Grundlagen von Gene Drive	240
8.2.	Anwendungen und Chancen von Gene Drive	245
8.3.	Risiken und Herausforderungen von Gene Drive	248
8.4.	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	256
9.	Rechtlicher Kontext und Regulierung von Genome Editing	259
	<i>Malte Gruber und Andrea Sommer</i>	
9.1.	Xenotransplantation	259
9.2.	Embryonenforschung und Keimbahntherapie	277
9.3.	Pflanzen- und Tierzüchtung	292
9.4.	Gene Drive	304
9.5.	Immaterialgüterrechtliche Aspekte	308
10.	Analyse des ethischen Diskurses	313
	<i>Dominik Harrer, Lukas Kaelin und Michael Fuchs</i>	
10.1.	Analyse ethischer Stellungnahmen	315
10.2.	Form und Adressat der Stellungnahmen	317
10.3.	Begriffe und Unterscheidungen in den Stellungnahmen	319

10.4.	Argumente in den diskutierten ethischen Stellungnahmen	330
10.5.	Ausgesprochene Empfehlungen in den ethischen Stellungnahmen.....	339
10.6.	Fazit.....	357
11.	Ökonomische Implikationen von Genome Editing: eine explorative Unternehmensbefragung.....	361
	<i>Florian Winkler, Helmut Hönigsmayer, Alexander Lang und Erich Griessler</i>	
11.1.	Onlinebefragung Schweizer Unternehmen	362
11.2.	Ergebnisse der Unternehmensbefragung	366
11.3.	Diskussion und Ausblick.....	372
12.	Fazit	375
	<i>Alexander Lang, Erich Griessler, Armin Spök, Lukas Kaelin, Michael Fuchs, Dominik Harrer, Malte Gruber, Caroline Hammer, Helmut Hönigsmayer und Florian Winkler</i>	
12.1.	Genome Editing: ein verflochtenes und komplexes Thema.....	375
12.2.	Höhere Präzision und Geschwindigkeit – mitunter unklare Auswirkungen	377
12.3.	Fortsetzung gesellschaftlicher Debatten und Kontroversen.....	380
12.4.	Partizipative Gesetzgebung unter Unsicherheit	383
	Referenzen und Quellen	385
	Rechtsquellen: Gesetze, Richtlinien und Verordnungen	450
	Interviews mit Expertinnen und Experten	453
	Veranstaltungsteilnahmen des Projektteams	454
	Glossar und Abkürzungen	457
	Fachbegriffe	457
	Organisationen und Institutionen	465
	Gesetze.....	466
	Begleitgruppe	469
	TA-SWISS.....	470

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: DNA-Aufbau und -Bestandteile	80
Abb. 2: Genome Editing-Veränderungsmöglichkeiten (Auswahl).....	83
Abb. 3: Schematische Darstellung zweier Zinkfinger-Nukleasen	86
Abb. 4: Schematische Darstellung zweier TALENs	87
Abb. 5: CRISPR/Cas9	90
Abb. 6: Unterschiede zwischen SDN1, SDN2 und SDN3	185
Abb. 7: Veröffentlichte Studien mit Genome Editing-Anwendungen in Modell- und Kulturpflanzen 1996–2017	186
Abb. 8: Veröffentlichte Studien zu Genome Editing an Modell- und Kulturpflanzen nach Herkunft des/der korrespondierenden Autorin/Autors	187
Abb. 9: Verteilung der Züchtungsmerkmale von Genome Editing- und GV-Pflanzen (in %)	188
Abb. 10: Abstimmungsverhalten EU-Mitgliedsstaaten bei Zulassungsentscheidungen von GV-Pflanzen	192
Abb. 11: EU-Mitgliedsstaaten, die den Anbau von GV-Pflanzen untersagt haben.....	193
Abb. 12: GVO-Untersuchungsschema in Frankreich	211
Abb. 13: Studien zu Genome Editing-Verfahren bei Nutztieren	223
Abb. 14: Mendelsche Vererbung im Vergleich zur Vererbung durch Gene Drive	241
Abb. 15: Homing-Mechanismus.....	242
Abb. 16: Medea Drive	244
Abb. 17: Eingriffstypen und Ziele von genetischen Interventionen.....	314

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Stakeholder-Workshops	75
Tab. 2:	Übersicht von Genome Editing-Verfahren	91
Tab. 3:	Zulassung von somatischen Gentherapien in der EU.....	136
Tab. 4:	Kosten ausgewählter somatischer Gentherapien	146
Tab. 5:	Züchtungsziele von Forschungs- und Entwicklungsvorhaben mit Genome Editing.....	189
Tab. 6:	Einschätzung von SDN1–3 in Bezug auf das EU-Gentechnikgesetz	194
Tab. 7:	Unterstützung für GV-Lebensmittel in den EU-25-Staaten 1996–2005.....	195
Tab. 8:	Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zu Genome Editing-Tieren.....	224
Tab. 9:	Berücksichtigte Interessenvertretungen und Verbunde	363

Zusammenfassung

Ausgangslage

Genome Editing-Verfahren ermöglichen die Veränderung des Erbguts präziser und einfacher als jemals zuvor. Sie haben sich in den letzten Jahren in Grundlagenforschung und angewandter Forschung rasch verbreitet. Anders als bei früheren Ansätzen der Gentechnik sind bestimmte Arten der mit Genome Editing-Verfahren erzeugten genetischen Veränderung nicht mehr nachweisbar.

Genome Editing wird für unterschiedliche Zwecke benutzt. In der Grundlagenforschung werden damit die Eigenschaften und Funktion von Genen bzw. DNA-Sequenzen untersucht. In der humanmedizinischen Forschung wird an präventiven oder therapeutischen Anwendungen gearbeitet. In der Pflanzenforschung wird Genome Editing eingesetzt, um Pflanzen gegen Krankheiten und Umwelteinflüsse resistent zu machen oder deren Wachstum und Qualität zu verändern. In der Tierzucht werden mit dem Einsatz von Genome Editing Krankheitsresistenzen, Verbesserungen der Fleischqualität oder der Wachstumsmerkmale von Tieren angestrebt. Gene Drive-Anwendungen, die Genome Editing einsetzen, könnten sogar Organismen in ganzen Ökosystemen gezielt verändern, um beispielsweise Krankheitsübertragungen durch Insekten zu verhindern.

Die Anwendungen von Genome Editing sind mit unterschiedlichen positiven und negativen Erwartungen hinsichtlich der Auswirkungen auf Individuen, Gesellschaft oder Umwelt verknüpft. Kontroversen bestehen in Bezug auf diese möglichen Auswirkungen, die Sicherheit, die ethische Beurteilung und die soziale Erwünschtheit verschiedener Anwendungsfälle. Ausserdem wird die Angemessenheit bestehender rechtlicher Rahmenbedingungen diskutiert. In Landwirtschaft und Lebensmittelherstellung ist umstritten, wie Genome Editing-Organismen rechtlich einzustufen sind.

Zielsetzung der Studie

Die vorliegende interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung beschäftigt sich mit Genome Editing-Verfahren und deren Nutzung in unterschiedlichen Anwendungsfeldern: im Bereich Humanmedizin mit Xenotransplantation, somatischer Gentherapie sowie Keimbahntherapie, in der Landwirtschaft mit Pflanzen- und Tierzucht sowie darüber hinaus mit Gene Drive-Anwendungen. Die Untersuchung erörtert den derzeitigen Stand der Forschung und Anwendung von Genome Editing-Verfahren in diesen Bereichen. Die Technikfolgenabschätzung identifiziert und untersucht Chancen und Risiken, Potenziale und Unklarheiten sowie mögliche gesellschaftliche Auswirkungen dieser Verfahren und ihrer Anwendungen. Ausserdem fragt sie, inwiefern Zielsetzungen der untersuchten Anwendungen, die bisher mit anderen Methoden der Gentechnik verfolgt worden sind, aufgrund der Nutzung von Genome Editing neu bewertet werden müssen. Sie nimmt eine Analyse bestehender rechtlicher Rahmenbedingungen und Ansatzpunkte für deren Anpassung vor. Sie untersucht den ethischen Diskurs und darin auftauchende Argumen-

te für die jeweilige Beurteilung dieser Technologie. Darüber hinaus identifiziert und diskutiert die Studie mögliche wirtschaftliche Implikationen von Genome Editing in der Schweiz.

Forschungsdesign und -methoden

Die Studie verfolgt einen interdisziplinären Ansatz und kombiniert unterschiedliche methodische Zugänge:

- Recherche, Auswertung und Diskussion von Fachliteratur kombiniert mit qualitativen Expertinnen- und Experteninterviews bilden die Grundlage für die Analyse und Ausarbeitung der technischen Möglichkeiten und Grenzen des Genome Editings für verschiedene Zwecke sowie der Beurteilung damit verbundener Chancen, Risiken und weiterer Auswirkungen.
- Workshops mit Schweizer Stakeholdern öffnen das Projekt für unterschiedliche soziale Perspektiven auf zwei ausgewählte Anwendungsfälle des Genome Editings – Keimbahntherapie und Pflanzenzucht.
- Ein Rechtsgutachten analysiert die gesetzlichen Rahmenbedingungen verschiedener Anwendungen von Genome Editing und identifiziert gesetzgeberische Notwendigkeiten und Möglichkeiten.
- Die Analyse ausgewählter Stellungnahmen zeichnet den ethischen Diskurs um Genome Editing im Bereich Humanmedizin nach.
- Eine explorative Online-Unternehmensbefragung Schweizer Betriebe aus Pharmazie und Landwirtschaft gibt erste Einblicke in mögliche ökonomische Implikationen von Genome Editing.

Eine Begleitgruppe aus Expertinnen und Experten mit unterschiedlichen disziplinären und institutionellen Hintergründen begleitete die Studie und unterstützte das Projektteam im Forschungsprozess mit Rückmeldungen und Hinweisen.

Ergebnisse

Grundlagen des Genome Editings: Möglichkeiten und Herausforderungen

Genome Editing-Verfahren wie Zinkfinger-Nuklease (ZFN), Transcription Activator-Like Effector Nuklease (TALEN) oder Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) bestehen aus einer «Sonde» (Protein oder RNA) und einer «Schere» (Nuklease). Sie können so hergestellt werden, dass die «Sonde» an einer vordefinierten Stelle von DNA bindet, wo dann die «Schere» einen Doppelstrangbruch hervorruft. Der Doppelstrangbruch initiiert zell-eigene Reparaturmechanismen, die für die erwünschte Veränderung der DNA genutzt werden. Genome Editing kann u. a. Gene ausschalten (Knock-out), DNA-Abschnitte einfügen (Knock-in) oder ganze Abschnitte löschen (Deletion). Es ist möglich, DNA ohne Einbringen von Fremd-DNA zu verändern oder DNA-Vorlagen der eigenen (Cisgene) oder einer fremden Art (Transgene) einzubringen. CRISPR-Systeme sind die am häufigsten eingesetzten Genome Editing-Systeme. Sie sind im Vergleich zu ZFN und TALEN am einfachsten und kosten-

günstigsten herzustellen und können sogar mehrere genetische Veränderungen gleichzeitig hervorrufen.

Genome Editing-Systeme stehen trotz ihrer höheren Präzision und einfacheren Anwendung vor technischen Herausforderungen: Schneidet das Genome Editing-System an einer unerwünschten Stelle der DNA, so können Off-Target-Effekte auftreten, was sich unter Umständen auf die Funktion der Zelle oder des Organismus auswirkt. Die Vermeidung und die Identifikation dieser Off-Target-Effekte und ihrer Auswirkungen sind komplex. Ausserdem kann der Doppelstrangbruch an der intendierten Stelle auf eine andere Art und Weise vonstattengehen, als geplant war, und das Ergebnis verändern; in diesen Fällen wird von On-Target-Effekten gesprochen. Bei einer Mosaikbildung werden wiederum nicht alle anvisierten Zellen in einem Organismus gleichmässig modifiziert, was die Wirkung des Eingriffs verringern oder andere Auswirkungen hervorrufen kann. Die Einbringung von Genome Editing-Systemen in die anvisierten Zellen mittels unterschiedlicher Vektoren sowie mangelndes Wissen über die Funktion von und über Wechselwirkungen zwischen Genen sind weitere Herausforderungen.

Xenotransplantation

Xenotransplantation ist die Transplantation von Zellen, Geweben und Organen zwischen verschiedenen Spezies. Die Xenotransplantation von Schweinen zu Menschen wird angestrebt, um einen bestehenden Mangel an menschlichen Spenderorganen zu lösen. Die genetische Veränderung der Schweine als Organquelle ist eine Voraussetzung, um starke Abstoßungsreaktionen gegen das fremde Organ im menschlichen Körper zu verhindern. Genome Editing erleichtert und beschleunigt diese genetische Modifikation der Schweine. Mittels Genome Editing können auch potenziell gefährliche Retroviren aus dem Genom der Schweine entfernt werden. In Tierversuchen mit Pavianen wurden mit mehrfach genomeditierten Schweinen und angepasster Medikamentierung deutlich verlängerte Überlebenszeiten der empfangenden Versuchstiere erreicht – insbesondere bei Organen wie Herz oder Niere. Trotz hoher Erwartungen wurden bislang keine klinischen Studien am Menschen mit Organen von genomeditierten Schweinen vorgenommen. Ungeachtet einer möglichen erfolgreichen Realisierung der Xenotransplantation bestehen weiterhin ethische Kontroversen in Bezug auf Tierrechte, Identitätsfragen und unerwünschte soziale Begleiterscheinungen. Eine Alternativstrategie zur Xenotransplantation wäre u. a. die Umgestaltung des bestehenden Systems der Transplantation von Mensch zu Mensch (Allotransplantation).

Somatische Gentherapie

Somatische Gentherapie zielt auf ursächliche Heilung von Erkrankungen ab, die aufgrund von Veränderungen im Erbgut entstehen. Betroffene Gene werden gezielt in den Körperzellen verändert, entweder direkt im betroffenen Körper (*in vivo*) oder in Zellen ausserhalb des Körpers (*ex vivo*) im Labor (*in vitro*), die dann in den Körper des Patienten oder der Patientin eingebracht werden. Die Veränderungen werden nicht an die Nachkommen der behandelten Person vererbt. Ansätze somatischer Gentherapie zielen auf die Heilung unterschiedlicher genetisch bedingter Krankheiten, die Eliminierung von Retroviren im Genom der Betroffenen (z. B. humanes Immundefizienzvirus, HIV), neue Formen der Immuntherapie bei Krebs oder die direkte

Bekämpfung von Krebszellen ab. Bereits vor der Entwicklung von Genome Editing wurden mehrere somatische Gentherapien mit unterschiedlichem Erfolg entwickelt, getestet und zum Teil zugelassen. Während einige Behandelte an den Nebenwirkungen somatischer Therapie starben, konnten andere geheilt werden; insbesondere bei Erkrankungen ohne Therapiealternativen wird ein erster Einsatzzweck somatischer Gentherapie gesehen.

Genome Editing kann somatische Gentherapie präziser, wirksamer und einfacher machen. Erste klinische Studien, die ZFN und TALEN nutzen, finden bereits statt, Therapien mit CRISPR/Cas9 sind derzeit in Entwicklung. Eine zentrale Herausforderung stellt die gezielte und ausreichende Einbringung der Genome Editing-Systeme in die zu behandelnden Körperzellen durch Vektoren dar. Mit Vektoren selbst sind unter Umständen Nebenwirkungen verbunden. Ausserdem sind die Auswirkungen von On- und Off-Target-Effekten verschiedener somatischer Gentherapien zu klären. Gesellschaftlich stellt sich die Frage nach der Finanzierung der derzeit hohen Kosten somatischer Gentherapie.

Keimbahntherapie

Zellen der Keimbahn enthalten die vollständige genetische Information, die an Nachkommen vererbt werden kann. Keimbahntherapie verändert die DNA der Nachkommen durch genetische Modifikation von Eizellen, Spermiovorgängerezellen, Spermien oder befruchteten Eizellen. Die Verhinderung von Erbkrankheiten wird als zentraler Einsatzzweck von Keimbahntherapie gesehen, jedoch könnte auch die Auswahl oder Verbesserung genetisch bedingter Fähigkeiten angestrebt werden, das sogenannte Human Enhancement.

Die Funktionen und Wechselwirkungen von Genen beim Menschen sind derzeit unzureichend verstanden, weshalb die Folgen von Genome Editing der Keimbahn ungewiss sind. In Laborversuchen mit Embryonen haben sich darüber hinaus Off- und On-Target-Effekte sowie Mosaikbildungen gezeigt, deren Auswirkungen auf den Organismus schwer einzuschätzen sind. Über Sicherheitsfragen hinaus werden Keimbahneingriffe aus sozialen und ethischen Gründen kontrovers diskutiert. Im Zentrum der Debatte stehen Fragen nach den Definitionen von Gesundheit und Krankheit und der Legitimität von Eingriffen in die Keimbahn für bestimmte Zwecke. Keimbahneingriffe sind in vielen Ländern, auch in der Schweiz, verboten. Erbkrankheiten können in vielen Fällen durch bereits mögliche und zugelassene In-vitro-Fertilisation und Präimplantationsdiagnostik verhindert werden, weshalb die Notwendigkeit von Keimbahneingriffen hinterfragt wird.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sehen Keimbahneingriffe in Zukunft prinzipiell als möglich an. Am ehesten wird ihr Einsatz bei monogenen Erkrankungen gesehen. Der derzeitige Stand von Wissenschaft und Technik wird als unzureichend beurteilt, um Keimbahneingriffe am Menschen zuzulassen. Dessen ungeachtet wurden 2018 in China erste, nicht genehmigte Keimbahneingriffe am Menschen durchgeführt. Im Zuge einer künstlichen Befruchtung wurde ein Gen mittels CRISPR/Cas9 in Embryonen verändert, um die Kinder resistent gegen HIV zu machen. Die Bekanntgabe des Versuchs nach Geburt der Kinder hat die Debatte über die Legitimität und Umsetzung von Keimbahneingriffen erneut angefacht.

Pflanzenzucht

In der Pflanzenzucht haben sich Genome Editing-Methoden, insbesondere CRISPR, schnell in Forschung und Entwicklung etabliert. Genome Editing wird für die Herstellung von Resistenzen gegen biotischen oder abiotischen Stress, für die Verbesserung der Futter- oder Lebensmittelqualität oder die Veränderung weiterer agronomischer Merkmale eingesetzt. Erste Feldversuche mit veränderten Pflanzen wurden bereits in den USA, aber auch in Europa registriert, etwa für Raps, Kartoffeln und Pappeln. Kommerzieller Anbau beziehungsweise Vermarktung von Raps und Soja, die mit Genome Editing verändert wurden, findet bereits in den USA und Kanada statt.

Neben technischen Vorteilen des Genome Editings – die Editierung der Pflanzen findet präziser, einfacher und schneller statt – sehen Befürworterinnen und Befürworter des Einsatzes von Gentechnik in der Landwirtschaft das Potenzial von Genome Editing auch darin, bestehende Regulierungen und Stigmata in Bezug auf gentechnisch veränderte Organismen (GVO) zu vermeiden. Werden punktuelle oder kleinere Veränderungen der DNA der Pflanzen vorgenommen, lassen sich diese beim derzeitigen Stand der Technik nicht von genetischen Veränderungen im Rahmen konventioneller Züchtung oder natürlicher Mutationen unterscheiden. Während in den USA und anderen Ländern derartige mit Genome Editing veränderte Pflanzen nicht als GMO kategorisiert werden, was Entwicklungs- und Zulassungskosten verringert und den Marktzugang erleichtert, hat der Europäische Gerichtshof sie als GMO eingestuft. Die Schweiz könnte sich dieser Einordnung anschliessen oder eine liberalere Ausrichtung einschlagen.

Als zentraler Umstand für den Erfolg oder Misserfolg von Genome Editing in der Pflanzenzucht wird die Akzeptanz genomeditierter Pflanzen und daraus produzierter Lebensmittel durch den Handel und die Konsumentinnen und Konsumenten gesehen. Diese hängt u. a. mit der Beurteilung der Natürlichkeit der Pflanzen, dem Nutzen des Genome Editings, der Profitverteilung, des Framings und weiteren sozialen Faktoren zusammen. Mögliche Umwelt- und Gesundheitsrisiken von genomeditierten Pflanzen können nicht pauschal, sondern nur fallweise abhängig von der Art der Veränderung, dem Zielorganismus und dem Anwendungszweck beurteilt werden. Nicht intendierte Nebeneffekte der genetischen Veränderung (z. B. Off-Target-Effekte) sind zu berücksichtigen. Durch Import von nicht gekennzeichnetem Saatgut, Lebens- und Futtermittel oder deren Zutaten aus genomeditierten Pflanzen ergeben sich technische, rechtliche und kommunikative Herausforderungen für Anbau, Produktion und Handel von Lebens- und Futtermitteln, die erst noch im Detail geklärt werden müssen.

Tierzucht

Genome Editing-Verfahren haben in der Tierzucht das Potenzial, die Effizienz und Präzision genetischer Modifikationsprozesse im Vergleich zu klassischer Gentechnik und anderen Verfahren deutlich zu erhöhen. Forschung und Entwicklung erfolgen entlang etablierter Ziele konventioneller Züchtung: Tiere krankheitsresistent machen, Muskelmasse erhöhen, Milchqualität verändern oder andere äussere erwünschte Eigenschaften hervorrufen (z. B. Hornlosigkeit bei Rindern, Veränderung der Wollqualität bei Schafen). Auch an Biopharming, bei dem die Tiere medizinisch genutzte Stoffe in ihren Körpern produzieren, wird gearbeitet. Das erste transgene, für Lebensmittelzwecke entwickelte Tier – ein Lachs – bekam 2015, nach einem rund 25 Jahre

dauernden Prozess, die Zulassung als Lebensmittel in den USA. Ein mit Genome Editing veränderter Tilapia mit höherer Filetausbeute und schnellerem Wachstum könnte 2019 in Argentinien zugelassen werden.

Risiken für Mensch, Tier und Umwelt, ausgehend von nicht intendierten Nebeneffekten der genetischen Veränderung, werden ähnlich wie bei Pflanzen diskutiert und sind ebenfalls nicht pauschal beurteilbar. Genome Editing könnte den Trend zur Reduktion der genetischen Diversität in der Tierzucht weiter verstärken. Die nicht intendierte Freisetzung von Genome Editing-Nutztieren wird verglichen mit Pflanzen als weniger kritisch beurteilt, aber im Bereich Fischzucht als relevantes Risiko gesehen. Genome Editing könnte schmerzhaft Eingriffe in die Tiere verhindern (z. B. Enthornung bei Rindern), damit aber gleichzeitig in deren Lebensweise eingreifen. Als technische Lösung könnte Genome Editing umfassendere und weitreichendere Strategien, etwa die generelle Verbesserung von Haltungsbedingungen, hintanstellen. Ebenfalls stellen sich Fragen nach der Natürlichkeit derartiger Eingriffe und der gesetzlich verankerten Würde der Kreatur im Schweizer Kontext. Darüber hinaus ist die Akzeptanz von Lebensmitteln aus solchen Tieren wie auch in der Pflanzenzucht ungewiss.

Gene Drive

Gene Drives sind sich selbst verbreitende genetische Mechanismen, die bewirken, dass genetische Veränderungen verglichen mit normalen Vererbungsvorgängen mit einer wesentlich höheren Wahrscheinlichkeit an Nachkommen vererbt werden. Gene Drives kommen natürlich vor, doch mittels Genome Editing, insbesondere mittels CRSIPR-Systemen, wird ein zielgerichteter Einsatz von Gene Drives möglich: zur Verbreitung von erwünschten genetisch bedingten Eigenschaften innerhalb weniger Generationen in einer Population (Conversion Drive) oder zur Verkleinerung oder Ausrottung einer Population (Suppression Drive). Im Labor konnte die prinzipielle Realisierbarkeit von Gene Drives u. a. bereits an Hefen, Fruchtfliegen und Anophelesmücken nachgewiesen werden.

Gene Drives könnten in Krankheitsprävention, Landwirtschaft und Naturschutz Anwendung finden. An der Prävention von Malaria durch die Ausrottung der Anophelesmücke wird bereits gearbeitet; ein Einsatz von Gene Drives könnte zum Beispiel so ausgerichtet sein, dass nur männliche Nachkommen gezeugt werden, wodurch letztendlich die Population insgesamt reduziert werden würde und zusammenbrechen würde; die Übertragung von Malaria wäre damit beschränkt. In der Landwirtschaft wäre der Einsatz von Gene Drives gegen Schädlingspopulationen denkbar. Der Naturschutz könnte durch Ausrottung invasiver und ökosystemschädigender Arten profitieren.

Mit Gene Drives sind Bedenken verbunden, die vor allem auf die hohe Invasivität solcher Systeme zurückgeführt werden können. Die Kontrollierbarkeit der räumlichen und zeitlichen Ausbreitung erscheint schwierig, wenn nicht unmöglich, genauso wie die Reversibilität eines solchen Einsatzes. Die Gefahr der Ausbreitung von Gene Drives auf andere Populationen oder durch Kreuzung mit anderen Arten wird als Bedrohung für Ökosysteme und Biodiversität angesehen. Andererseits könnten Resistenzbildungen gegen Gene Drives eintreten, was diese unwirksam machen würde. Das Wissen um die Rolle und Funktion von Arten oder Populationen in

Ökosystemen ist mitunter nicht hinreichend, was die Risikoabschätzung erschwert. Gene Drives könnten unvorhergesehene Nebeneffekte auf Flora und Fauna haben. Unbeabsichtigte Freisetzen von Gene Drives sind auch aus Forschungsaktivitäten in geschlossenen Anlagen denkbar. Eine Gefahr könnte ebenfalls von einer missbräuchlichen Verwendung oder von Anwendungen für militärische Zwecke ausgehen. Inwiefern die derzeitigen Verfahren der Risikoabschätzung und die rechtlichen Regulierungen für einen Umgang mit Gene Drives ausreichen, ist zu klären. Absehbare Herausforderungen liegen hierbei in der Entwicklung geeigneter Methoden der Risikoabschätzung als auch in der Governance von Gene Drives.

Rechtlicher Kontext und Regulierung von Genome Editing in der Schweiz

Je nach Anwendung von Genome Editing existieren verschiedene nationale und internationale gesetzliche Bestimmungen und Rahmenbedingungen, welche die Nutzung von Genome Editing in verschiedenen Bereichen regulieren.

Xenotransplantationen, sowohl klinische Versuche als auch Standardbehandlungen, sind in der Schweiz aufgrund von Infektions- und Gesundheitsrisiken für den Menschen bewilligungspflichtig, aber grundsätzlich zu therapeutischen Zwecken erlaubt. In der Schweiz existieren Bestimmungen für Vor- und Nachsorge, die den Schutz der behandelten Individuen, des Tieres als Organquelle und der weiteren Umwelt (z. B. Infektionsrisiken für Dritte) betreffen. Risiken und Nutzen sind dabei abzuwägen. Bestimmungen hinsichtlich der Tierwürde müssen ebenfalls beachtet werden. Genome Editing hat das Potenzial, die Risikoeinschätzung von Xenotransplantation zu verändern, vor allem durch die Verminderung von Abstossungsreaktionen und das Risiko durch Retroviren.

Somatische Gentherapie ist in der Schweiz zulässig, wenn sie diagnostische, therapeutische oder präventive Zwecke verfolgt. *Keimbahneingriffe* sind demgegenüber in der Schweiz durch die nationale Gesetzgebung und die ratifizierte Biomedizinkonvention verboten. Zwar erscheint derzeit aufgrund des unzureichenden Wissensstandes und einer unsicheren Technik ein Verbot weiterhin unumstritten, jedoch kann sich dies ändern, wenn sich das Risiko-Nutzen-Verhältnis mit weiterer Forschung und Entwicklung verschiebt. In Bezug auf Grundlagenforschung stellt sich die Frage nach der Regulierung der *Embryonenforschung mit Genome Editing*. Während Forschung an überzähligen Embryonen und die Herstellung von Embryonen für Forschungszwecke in der Schweiz verboten sind, ist die Forschung an embryonalen Stammzellen aus überzähligen Embryonen im Labor grundsätzlich erlaubt.

Bei *Pflanzen- und Tierzüchtung* steht rechtlich die Einordnung von mit Genome Editing veränderten Organismen im Vordergrund. Je nachdem, ob es sich um gentechnisch veränderte Organismen (GVO) handelt oder nicht, ist die Regulierung unterschiedlich. Laut Urteil des Europäischen Gerichtshofs fallen Genome Editing-Organismen nicht unter die sogenannte Mutagenese-Ausnahme und werden als GMO beurteilt. Mutagenese-Verfahren verändern das Erbgut von Organismen ungezielt, aber ohne Hinzufügen von fremdem Genmaterial. Die rechtliche Kategorie «Mutagenese» umfasst jedoch nur solche Verfahren, die zum Zeitpunkt der Festlegung dieser Regelung als Verfahren dieser Kategorie verstanden worden sind. Mit Genome Editing veränderte Organismen wurden hingegen als GMO deklariert. Die Schweiz hat die Mög-

lichkeit, der nunmehr restriktiveren Auslegung der EU-Regulierung zu folgen oder eine liberalere «innovationsfreundlichere» Regulierung für Genome Editing zu entwickeln. Die in der Schweiz verfassungsrechtlich festgeschriebene «Würde der Kreatur» steckt den Rahmen der Nutzung von Genome Editing weiter ab: nur wenn Vorteile des Genome Editings, etwa von Nutztieren, ausreichend konkretisiert sind, kann die Würde der Kreatur hinter diese anderen schützenswerten Interessen (wie etwa Ernährungssicherheit) zurücktreten.

Gene Drive-Anwendungen sind ebenfalls von dieser Einordnung von Genome Editing-Organismen als GVO betroffen. Darüber hinaus stellen sich bei dieser Anwendung Fragen nach Biosicherheit und Biodiversität, auch vor dem Hintergrund von Auswirkungen, die nationale Grenzen überschreiten (können). Diese Aspekte sind in internationalen Abkommen wie dem Cartagena-Protokoll (darin insbesondere dem Vorsorgeprinzip) behandelt. Im Bereich der Biosecurity bestehen in der Schweiz legislative Spielräume zur (insbesondere restriktiveren) Regulierung von Gene Drives.

Ethischer Diskurs

Die Entwicklung von Genome Editing-Verfahren hat ethische Reflexionen angestossen. Die untersuchten Debatten zu Genome Editing in der Humanmedizin schliessen an vergangene und laufende Debatten zur Gentherapie, zur Präimplantationsdiagnostik oder zur Forschung an embryonalen Stammzellen an. Der eingebürgerte Begriff «Genome Editing» vermittelt grössere Präzision und geringere Fehleranfälligkeit der neuen gegenüber älteren Verfahren, die unter dem Begriff des «Genetic Engineerings» subsummiert werden.

Der ethische Diskurs bewegt sich, angesichts der relativen Neuheit von Genome Editing und der Unsicherheit über tatsächlich realisierbare Anwendungen, in einem hypothetischen Raum, in dem sowohl Ängste als auch Hoffnungen Platz einnehmen. Die Stellungnahmen bewegen sich zwischen einem forschungsskeptischen Prinzip der Vorsicht angesichts der Ungewissheit und Irreversibilität mancher Eingriffe (bei Keimbahneingriffen) und einer forschungsfreundlichen Zustimmung zu jeder Art von Forschung, solange eine hinreichende Risikoabklärung vorliegt. Zentral im Diskurs ist die Unterscheidung zwischen Therapie und Enhancement (Verbesserung), wobei gerade die Trennlinie zwischen diesen Formen schwer zu ziehen ist und problematisiert wird. Therapeutischen Einsätzen zur Heilung von Krankheiten wird in jedem Fall grössere ethische Legitimität zugesprochen als verbessernden Eingriffen. Somatische Eingriffe mit therapeutischem Ziel werden dementsprechend ethisch allgemein positiv bewertet, solange eine umfassende Risikoabwägung vorgenommen wird. Keimbahneingriffe werden als derzeit nicht ethisch verantwortbar eingeschätzt; die Beurteilung der prinzipiellen Legitimität zukünftiger Eingriffe geht jedoch auseinander.

Die Analyse hat mehrere Gründe identifiziert, die impliziten und expliziten Forderungen nach einem Moratorium von Keimbahneingriffen zugrunde liegen. Ein Moratorium solle Zeit verschaffen, um den gesellschaftlichen Diskurs über Keimbahneingriffe zu fördern oder Fragen nach technischen und klinischen Risiken von Eingriffen wissenschaftlich zu klären. Moratoriumsforderungen bleiben jedoch mitunter vage hinsichtlich der zeitlichen Begrenzung, der Vorgehens-

weise während und nach Abschluss des Moratoriums und hinsichtlich der Tatsache, wie letztendlich mit Dissens umgegangen wird.

Ökonomische Implikationen von Genome Editing für die Schweiz

Die Entwicklungen und Anwendungen von Genome Editing-Verfahren sind auch mit wirtschaftlichen Erwartungen und Interessen verbunden. Nahrungsmittel- und Pharmaunternehmen sowie Biotechnologiefirmen haben bereits entsprechende Produkte und Anwendungen patentieren lassen. Die durchgeführte explorative Untersuchung der Wahrnehmung und Anwendung von Genome Editing-Systemen sowie der Beurteilung ihrer Relevanz und Auswirkungen sowie der Rahmenbedingungen durch Schweizer Unternehmen hat gezeigt, dass die gesellschaftliche Akzeptanz ein zentrales Kriterium in Überlegungen zum unternehmerischen Einsatz von Genome Editing-Verfahren darstellt. Als weitere wichtige Faktoren in den Überlegungen der Unternehmen wurde die Verfügbarkeit anderer, etablierter Verfahren (wie z. B. klassische Züchtungsmethoden) genannt.

Die ökonomischen Implikationen von Genome Editing für Schweizer Unternehmen und die Schweizer Wirtschaft sind derzeit schwer einzuschätzen. Im Rahmen der Untersuchung fielen die Äusserungen der befragten Unternehmen in Bezug auf zukünftige Auswirkungen von Genome Editing eher zurückhaltend aus. Trotzdem konnten Tendenzen wie steigender Wettbewerb und Druck durch ausländische Firmen auf Schweizer Unternehmen festgestellt werden; ein Umstand, der mit den rechtlichen Rahmenbedingungen in der Schweiz zusammenhängt. In Bezug auf Forschungsprozesse fielen die Einschätzungen ambivalent aus; obwohl jene Unternehmen, die bereits Genome Editing verwenden, eine Beschleunigung des Forschungsprozesses durch die CRISPR-Technologie feststellen, fielen die Einschätzungen der Konsequenzen dieser Beschleunigung auf die Unternehmen (z. B. hinsichtlich Arbeitsplätze) unterschiedlich aus.

Schlussfolgerungen

Genome Editing-Verfahren und insbesondere CRISPR-Systeme ermöglichen die Veränderung von DNA präziser, einfacher und schneller als frühere Methoden der Gentechnik. Sie stellen jedoch keinen technologischen Endpunkt dar, sondern werden laufend weiter entwickelt. Sie nehmen heute, erst wenige Jahre nach deren Entdeckung, eine zentrale Rolle in der genetischen und biotechnologischen Forschung und Entwicklung ein.

Genome Editing als verflochtenes und komplexes Thema

Die Diskussion über und der Umgang mit Genome Editing erfordern eine differenzierende Perspektive auf die jeweilige Technologie und ihre konkreten Anwendungsfälle. Es existiert nicht ein Ansatz des Genome Editings, sondern verschiedene biotechnologische Methoden, die zu unterschiedlichen Zwecken an unterschiedlichen Zellen und Organismen eingesetzt und laufend weiterentwickelt werden. Je nach verwendetem Verfahren, dessen Einsatzziel und dem behandelten Organismus stellen sich andere technische Herausforderungen und können andere Aus- und Nebenwirkungen auftreten. Je nach Anwendung und Zielsetzung können die ge-

gesellschaftlichen Implikationen und Beurteilungen unterschiedlich ausfallen. Genome Editing-Verfahren entziehen sich einer pauschalen Beurteilung und sollten differenziert betrachtet werden.

Genome Editing-Methoden sind in ihrer Anwendung an eine Reihe anderer Technologien gebunden, die selbst Herausforderungen und mitunter Risiken mit sich bringen. Ein Beispiel wären Vektoren zur Einbringung der Genome Editing-Systeme in die Zelle, die je nach Art und Aufbau technische Herausforderungen darstellen und Risiken mit sich bringen können (z. B. Immunreaktionen im menschlichen Körper).

Über die Technik und das Wissen hinaus benötigt der Einsatz von Genome Editing institutionelle und gesellschaftliche Rahmenbedingungen. Dies verdeutlicht das Beispiel der Keimbahntherapie: Selbst falls Keimbahneingriffe zur Prävention der Weitergabe von Erbkrankheiten sicher und wirksam sein sollten, müssten Praktiken der menschlichen Fortpflanzung an diese Intervention angepasst werden. Das bedeutet, dass Paare, bei denen Fälle von Erbkrankheiten bekannt sind, assistierte Reproduktion – eine In-vitro-Fertilisation (IVF) und Präimplantationsdiagnostik (PID) – durchlaufen müssen. Die Diskussion um Genome Editing-Anwendungen muss diese technische und gesellschaftliche Einbettung ihrer Anwendungspraxis berücksichtigen. Es geht nicht nur darum, ob bestimmte Anwendungen per se sicher und erwünscht sind, sondern auch wie verbundene Rahmenbedingungen beurteilt werden.

Höhere Präzision und Geschwindigkeit – mitunter unklare Auswirkungen

Die Präzision von Genome Editing-Verfahren ist immer im Vergleich zu zuvor genutzten Methoden der Gentechnik zu sehen. Genome Editing kann Off- und On-Target-Effekte hervorrufen, die unerwünschte Effekte auf die Funktion des Organismus oder weitere Auswirkungen haben können. Die Beurteilung dieser Auswirkungen ist nicht generalisiert möglich.

Die Identifikation von Off- und On-Target-Effekten stellt eine zentrale Herausforderung des Genome Editings dar. Systematische Forschung zu Off- und On-Target-Effekten erscheint zielführend, um Präzision und Sicherheit von Genome Editing-Verfahren in verschiedenen Anwendungsgebieten besser einschätzen zu können. Derzeitige Untersuchungen nutzen unterschiedliche Ansätze und Massstäbe zur Identifikation derartiger Effekte – der Sequenzierung des Genoms oder einzelner DNA-Abschnitte. Die Festlegung von adäquaten wissenschaftlichen Standards und Richtlinien für die Messung von Off-Target-Effekten ist angezeigt, um die Vergleichbarkeit verschiedener Studien herzustellen und eine solide Grundlage für die Beurteilung von Genome Editing-Verfahren und -Anwendungen zu schaffen.

Daneben ist die Nachweisbarkeit von bestimmten Genome Editing-Eingriffen in das Erbgut von Organismen derzeit schwierig oder unmöglich. Da sie jedoch eine zentrale Vorbedingung für die Kontrolle des rechtskonformen Einsatzes von Genome Editing, vor allem in der Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion, darstellt, sollte die Klärung der Grenzen bestehender Nachweismethoden sowie die Forschung zu und Entwicklung von verbesserten Nachweismethoden verfolgt werden. Ebenso wäre zu klären, welche Begleitmassnahmen erforderlich

sind, um eine Verknüpfung einer festgestellten genetischen Veränderung mit dem Einsatz von Genome Editing herstellen zu können.

Das Wissen um die Funktion von Genen, die Wechselwirkung genetisch bedingter Eigenschaften untereinander sowie ihre Wechselwirkungen mit der Umwelt ist in vielen Bereichen immer noch eingeschränkt. Selbst unter der Annahme eines hochpräzisen und effizienten Genome Editings ohne Off-/On-Target-Effekte können die weiteren Auswirkungen je nach modifizierter DNA-Sequenz und Organismus nicht immer vollständig vorausgesehen werden. Gesellschaftliche Akteurinnen und Akteure, die Informationen und Einschätzungen rund um Genome Editing und dessen Anwendung vermitteln, müssen offen mit den Grundlagen dieser Informationen und Einschätzungen umgehen. Sie sind gefordert, die Grenzen des derzeitigen Wissensstandes klar zu kommunizieren, um Möglichkeiten, Risiken und Auswirkungen des Einsatzes von Genome Editing für unterschiedliche Zwecke besser diskutieren und einschätzen zu können. Derzeit vermitteln manche Akteurinnen und Akteure Prognosen und Erwartungen hinsichtlich einer bevorstehenden erfolgreichen Realisierung von Eingriffen und möglicher Auswirkungen, deren empirische Grundlage unsicher ist. Prognosen und Erwartungen sollten vor dem Hintergrund immer wieder auftretender «Hypes» rund um neue Technologien kritisch analysiert und hinterfragt werden. Die Grundlage derartiger Einschätzungen muss mit Sorgfalt betrachtet und gegebenenfalls aktiv eingefordert werden. Versprechungen sind vor dem Hintergrund der politisch-normativen Position, ökonomischer oder anderer Interessen der sie äussernden Akteurinnen und Akteure zu analysieren.

Fortsetzung gesellschaftlicher Debatten und Kontroversen

Anwendungen von Genome Editing sind nicht nur auf ihre technische Realisierbarkeit und mit ihnen verbundene Risiken zu reduzieren. Sie sollten als gesellschaftlich eingebettete Technologien verstanden werden, die vor dem Hintergrund bestehender sozio-normativer Herausforderungen und Konflikte eingeordnet werden, diese reproduzieren und gegebenenfalls verändern. Da viele der kontroversen Aspekte der Nutzung von Genome Editing nicht neu sind, lohnt der Blick auf bisherige, ähnliche gesellschaftliche Auseinandersetzungen. Der erneute Anstoss derartiger gesellschaftlicher Kontroversen durch Genome Editing sollte als Chance verstanden werden, die Debatte konstruktiv fortzuführen und womöglich einen politisch und gesellschaftlich gangbaren Weg des Umgangs miteinander und mit den Möglichkeiten dieser Technologie zu finden.

Soziale, ethische und praktische Zusammenhänge können unter Umständen Form und Auswirkungen des Einsatzes von Genome Editing hemmen, fördern oder verändern. In allen besprochenen Anwendungsfeldern stellt sich die Frage, ob und welche Anwendungen und damit einhergehende Notwendigkeiten prinzipiell gesellschaftlich erwünscht sind beziehungsweise inwiefern die Beantwortung dieser Frage einzelnen Individuen – etwa den Forscherinnen und Forschern, Unternehmerinnen und Unternehmern, Politikerinnen und Politikern oder letztendlich den Konsumentinnen und Konsumenten – überlassen wird. Öffentlich geführte Debatten und ein gesellschaftlicher Diskurs zu Bedingungen, Möglichkeiten, Risiken und der Erwünschtheit von Genome Editing-Anwendungen werden als zentrale Antworten auf viele durch Genome Editing aufgebrachte Herausforderungen genannt. Gleichzeitig zeigen sich immer wieder Un-

klarheiten hinsichtlich der Eigenschaft und Verteilung verschiedener gesellschaftlicher Positionen und Haltungen gegenüber Genome Editing-Anwendungen in der Schweizer Bevölkerung.

Diskursprojekte und Dialogveranstaltungen können einen ersten Schritt und wichtigen Beitrag zum Austausch zwischen Wissenschaft und Gesellschaft liefern. Neue Wege der Umsetzung derartiger Veranstaltungen könnten erforscht und bereits bekannte Wege (z. B. Bürgerworkshops oder Wissenschaftscafés) weiter beschritten beziehungsweise für das Thema Genome Editing adaptiert werden. Inter- und transdisziplinäre Forschung kann einen Beitrag zur Verbesserung derartiger Projekte liefern und darüber hinaus Licht auf die sich entwickelnde Haltung verschiedener sozialer Gruppen auf das Genome Editing und dessen Anwendungen werfen. Natur-, Sozial- und Geisteswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler sollten dabei mit der interessierten Öffentlichkeit zusammenarbeiten.

Die von unterschiedlichen Seiten geforderte, breite öffentliche Debatte über Genome Editing und dessen unterschiedlichen Anwendungen muss entlang einer Reihe von Fragen reflektiert werden, u. a.:

- **Zielsetzung:** *Welche Ziele sind mit einer solchen Debatte verbunden? Was geschieht mit den Ergebnissen? Wie werden sie in der weiteren gesellschaftlichen, politischen und wissenschaftlichen Praxis berücksichtigt? Welche Themen werden anfangs adressiert?*
- **Teilnahme:** *Wer sollte an der Debatte teilnehmen? Wie werden verschiedene Stakeholdergruppen (z. B. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Unternehmerinnen und Unternehmer, Bürgerinnen und Bürger) adäquat eingebunden? Wie kann eine Teilnahme ganz unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen erreicht werden? Welche Ressourcen (Informationen, Zeit, Geld etc.) benötigen unterschiedliche soziale Gruppen, damit eine Teilnahme für sie möglich ist?*
- **Prozess und Umsetzung:** *Wie muss eine derartige Debatte gestaltet sein, um konstruktiv zu sein? Wie kann sie initiiert und moderiert werden? Wie treten verschiedene Akteurinnen und Akteure beziehungsweise Gruppen auf Augenhöhe in Kontakt zueinander? Was braucht es für einen offenen und vorurteilsfreien Umgang miteinander? Wie wird mit neu aufgetauchten Themen umgegangen?*
- **Ergebnisse:** *Wie sollen die Ergebnisse vorliegen? Was geschieht mit den Ergebnissen? Welche Legitimität hat ein in der Debatte gefundener Konsens oder Dissens? Wie werden die Ergebnisse in die Praxis überführt?*

Partizipative Gesetzgebung unter Unsicherheit

Der wiederholte Ruf nach öffentlichen Debatten kann auch als Forderung nach modernisierten Formen der Regulierung neuer Technologien verstanden werden. Lässt sich angesichts verhärteter politischer Fronten, ungewisser Technik- und Regulierungsfolgen sowie vielfältiger, zum Teil noch unvorhersehbarer Fallkonstellationen keine generelle inhaltliche Bestimmung finden, so müssen gesetzgeberische und rechtliche Entscheidungsmechanismen geschaffen werden, welche ausreichend Flexibilität für die unsicheren Konfliktlagen im Bereich neuer Technologien aufweisen. Die heutige Risikogesellschaft sieht sich mit Problemen konfrontiert, die dem gezielten staatlichen Einfluss entzogen sind: Vor allem im Umgang mit neuen Technologien können

Regulierungsversuche oftmals nur noch unter Korrektur- und Revisionsvorbehalt erfolgen. Die fortlaufende Anpassung einmal getroffener Entscheidungen lässt sich dann etwa durch Konzepte verteilter Verantwortung, durch reflexive Regulierung beziehungsweise Selbstregulierung oder durch Prozeduralisierung erreichen, beispielsweise durch gestufte Entscheidungsverfahren auf der Rechtsanwendungsebene.

Der Schweizer Bundesrat hat kürzlich einen solchen Anpassungsversuch unternommen (30.11.2018), in dem durchaus eine Öffnung des Regulierungsrahmens für die veränderlichen Bedingungen neuer Technologien erkennbar ist. Das geltende Gentechnikrecht soll nunmehr «risikobasiert» den neuen Entwicklungen angepasst werden, ohne dabei das Vorsorgeprinzip aufzugeben. Es sollen Risikokategorien geschaffen werden, für die jeweils unterschiedliche Anforderungsstufen gelten sollen. Dabei sollen auch zukünftige Entwicklungen in der Gentechnologie berücksichtigt werden. Darauf zielen schliesslich entsprechende Vorhaben, die je nach Risikokategorie vereinfachte Verfahren mit geringeren Anforderungen einführen möchten, deren Realisierung jedoch weiterhin zahlreiche Fragen aufwirft, wie zum Beispiel:

- Wie sollen die Risiken konkret bestimmt werden?
- Lässt sich die beabsichtigte «Innovationsöffnung» überhaupt mit den restriktiveren Vorgaben der EU vereinbaren, welche jedenfalls vorläufig Bestand haben werden?
- Wie wird sich eine abweichende Regulierung auf den internationalen Warenverkehr auswirken? (Insoweit bleibt es weiterhin bei der Notwendigkeit, Kennzeichnungs- und Identifizierungstechniken im Bereich der Gentechnologie weiterzuentwickeln.)

Trotz dieser rechtlichen Öffnung wird das schweizerische Gentechnikrecht nicht ohne Rücksicht auf die europäische Rechtsentwicklung zu novellieren sein. Hier dürfte also allenfalls von einem eingeschränkten Handlungsbedarf im Sinne eines «Beobachtungsbedarfs» die Rede sein. Im Übrigen sind die Handlungsoptionen entlang der regulatorischen Grenzen zu bestimmen, welche der Schweiz durch internationale Abkommen gezogen sind.

Executive Summary

Background information

Genome editing techniques facilitate the modification of the genome more precisely and simply than ever before. In the past few years, their application in basic as well as applied research has grown rapidly. In contrast to earlier genetic engineering methods, it is no longer possible to recognise certain types of genetic changes produced with the aid of genome editing techniques.

Genome editing is used for a variety of purposes. In basic research, the properties and function of genes or DNA sequences are studied. In human medical research, the focus is on preventive or therapeutic applications. In the field of plant sciences, genome editing is used in order to render plants more resistant to diseases and environmental influences or to modify their growth and quality. In the field of animal breeding, genome editing is used to strengthen disease resistance, enhance the quality of meat or improve the growth characteristics of animals. Gene drive applications that utilise genome editing could even modify organisms in a targeted manner in entire ecosystems, for example in order to prevent the transmission of diseases by insects.

The use of genome editing is associated with various positive as well as negative expectations in terms of the potential impacts on people, society and the environment. Controversies exist with regard to these potential impacts, safety, ethical assessments and the social desirability of various application scenarios. Furthermore, the situation with respect to the existing legal framework is also under discussion. In the fields of agriculture and food production there is disagreement on how genome-edited organisms should be classified at the legal level.

Objectives of the study

This interdisciplinary assessment of technological impacts focuses on genome editing techniques and their use in various areas of application, including human medicine (e.g. xenotransplantation, somatic gene therapy and germ line therapy), agriculture (e.g. plant and animal breeding) and gene drive applications. The study addresses the current status of research and the use of genome editing techniques in these areas. The assessment of technological impacts identifies and examines risks and opportunities, potentials and uncertainties, plus the possible social impacts of these techniques and their various applications. The study also addresses the question of the extent to which the objectives of the applications examined, which until recently had been pursued using other genetic engineering methods, now need to be reassessed as a result of the use of genome editing. It analyses the existing legal framework and examines the necessary criteria for adapting the corresponding legal provisions. It examines the ethical discourse and the resulting arguments regarding the assessment of this technology. Furthermore, the study also identifies and discusses potential economic implications of genome editing in Switzerland.

Research design and methods

The study is interdisciplinary in nature and involves a combination of methodological approaches:

- Research, evaluation and discussion of specialised literature, combined with qualitative interviews with specialists in the field, form the basis for the analysis and identification of the technical potentials and limitations of genome editing for various purposes, together with an assessment of the associated risks, opportunities and other impacts.
- Workshops with Swiss stakeholders introduce different social perspectives into the project concerning two selected genome editing application scenarios – germ line therapy and plant breeding.
- An expert report analyses the legal framework for the various uses of genome editing and identifies requirements and options at the legislative level.
- Analysis of selected statements of position circumscribes the ethical debate on genome editing relating to human medicine.
- An exploratory online survey of Swiss companies in the pharmaceuticals and agriculture sectors yields initial insights into potential economic implications of genome editing.

A group of experts representing a variety of disciplines and institutions accompanied the study and supported the project team's research process by providing feedback and suggestions.

Findings

Principles of genome editing: potentials and challenges

Genome editing methods such as zinc finger nucleases (ZFNs), transcription activator-like effector nucleases (TALENs) and clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR) comprise a “sensor” (protein or RNA) and a “cleaver” (nuclease). They can be engineered so that the “sensor” adheres to a predefined DNA locus, where the “cleaver” then produces a double-strand break. The latter initiates cell repair mechanisms that are used for making the targeted DNA modification. Genome editing can knock out genes, knock in DNA sections or delete entire sequences. It is possible to modify DNA without bringing in foreign DNA or to introduce DNA templates of the same species (cisgene) or of a foreign species (transgene). CRISPR systems are the most frequently deployed genome editing systems. Compared with ZFNs and TALENs, they are the simplest and most cost-effective to produce and can even simultaneously give rise to multiple genetic modifications.

Despite the higher precision and simpler application of genome editing systems, they face a number of technical challenges: if the genome editing system cleaves at an undesired DNA locus, this can result in off-target effects, which in certain circumstances can have an effect on the function of the cell or organism. Avoiding and identifying these off-target effects and their impacts is a complex issue. Furthermore, a double-strand break at the intended locus can take place in a way other than planned and change the outcome (on-target effects). In the case of a mosaic, not all targeted cells in an organism are equally modified, which can lessen the effect of the intervention or give rise to other effects. Other challenges include the insertion of ge-

nome editing systems into the targeted cells with the aid of different vectors and a lack of knowledge about the function of genes and their interactions.

Xenotransplantation

The term “xenotransplantation” refers to the transplantation of cells, tissues and organs between different species. Xenotransplantation between pigs and humans is being researched with a view to overcoming the existing shortage of human donor organs. Genetic modification of pigs as an organ source is a prerequisite in order to avoid strong rejection reactions to a foreign organ implanted in a human body. Genome editing both simplifies and speeds up the genetic modification of pigs. In addition, genome editing can be used to remove potentially harmful retroviruses from a pig’s genome. In experiments with baboons, significantly longer survival times were achieved for the organ recipients using adapted medication and organs from pigs that had been genome-edited multiple times, especially for organs such as the heart and kidneys. Despite the high expectations, no clinical studies have been carried out to date on humans involving organs from genome-edited pigs. Irrespective of the potentially successful realisation of xenotransplantation, ethical controversies continue to exist regarding animals’ rights, identity issues and undesirable social side-effects. Redesigning the existing system of transplantation from one human being to another (allotransplantation) would be a possible alternative to the xenotransplantation strategy.

Somatic gene therapy

Somatic gene therapy targets the causal healing of diseases that occur due to changes in the genome. The involved genes are modified in the somatic cells, either directly in the body (*in vivo*) or in cells outside the body (*ex vivo*) in the laboratory (*in vitro*), which are subsequently implanted in the patient’s body. The modifications are not inherited by the patient’s offspring. Somatic gene therapy strategies focus on the healing of genetic diseases, the elimination of retroviruses in the patient’s genome (e.g. human immunodeficiency virus, HIV), new forms of immunotherapy in cancer patients and direct combating of cancer cells. Somatic gene therapies demonstrating various degrees of success had already been developed, tested and in some cases officially approved even before the development of genome editing. While some patients died as the result of side-effects of somatic gene therapy, others were healed. The first applications of somatic gene therapy are being considered in particular in the cases of diseases for which there are no therapy alternatives.

Genome editing can render somatic gene therapy more precise, more effective and less complex. Initial clinical studies involving the use of ZFNs and TALENs are already being carried out, while therapies involving CRISPR/Cas9 are currently in the development stage. One of the main challenges here concerns the targeted and sufficient introduction of the genome editing systems into the patient’s body cells with the aid of vectors. Under certain circumstances, vectors themselves are associated with side-effects. In addition, the impacts of on- and off-target effects of somatic gene therapy need to be clarified. At the social level, the question arises as to how the currently high costs of somatic gene therapy are to be financed.

Germ line therapy

Germ line cells contain the complete genetic information that can be inherited by offspring. Germ line therapy changes the DNA of offspring by genetically modifying the ova, precursor sperm cells, spermatozoa or fertilised ova. The prevention of hereditary diseases is regarded as the principal goal of germ line therapy, though it could also be used for selecting or enhancing genetically related qualities (human enhancement).

The functions and interactions of genes in human beings are not yet sufficiently understood, and this is the reason why the consequences of genome editing of the germ line remain unclear. Furthermore, in laboratory tests with embryos, off- and on-target effects and mosaicisms have occurred, and their impacts on the organism are difficult to estimate. Germ line interventions are a subject of controversy, not only from the point of view of safety, but also for social reasons and on ethical grounds. The focus of the debate is on issues relating to the definitions of health and disease, and the legitimacy of interventions in the germ line for specific purposes. Germ line interventions are prohibited in many countries, including Switzerland. In many cases, hereditary diseases can be prevented through in vitro fertilisation and preimplantation diagnosis, which are already possible and admissible, and this is why the necessity of germ line interventions is being questioned.

Scientists are of the opinion that germ line intervention will in principle be possible in the future. Its most likely use will be in connection with monogenic diseases. The current status of science and technology is regarded as insufficient for permitting germ line interventions on human beings. Nonetheless, initial unapproved germ line interventions on human beings were carried out in China in 2018. In the course of in vitro fertilisation procedures, a gene was modified in the embryos by means of CRISPR/Cas9 in order to strengthen the children's resistance to HIV. The announcement of this experiment after the births reawakened the debate on the legitimacy and use of germ line interventions.

Plant breeding

In the field of plant breeding, genome editing methods – especially CRISPR – have rapidly become established in research and development. Genome editing is used to create resistance to biotic or abiotic stress, improve the quality of foodstuffs and animal feeds, and modify other agronomic traits. Initial field trials with modified plants have already been registered in the USA and Europe, for example for rapeseed, potatoes and poplars. Rapeseed and soya modified through genome editing are already being commercially cultivated and marketed in the USA and Canada.

Alongside the technical advantages of genome editing (modifying plants is more precise, as well as simpler and quicker), the proponents of the use of genetic engineering in agriculture see further potential in the fact that existing regulations and stigmas associated with genetically modified organisms can be avoided. If selective or minor modifications of a plant's DNA are carried out, with today's technology the resulting modifications cannot be distinguished from those genetic changes that take place within the scope of conventional breeding or natural mutation. In the USA and certain other countries, plants that have been modified through ge-

genome editing are not classified as genetically modified organisms (GMOs), which reduces development and approval costs and facilitates market access. The European Court of Justice has classified them as GMOs, however. Switzerland could either adopt the latter classification or choose a more liberal approach.

For the success or failure of genome editing in plant breeding, the degree of acceptance of genome-edited plants and the foodstuffs produced from them within the trade and by consumers is regarded as the central factor. This depends in part on how natural the plants are found to be, the benefits offered by genome editing, how the profits are distributed, and other social factors. The potential environmental and health risks associated with genome-edited plants cannot be evaluated on a general basis, but rather require a case-by-case assessment commensurate with the type of modification, the target organism and the intended purpose. Unintended side-effects of the genetic modification (e.g. off-target effects) have to be taken into account. The import of non-designated seeds, foodstuffs and animal feeds or their ingredients from genome-edited plants gives rise to challenges relating to technical, legal and communication factors for the cultivation, production and marketing of foodstuffs and animal feeds. These challenges will need to be clarified in detail.

Animal breeding

In the field of animal breeding, genome editing methods have the potential to significantly increase the efficiency and precision of genetic modification processes in comparison with conventional genetic engineering and other techniques. Research and development are being carried out in line with the conventional objectives of animal breeding: to increase the animals' resistance to disease, build up muscle tissue, improve the quality of milk or bring about other desirable characteristics (e.g. hornless livestock, changes in the quality of sheep's wool). Research is also being carried out in the evolving field of "biopharming", in which animals produce substances in their body for use in medicine. The first transgenic animal to be developed for food use – a salmon – was approved as a foodstuff in the USA in 2015 following a process that lasted around 25 years. A tilapia modified through genome editing, with a higher fillet yield and faster growth rate, could be approved in Argentina in 2019.

The risks for human beings, fauna and flora associated with unintended side-effects of genetic modification are being discussed in the same way as the risks relating to genetically modified plants, and they, too, cannot be assessed globally. Genome editing could further accelerate the trend towards the reduction of genetic diversity in the field of animal breeding. The unintended release of genome-edited livestock is regarded as less critical in comparison with plants, but is considered a relevant risk in the field of pisciculture. Genome editing could avoid the need for painful interventions in animals (e.g. dehorning of cattle), but at the same time it interferes with their natural way of life. As a technical solution, genome editing could pursue more comprehensive and further-reaching strategies such as the general improvement of husbandry conditions. Questions also arise, for example concerning the naturalness of such interventions and the legally anchored dignity of animals in the Swiss context. Furthermore, the degree of acceptance of foodstuffs from such animals and from modified plants remains uncertain.

Gene drives

Gene drives are self-propagating genetic mechanisms that can cause genetic modifications to be inherited by offspring with a significantly higher probability in comparison with normal hereditary processes. They occur naturally, but with the aid of genome editing, especially using CRISPR systems, the targeted use of gene drives becomes possible, e.g. for the dissemination of desired genetically determined properties within a few generations in a population (conversion drive), or for the reduction or eradication of a population (suppression drive). In the laboratory, the fundamental realisability of gene drives has been demonstrated in tests on yeasts, fruit flies and anopheles mosquitoes.

Gene drives could be used in the fields of disease prevention, agriculture and nature conservation. Research is currently being carried out with the aim of preventing malaria by eradicating the anopheles mosquito. Here, gene drives could be used to ensure that only male offspring are produced, so that ultimately the overall population would be reduced and eventually collapse, and the transmission of malaria would thus be restricted. In the field of agriculture, gene drives could be used to combat pest populations. Nature conservation could benefit from the eradication of invasive species that harm the ecosystem.

However, there are concerns regarding the use of gene drives, especially in connection with the high degree of invasiveness that can be attributed to these systems. Keeping their spatial and temporal spread under control appears to be difficult, if not impossible, and the same applies with respect to the reversibility of their application. The danger of spreading gene drives to other populations or through cross-breeding with other species is seen as a threat to ecosystems and biodiversity. On the other hand, the development of resistance to gene drives could occur, which would then render them ineffectual. To date we do not have sufficient knowledge of the role and function of species or populations in ecosystems, and this makes risk assessment more difficult. Gene drives could have undesirable side-effects on flora and fauna. The unintended release of gene drives from research activities in enclosed facilities is also conceivable. Their possible misuse or application for military purposes represents another source of risk. The extent to which the current risk assessment processes and legal provisions suffice for the use of gene drives needs to be clarified. Here, foreseeable challenges could arise in association with the development of suitable methods for assessing risks and the governance of gene drives.

Legal context and regulation of genome editing in Switzerland

Depending on the intended use of genome editing, various national and international legal provisions and framework conditions exist that govern its application in a variety of areas.

In Switzerland, both in clinical trials and as standard therapies, *xenotransplantations* have to be officially approved due to the associated infection and health risks for human beings, but in principle they are permitted for therapeutic purposes. Legal provisions exist in Switzerland governing pre- and after-care which concern the protection of the patient, as well as of the animal as the organ source and the environment in general (e.g. prevention of the risk of infection of third parties). Here the risks and benefits have to be carefully weighed up. In

addition, provisions relating to the dignity of animals also have to be complied with. Genome editing has the potential to alter the risk assessment of xenotransplantation, above all through the reduction of rejection reactions and the threat posed by retroviruses.

Somatic therapy is permissible in Switzerland if it is carried out for diagnostic, therapeutic or preventive purposes. By contrast, *germ line interventions* are prohibited in Switzerland both by national legislation and in accordance with the ratified Biomedicine Convention. At present, in view of the insufficient status of knowledge and uncertain technology, the prohibition is still a matter of contention, but this could change if the risk-benefit ratio should be improved through further research and development. In the context of basic research, the question arises concerning the regulation of *embryo research with genome editing*. While research on supernumerary embryos and the production of embryos for research purposes are prohibited in Switzerland, laboratory research on embryonic stem cells from supernumerary embryos is permitted.

With respect to *plant and animal breeding*, legislation is based on the classification of organisms modified through genome editing. The regulations differ depending on whether GMOs are involved. In accordance with the ruling by the European Court of Justice, genome-edited organisms are not covered by the mutagenesis exemption and are thus classified as GMOs. Mutagenesis techniques modify the genome of organisms in an untargeted manner but without the addition of foreign genetic material. However, the legal classification of “mutagenesis” only applies to those methods which – at the time this legal definition was formulated – were understood to be processes within this category. By contrast, organisms modified through genome editing were classified as GMOs. Switzerland has the option of abiding by this rather restrictive interpretation of the EU regulation or developing a more liberal and more innovation-friendly regulation governing genome editing. The “dignity of living beings” clause laid down in Switzerland’s federal constitution further defines the scope of utilisation of genome editing: only if the benefits of genome editing (e.g. of livestock) are sufficiently substantiated may the dignity of living beings be subordinated to other specified interests deemed worthy of legal protection (e.g. food safety).

Gene drive applications are also covered by this classification of genome-edited organisms as GMOs. In addition, with gene drive applications, questions arise regarding biosecurity and biodiversity, also with respect to impacts that (may) extend beyond national borders. These aspects are addressed in international treaties such as the Cartagena Protocol (which also addresses the principle of precaution). In the field of biosecurity there is room for manoeuvre in Switzerland’s existing legislation, in particular for the more restrictive regulation of gene drives.

Debate on ethical aspects

The development of genome editing methods has prompted reflections on ethical issues. The debates examined on genome editing in human medicine build on past and ongoing discussions on gene therapy, preimplantation diagnosis and research into embryonic stem cells. The term “genome editing” implies higher precision and a lower susceptibility to errors of the new methods as compared to the earlier methods, which are subsumed under the term “genetic engineering”.

In view of the relative newness of genome editing and the uncertainties regarding effectively realisable applications, the debate on ethical aspects is taking place at a hypothetical level where both fears and hopes are present. The statements of position vary between a cautious and somewhat sceptical approach to research, in view of the uncertainty and irreversibility of some procedures (e.g. germ line interventions), and a positive approach to all types of research, as long as the associated risks have been sufficiently clarified. One of the central topics under discussion concerns the distinction between therapy and enhancement – here the main problem is that it is difficult to clearly distinguish between the two. Therapeutic applications intended to heal diseases are always awarded a higher degree of ethical legitimacy than interventions aimed at bringing about an enhancement. Thus, somatic interventions with a therapeutic objective are generally more positively appraised from an ethical point of view, as long as a comprehensive risk assessment is carried out. Germ line interventions are currently regarded as ethically indefensible; however, there is disagreement regarding the fundamental legitimacy of future interventions.

The analysis identified a number of arguments on which implicit and explicit calls for a moratorium on germ line interventions are based. A moratorium would provide the necessary time frame for fostering social debate on germ line interventions or for scientifically clarifying issues relating to technical and clinical risks associated with such interventions. But calls for a moratorium remain vague with respect to its duration, the approach to be adopted during and at the conclusion of the moratorium, and the way in which dissent is ultimately to be dealt with.

Economic implications of genome editing for Switzerland

The development and uses of genome editing techniques are also associated with economic expectations and interests. Companies in the foodstuffs, pharmaceuticals and biotechnology sectors have already patented relevant products and applications. The exploratory survey on the awareness and use of genome editing systems and the assessment by Swiss companies of their relevance and impacts, as well as the framework conditions, showed that social acceptance is a central factor in deliberations on the use of genome editing methods by companies. The participating companies also cited the availability of other established methods (e.g. conventional breeding techniques) as a major factor in their deliberations.

The economic implications of genome editing for Swiss companies and the national economy are difficult to estimate at this time. The statements provided by the participating companies relating to the future impacts of genome editing were somewhat reticent in nature. Nonetheless, certain trends were cited, such as increasing competition and pressure on Swiss businesses from foreign companies – a situation that is related to the legal framework in Switzerland. With respect to research processes, the standpoints were ambivalent. Although the companies already using genome editing noticed an acceleration of the research process through CRISPR technology, the assessments of the consequences of this acceleration for companies (e.g. with respect to jobs) differed.

Conclusions

With genome editing techniques, in particular CRISPR systems, it is possible to modify DNA more precisely, easily and quickly in comparison with earlier genetic engineering methods. However, these technologies have not reached their zenith but are undergoing constant development. Only a few years after their discovery they are already playing a central role in genetic and biotechnology research and development.

Genome editing as an interwoven and complex issue

The debate on genome editing and its use calls for a differentiated view of the respective technologies and their specific areas of application. Genome editing is not a single technology, but rather encompasses a variety of biotechnological methods that are applied on different cells and organisms for various purposes and are continuously being developed further. Depending on the method applied, its intended purpose and the organism involved, the technical challenges differ and different impacts and side-effects may occur. Furthermore, the social implications and appraisals may also differ, depending on the application and objective. Genome editing methods cannot be assessed globally, but rather should be considered in a differentiated way.

In their application, genome editing methods go hand in hand with a variety of other technologies that bring in their own challenges and risks, for example, vectors for applying genome editing systems to the cell, which depending on their type and structure can present technical challenges and risks of their own (e.g. immune reactions in the human body).

In addition to technology and know-how, the use of genome editing also depends on institutional and social framework conditions. This is exemplified by germ line therapy: even if germ line interventions to prevent the passing on of hereditary diseases were found to be safe and effective, practices of human reproduction would have to be adapted to the intervention in question. This means that couples with known hereditary diseases would have to undergo assisted reproduction, i.e. in vitro fertilisation and preimplantation diagnosis. The debate on genome editing applications has to take account of this scientific and social embedding of the related implementation practices. The question is not only whether certain applications are per se safe and desirable, but also how the associated framework conditions are assessed.

Higher precision and speed – but sometimes unclear impacts

The precision of genome editing methods always has to be seen in comparison with the genetic engineering methods previously applied. Genome editing can give rise to off- and on-target effects, which can have undesirable impacts on the desired function of the organism or result in other unintended outcomes. It is not possible to assess these impacts in a generalised manner.

The identification of off- and on-target effects represents a central challenge for genome editing. Systematic research into off- and on-target effects would seem to be a constructive approach to better assessing the precision and safety of genome editing techniques in various areas of application. Current research applies different approaches and standards for identify-

ing effects of this nature – the sequencing of the genome or individual DNA segments. Specifying adequate scientific standards and guidelines for measuring off-target effects is necessary in order to enable comparisons to be made between studies and create a solid basis for assessing genome editing methods and applications.

In addition, the verifiability of certain genome editing interventions in the genome of organisms is currently very difficult or even impossible. However, because this is an absolute prerequisite for monitoring the legally compliant application of genome editing, above all in the fields of agriculture and food production, it is essential to clarify the limits of existing verification methods and to promote research into improved verification methods and further develop them. There is also a need to determine which support measures are required in order to be able to establish a link between an identified genetic modification and the use of genome editing.

In many areas, the degree of knowledge concerning the function of genes and the interactions of genetically related properties with each other and with the environment is still limited. Even assuming highly precise and efficient genome editing without off- or on-target effects, depending on the organism in question and the DNA sequence modified, it is not always possible to fully predict further impacts. Social players who broker information and assessments relating to genome editing and its applications have to openly address the foundations of the information and assessments in question. They have to clearly communicate the limits of the current status of knowledge in order to be able to better discuss and assess the potentials, risks and impacts associated with the application of genome editing for various purposes. Some parties are currently formulating predictions and expectations regarding the future successful realisation of interventions and potential impacts for which the empirical basis is uncertain. Predictions and expectations should be critically analysed and questioned taking into consideration the hypes that repeatedly occur regarding new technologies. The basis of such assessments has to be viewed with caution and, if necessary, the details underlying the assessment must be actively demanded. Promises must be viewed against the backdrop of the politically normative position and economic and other interests of the parties making the promises.

Continuation of social debates and controversies

Genome editing applications should not be regarded merely in terms of their technical realisability and the associated risks. They should be understood as socially embedded technologies within a context of socio-normative challenges and conflicts – challenges and conflicts which they mirror and may potentially influence. Since many of the controversial aspects of the use of genome editing are by no means new, it is worth taking a look back at previous social conflicts of a similar nature. The renewed impetus of such social conflicts triggered by genome editing should be seen as an opportunity to continue the debate in a constructive manner and, where possible, to find politically and socially feasible ways of engaging with each other and the potentials of this technology.

Depending on the circumstances, social, ethical and practical correlations can hamper, foster or change the form and impacts of the use of genome editing. In all the cited areas of application, the question arises as to which applications (if any) and the associated needs are in principle

socially desired, and to what extent the answers to these questions are to be left up to individuals, e.g. researchers, entrepreneurs, politicians and ultimately consumers. Public debates and social discourse on the conditions, potentials, risks and desirability of genome editing applications are cited as central solutions to many of the challenges posed by genome editing. At the same time, uncertainty repeatedly surfaces in the Swiss population regarding the content and demographics of various social positions and stances concerning genome editing.

Discussion projects and dialogue events can help pave the way and make significant contributions towards exchanges between science and society. New ways of implementing such events could be investigated, and tried-and-tested approaches (e.g. citizens' workshops and science cafés) could continue to be pursued or adapted to the issue of genome editing. Inter- and transdisciplinary research can help improve such projects and also shed light on the developing attitude of various social groups towards genome editing and its applications. Here, scientists from all fields have to work together with the interested public.

The broad-based public debate on genome editing and its various applications called for by different parties has to address a range of questions, including:

- **Objectives:** *Which objectives are associated with such a debate? What happens with the results? How will these be taken into account in future social, political and scientific practice? Which topics will initially be addressed?*
- **Participation:** *Who should participate in the debate? How will the various stakeholders (scientists, entrepreneurs, citizens, etc.) be adequately incorporated into the debate? How can the participation of widely differing population groups be achieved? Which resources (information, time, financing, etc.) do the various social groups need so that participation is possible for them?*
- **Process and implementation:** *What form should a debate of this nature take so that it can be rendered constructive? How can it be initiated and moderated? How can the various players and groups enter into contact with one another on an equal footing? What is required in order to ensure an open and non-discriminatory approach to one another? How will newly raised issues be dealt with?*
- **Results:** *How are the results to be presented? What happens with the results? What degree of legitimacy will a consensus or dissent found in the debate have? How will the results be put into practice?*

Participatory legislation in the face of uncertainty

Repeated calls for public debate may be interpreted as a demand for modernised forms of regulation for new technologies. In the event that a general agreement cannot be reached due to hardened political fronts, uncertain consequences of technologies and their regulation and a diversity of in some cases unforeseeable scenarios to consider, legislative and regulatory decision-making mechanisms have to be created that are sufficiently flexible to accommodate the uncertain conflict situations in the area of new technologies. Today's risk society finds itself confronted with problems that are beyond the specific influence of the state. Especially with respect to new technologies, regulatory efforts can often only proceed on condition of correc-

tion and revision. The ongoing adaptation of decisions already implemented can then be assured through concepts of shared responsibility, reflexive regulation, self-regulation or proceduralisation, for example by step-by-step decision-making processes at the legal application level.

The Swiss Federal Council recently made such an attempt at adaptation (on 30 November 2018) in which the opening up of the regulatory framework to incorporate the changed conditions of new technologies was clearly recognisable. The applicable genetic engineering law is now to be adapted on a “risk-based” basis to the new developments, without abandoning the principle of precaution. Here, risk categories are to be created for which differing requirement levels are to apply. Thus, account is to be taken of future developments in the field of genetic engineering. Different projects are pursuing this through the introduction of simplified procedures with fewer requirements, depending on the risk category. However, the realisation of this still raises numerous questions, including:

- How should the risks be concretely determined?
- Can the intended “innovation opening” be reconciled with the more restrictive EU requirements, which in any case will remain valid for the time being?
- What effect will a deviating regulation have on cross-border trade? (In this respect, this continues to concern the necessity to further develop labelling and identification technologies in the field of genetic engineering.)

Despite this regulatory liberalisation, Switzerland will not be able to revise its legislation governing genetic engineering without taking account of the development of European legislation. Here we can at best speak of a limited need for action along the lines of an “observation requirement”. Furthermore, the options for action have to be defined within the regulatory boundaries set for Switzerland within the scope of international treaties.

Résumé

Contexte

Des procédés d'édition génomique permettent de modifier le patrimoine héréditaire de façon plus précise et plus simple que jamais. Ces dernières années, ils se sont rapidement répandus tant dans la recherche fondamentale qu'appliquée. A la différence d'approches antérieures du génie génétique, certains types de modifications obtenues par édition génomique ne sont pas détectables.

L'édition génomique est utilisée à différentes fins. En recherche fondamentale, elle sert à étudier les propriétés et la fonction de gènes ou de séquences d'ADN. En médecine humaine, elle fait l'objet de travaux sur des applications préventives et thérapeutiques. La recherche végétale y recourt pour rendre des plantes résistantes à des maladies et à des influences environnementales ou pour modifier la croissance et la qualité de végétaux. Dans l'élevage, l'édition génomique est prometteuse pour accroître la résistance à des maladies, améliorer la qualité de la viande ou changer les caractéristiques de croissance des animaux. Des applications de forçage génétique, qui font appel à l'édition génomique, pourraient même modifier des organismes dans des écosystèmes entiers, par exemple pour empêcher la propagation de maladie par des insectes.

Les applications liées à l'édition génomique suscitent des attentes diverses, tant positives que négatives, quant à leurs effets sur les individus, la société ou l'environnement. Elles sont controversées pour leurs possibles conséquences et mises en question sur le plan de la sécurité, de l'éthique et, quant à certaines applications spécifiques, de leur désirabilité sociale. Le débat porte en outre sur l'adéquation des conditions-cadres juridiques existantes. Dans l'agriculture et dans le domaine de la production alimentaire, les avis divergent sur le statut juridique à donner à des organismes obtenus par édition génomique.

Objectifs de l'étude

La présente étude est une évaluation interdisciplinaire de choix technologiques, qui porte sur des procédés d'édition génomique et sur leur utilisation dans différents champs d'application : en médecine humaine, elle aborde la xénotransplantation, la thérapie génique somatique et la thérapie génique germinale ; en agriculture, elle traite de la sélection végétale et de l'élevage et, au-delà, d'applications du forçage génétique. L'étude fait le point sur l'état actuel de la recherche au sujet de procédés d'édition génomique et de leurs applications dans les domaines mentionnés. Elle évalue les chances et les risques, les potentiels et les incertitudes ainsi que les impacts sociaux possibles de ces procédés et de leur mise en œuvre. Elle examine en outre dans quelle mesure les objectifs des applications qui ont fait usage jusqu'ici d'autres méthodes du génie génétique doivent être réévalués compte tenu des possibilités offertes par l'édition génomique. Elle procède à une analyse des conditions-cadres juridiques existantes et de leurs points d'ancrage, en vue de leur adaptation. Elle considère le discours éthique et en

tire des arguments utiles à l'évaluation de cette technologie. En outre, l'étude identifie et discute de possibles implications économiques de l'édition génomique en Suisse.

Plan et méthodes de recherche

L'étude suit une approche interdisciplinaire et combine différentes méthodes :

- L'analyse se fonde sur la recherche, l'évaluation et la discussion de la littérature spécialisée, combinées avec des interviews qualitatives d'experts. Cette démarche aide à déterminer les moyens et limites techniques de l'édition génomique dans différents domaines d'application et à évaluer ses chances, ses risques et ses autres conséquences.
- Des ateliers, auxquels participent des parties prenantes suisses, explorent les perspectives sociales de deux domaines d'application de l'édition génomique : la thérapie génique germinale et la sélection végétale.
- Un avis de droit analyse les conditions-cadres juridiques de différentes applications de l'édition génomique et identifie les nécessités et possibilités législatives.
- L'examen de prises de position choisies permet de cerner le discours éthique relatif à l'édition génomique en médecine humaine.
- Une enquête exploratoire en ligne auprès d'entreprises pharmaceutiques et agricoles suisses donne un premier aperçu de possibles implications économiques de l'édition génomique.

Un groupe composé de spécialistes de disciplines et horizons institutionnels variés a accompagné l'étude et conseillé l'équipe de projet tout au long du processus.

Résultats

Bases de l'édition génomique : possibilités et défis

Des procédés d'édition génomique, tels que ZFN (nucléases à doigt de zinc), TALEN (nucléases effectrices de type activateur de transcription) ou CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, « Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées »), consistent en une « sonde » (protéine ou ARN) et des « ciseaux » (nucléase). La « sonde » se lie à un site prédéfini de l'ADN, où les « ciseaux » produisent alors une cassure double brin. Celle-ci induit des mécanismes de réparation cellulaires qui sont exploités pour obtenir la modification de l'ADN souhaitée. L'édition génomique permet entre autres d'invalider un gène (knock-out), d'insérer des séquences d'ADN (knock-in) ou d'en supprimer des portions entières (délétion). Grâce à cette technique, il est possible de modifier de l'ADN sans incorporer de matériel génétique étranger ou d'insérer des modèles d'ADN propres à l'espèce (cisgènes) ou étrangers (transgènes). Les systèmes CRISPR sont les systèmes d'édition génomique les plus fréquemment utilisés. Comparés à ZFN et à TALEN, ils sont plus simples et moins chers et peuvent même provoquer plusieurs modifications génétiques en même temps.

En dépit de leur haute précision et de leur simplicité d'utilisation, les systèmes d'édition génomique sont confrontés à des défis techniques : si le système coupe l'ADN à un endroit non désiré, des effets hors-cible peuvent avoir lieu, ce qui porte éventuellement atteinte à la fonction de la cellule ou de l'organisme. Éviter et identifier ces effets hors-cible et leurs impacts est compliqué. D'autre part, la cassure double brin à l'endroit souhaité peut se passer d'une autre façon que prévu et avoir un résultat différent ; dans de tels cas, on parle d'effets sur cible. Et on parle de formation de mosaïques, lorsque les cellules visées dans un organisme ne sont pas toutes modifiées de façon uniforme, ce qui peut diminuer l'effet escompté ou en induire d'autres. L'introduction des systèmes d'édition génomique dans des cellules est également une source de défis, de même que le manque de connaissances sur les interactions entre gènes et sur la fonction qu'elles remplissent.

La xénotransplantation

La xénotransplantation est le transfert de cellules, de tissus et d'organes entre espèces différentes. La xénotransplantation du porc vers l'être humain est envisagée pour répondre au manque d'organes provenant de donneurs humains. Les porcs utilisés à cette fin doivent être génétiquement modifiés pour empêcher de fortes réactions de rejet contre l'organe étranger dans le corps du patient. L'édition génomique facilite et accélère cette modification génétique des porcs. Elle permet également d'éliminer des rétrovirus potentiellement dangereux du génome de ces mammifères. Lors d'expérimentation animale sur des babouins, une édition génomique multiple des porcs utilisés comme donneurs et une médication adéquate ont prolongé sensiblement la survie des animaux receveurs – c'est le cas notamment pour des organes tels que le cœur ou le rein. Malgré les attentes élevées, aucune étude clinique n'a été entreprise jusqu'ici sur l'être humain avec des organes issus de porcs modifiés par édition génomique. En dépit d'une possible réussite, la xénotransplantation suscite des controverses éthiques touchant au droit de l'animal, à des questions d'identité et à des effets secondaires sociaux indésirables. Une stratégie de substitution à la xénotransplantation pourrait être, entre autres, la transformation du système actuel de transplantation de l'homme à l'homme (allotransplantation).

La thérapie génique somatique

La thérapie génique somatique a pour objectif la guérison causale de maladies dues à des altérations du patrimoine héréditaire. Les gènes en cause sont modifiés de façon ciblée dans les cellules, soit directement dans le corps du malade (*in vivo*), soit en laboratoire (*in vitro*) dans des cellules hors du corps (*ex vivo*) qui sont ensuite introduites dans l'organisme du patient ou de la patiente. Les modifications ne sont pas transmises aux descendants de la personne traitée. Des approches de thérapie génique somatique visent à guérir diverses maladies génétiques, à éliminer des rétrovirus dans le génome de la personne affectée (p. ex. virus d'immunodéficience humaine, VIH), à obtenir de nouvelles formes d'immunothérapie du cancer ou à s'attaquer directement aux cellules cancéreuses. Plusieurs thérapies géniques somatiques ont été élaborées, testées avec plus ou moins de succès et en parties autorisées déjà avant le développement de l'édition génomique. Quelques-unes des personnes traitées sont mortes en raison d'effets secondaires de ce traitement, tandis que d'autres ont été guéries. Le recours à la thérapie génique somatique est indiqué en premier lieu dans le cas de maladies sans alternative thérapeutique.

L'édition génomique rend la thérapie génique somatique plus précise, plus efficace et plus simple. Des premières études cliniques, faisant usage de ZFN et de TALEN, sont déjà en cours ; des thérapies recourant à CRISPR/Cas9 sont en développement. Un défi majeur consiste à introduire au moyen de vecteurs, de façon ciblée et suffisante, les systèmes d'édition génomique dans les cellules du corps qui doivent être traitées. Ces vecteurs peuvent éventuellement entraîner des effets secondaires. Il faut en outre clarifier les conséquences d'effets sur et hors cible de différentes thérapies géniques somatiques. Au niveau social se pose la question du financement des coûts actuellement élevés de cette voie thérapeutique.

La thérapie génique germinale

Les cellules de la lignée germinale contiennent toute l'information génétique qui peut être transmise à la descendance. La thérapie génique germinale change l'ADN des descendants par la modification génétique d'ovules, de cellules précurseurs des spermatozoïdes, de spermatozoïdes ou d'ovules fécondés. La prévention de maladies héréditaires est considérée comme l'objectif central du recours à la thérapie génique germinale. Cependant, un autre but pourrait être l'optimisation humaine, par la sélection ou l'amélioration des aptitudes génétiques.

Les fonctions et interactions des gènes chez l'être humain sont encore mal comprises, c'est pourquoi les conséquences de l'édition génomique de la lignée germinale sont incertaines. En outre, des expériences en laboratoire sur des embryons ont mis en évidence des effets hors et sur cible ainsi que la formation de mosaïques, dont les incidences sur l'organisme sont difficiles à estimer. Au-delà des aspects de sécurité, les interventions sur la lignée germinale sont controversées pour des raisons sociales et éthiques. Au cœur du débat se posent des questions touchant aux définitions de la santé et de la maladie et, suivant l'objectif visé, à la légitimité de telles interventions. Celles-ci sont interdites dans de nombreux pays, dont la Suisse. Dans de nombreux cas, la prévention de maladies héréditaires est déjà possible grâce aux techniques autorisées de fertilisation in vitro et de diagnostic préimplantatoire, ce qui met en question la nécessité d'interventions sur la lignée germinale.

Les scientifiques estiment que des interventions sur la lignée germinale seront en principe possibles à l'avenir. Leur utilisation est envisagée avant tout dans le cas de maladies monogéniques. Mais l'état actuel de la science et de la technique est jugé encore insuffisant pour autoriser de telles interventions chez l'être humain. Ce qui n'a pas empêché que des premières tentatives de ce type chez l'être humain aient été effectuées sans autorisation en 2018 en Chine. Dans le cadre d'une fécondation in vitro, un gène a été modifié dans des embryons au moyen de CRISPR/Cas9 pour rendre les enfants résistants au VIH. L'annonce de cette expérience après la naissance des enfants a relancé le débat sur la légitimité et la mise en œuvre des interventions sur la lignée germinale.

La sélection végétale

Les méthodes de l'édition génomique, en particulier CRISPR, se sont rapidement établies dans la recherche et le développement en matière de sélection végétale. Elles sont utilisées pour former des résistances contre le stress biotique et abiotique, améliorer la qualité de fourrages

et de denrées alimentaires ou changer d'autres caractéristiques agronomiques. Des plantes modifiées ont déjà donné lieu à des premiers essais de culture en plein champ aux Etats-Unis, de même qu'en Europe, par exemple pour le colza, la pomme de terre et le peuplier. Aux Etats-Unis et au Canada, du colza et du soja modifiés par édition génomique sont déjà cultivés à l'échelle commerciale et en vente sur le marché.

A part les avantages techniques en termes de précision, de simplicité et de rapidité, les partisans du recours au génie génétique dans l'agriculture voient dans l'édition génomique des plantes la possibilité de s'affranchir des réglementations et des stigmates dont font l'objet les organismes génétiquement modifiés (OGM). Dans l'état actuel de la technique, il n'est pas possible de distinguer des changements ponctuels ou minimes résultant d'une intervention sur l'ADN de végétaux, de modifications génétiques obtenues par les méthodes de l'élevage conventionnel ou par des mutations naturelles. La Cour de justice de l'Union européenne a néanmoins qualifié d'OGM des plantes modifiées par édition génomique, alors qu'aux Etats-Unis et dans d'autres pays, elles n'entrent pas dans cette catégorie, ce qui diminue leurs coûts de développement et d'autorisation et facilite leur accès sur le marché. La Suisse pourrait s'aligner sur la décision européenne ou adopter une position plus libérale.

Le succès ou l'échec de l'édition génomique dans la sélection végétale dépendra essentiellement de l'accueil que le marché et les consommateurs réserveront aux plantes modifiées par cette technique et à la présence de ces végétaux dans des denrées alimentaires. Plusieurs éléments déterminent le niveau d'acceptation, par exemple le jugement porté sur le degré de naturel des plantes, l'utilité de l'édition génomique, la répartition du profit, le framing et d'autres facteurs sociaux. Les risques environnementaux et sanitaires éventuels de plantes « editées » ne peuvent pas être évalués globalement, mais seulement au cas par cas, selon le type de modification, l'organisme cible et le but de l'application. Il faut être attentif à des effets secondaires non voulus (p. ex. hors cible) de la modification génétique. Une situation problématique se présente lorsque des produits issus de plantes « editées », tels que semences, denrées alimentaires et fourrages ou leurs ingrédients, sont importés sans indication de leurs caractéristiques. La culture, la production et le commerce de ces produits sont alors confrontés à des défis techniques, juridiques et de communication, qui doivent être encore clarifiés en détail.

L'élevage

Dans l'élevage, des procédés d'édition génomique ont le potentiel d'accroître sensiblement l'efficacité et la précision des modifications génétiques par rapport au génie génétique classique et à d'autres techniques. La recherche et le développement suivent les objectifs de l'élevage conventionnel : rendre les animaux résistants aux maladies, augmenter leur masse musculaire, modifier certaines caractéristiques du lait ou obtenir d'autres propriétés souhaitées (p. ex. l'absence de cornes chez les bovins, ou des changements de la qualité de la laine de moutons). Des travaux portent aussi sur le « biopharming », la production de substances utiles à la médecine dans le corps des animaux. Au terme d'une procédure qui a duré un quart de siècle, le premier animal transgénique développé à des fins alimentaires – un saumon – a été autorisé aux Etats-Unis pour la consommation. Un tilapia modifié par édition génomique, à croissance plus rapide et à rendement en filet plus important, a été autorisé en 2019 en Argentine.

Comme dans le cas des plantes, les risques pour l'être humain, l'animal et l'environnement, dus aux effets secondaires non intentionnels des modifications génétiques, ne peuvent pas être estimés de façon globale. L'édition génomique pourrait renforcer la tendance à la réduction de la diversité génétique dans l'élevage. La dissémination non voulue d'animaux de rente obtenus par édition génomique est considérée comme moins critique que celle des plantes, sauf dans le domaine de la pisciculture, où on estime qu'elle représente un risque significatif. L'édition génomique pourrait éviter des interventions douloureuses chez l'animal (p. ex. l'écornage des bovins), mais en même temps porter atteinte à leur mode de vie. En tant que solution technique, l'édition génomique risque de faire passer au second plan des stratégies plus globales et à plus longue portée, par exemple l'amélioration générale des conditions de détention des animaux. Le degré de naturel de telles interventions est également mis en question, de même que, dans le contexte suisse, leur compatibilité avec la dignité de la créature, inscrite dans la loi. En outre, comme pour la sélection végétale, on est dans l'incertitude quant au niveau d'acceptation de denrées alimentaires issues d'animaux « édités ».

Le forçage génétique

Le forçage génétique (gene drive) est un mécanisme génétique qui s'auto-propage et qui transmet des modifications génétiques à la descendance avec une probabilité nettement plus élevée que lors de processus héréditaires normaux. Le forçage génétique existe dans la nature, mais l'édition génomique, en particulier les systèmes CRISPR, permettent de le faire intervenir de manière plus ciblée – pour diffuser des propriétés génétiques souhaitées dans une population en moins de générations (conversion drive) ou pour diminuer ou éradiquer une population (suppression drive). Des études en laboratoire ont démontré la faisabilité de principe du forçage génétique, entre autres sur des levures, des drosophiles et des moustiques anophèles.

Des domaines d'application possibles du forçage génétique sont la prévention de maladies, l'agriculture et la protection de la nature. Des travaux sont en cours pour combattre la malaria par l'éradication des moustiques anophèles ; un recours au forçage génétique permettrait par exemple d'obtenir que ces insectes n'aient que des descendants mâles : leur population diminuerait et finirait par s'effondrer, ce qui limiterait la transmission du paludisme. Dans l'agriculture, le forçage génétique est envisagé pour lutter contre des populations de ravageurs. Finalement, la protection de la nature pourrait tirer parti de ces techniques pour éradiquer des espèces invasives et nuisibles pour les écosystèmes.

Le forçage génétique suscite des doutes, avant tout en raison de son haut degré d'invasivité. Il semble difficile, voire impossible, de contrôler la propagation spatiale et temporelle de ses applications, tout comme de rendre leur intervention réversible. Le risque de propagation dans d'autres populations ou de croisements avec d'autres espèces est considéré comme une menace pour les écosystèmes et la biodiversité. D'autre part, des résistances pourraient se former contre un forçage génétique et le rendre inopérant. La difficulté d'évaluer les risques tient aussi aux lacunes du savoir sur le rôle et la fonction des espèces ou des populations dans les écosystèmes. Le recours au forçage génétique pourrait avoir des effets secondaires imprévus sur la flore et la faune. La dissémination non volontaire d'un tel mécanisme génétique est possible

même lors d'activités de recherche en milieu fermé. Une utilisation abusive de cette technique ou de son application à des fins militaires peut également représenter un danger. Reste à clarifier dans quelle mesure les méthodes actuelles d'estimation des risques et le cadre réglementaire et légal sont suffisants pour gérer le recours au forçage génétique. Il est prévisible que le développement de telles méthodes et leur gouvernance seront des défis majeurs à relever.

Le contexte juridique et la réglementation de l'édition génomique en Suisse

Il existe différentes dispositions légales et conditions-cadres nationales et internationales qui réglementent l'utilisation de l'édition génomique dans divers domaines et selon l'application considérée.

En raison des risques infectieux et sanitaires, les *xénotransplantations* sont soumises à autorisation en Suisse pour l'être humain, mais en principe autorisées à des fins thérapeutiques – ceci vaut aussi bien pour les essais cliniques que pour les traitements standards. En Suisse, des dispositions en matière de prévention et de suivi visent à protéger les individus traités, l'animal comme source d'organes et l'environnement en général (p. ex. l'éventuelle infection de tiers). Les risques de ces interventions doivent être mis en balance avec leurs avantages. Il faut également prendre en considération des dispositions concernant la dignité de la créature. L'édition génomique a le potentiel de modifier l'évaluation des risques de la xénotransplantation, avant tout en permettant d'éviter des réactions de rejet et le danger d'infection par des rétrovirus.

La thérapie génique somatique est autorisée en Suisse si elle est pratiquée dans un but diagnostique, thérapeutique ou préventif. En revanche, *la thérapie génique germinale* est interdite en Suisse par la législation nationale et du fait de la ratification de la Convention sur la biomédecine. Cette interdiction ne semble pas contestée actuellement, étant donné les incertitudes de cette technique et l'état lacunaire du savoir la concernant. Mais ceci peut changer si le rapport entre risques et bénéfices se modifie à la suite de nouvelles recherches et développements. Dans la recherche fondamentale se pose la question de la réglementation du recours à *l'édition génomique dans la recherche sur les embryons*. Les travaux sur des embryons surnuméraires et la production d'embryons à des fins scientifiques sont interdits en Suisse, mais la recherche en laboratoire sur des cellules souches embryonnaires issues d'embryons surnuméraires est autorisée en principe.

En matière de *sélection végétale et d'élevage*, le classement des organismes modifiés par édition génomique revêt une importance prioritaire du point de vue juridique. La réglementation est différente selon qu'il s'agit ou non d'organismes génétiquement modifiés (OGM). Selon un arrêt de la Cour de justice de l'Union européenne, l'exception prévue pour la mutagenèse ne s'applique pas aux organismes obtenus par édition génomique : ceux-ci sont assimilés à des OGM. Les procédés de mutagenèse modifient le patrimoine héréditaire d'organismes de façon non ciblée, mais sans adjonction de matériel génétique étranger. La catégorie juridique de la mutagenèse inclut toutefois uniquement des procédés qui ont été considérés comme faisant partie de cette catégorie au moment de son établissement. Par contre, les organismes modifiés par édition génomique ont été déclarés OGM. La Suisse a la possibilité de suivre cette interpré-

tation désormais plus restrictive adoptée par l'Union européenne ou d'élaborer pour l'édition génomique des dispositions plus libérales et plus ouvertes à l'innovation. La « dignité de la créature » inscrite dans le droit constitutionnel suisse pose également des limites à l'édition génomique : celle-ci ne peut avoir la priorité sur la « dignité de la créature » que si son utilisation, par exemple sur des animaux de rente, présente des avantages concrets bien établis répondant à d'autres intérêts dignes de protection (tels que la sécurité alimentaire).

Les applications du forçage génétique sont également touchées par cette classification qui assimile les organismes obtenus par édition génomique à des OGM. Ces applications soulèvent en outre des questions ayant trait à la biosécurité et à la biodiversité, aussi en rapport avec des impacts qui peuvent s'étendre au-delà des frontières nationales. Ces aspects sont abordés dans des accords internationaux tels que le protocole de Cartagena (qui inclut notamment le principe de précaution). La législation suisse en matière de biosécurité laisse une marge de manœuvre pour réglementer (surtout de façon plus restrictive) sur le forçage génétique.

Le discours éthique

Le développement des procédés d'édition génomique a amorcé une réflexion éthique. Les discussions sur l'édition génomique recensées en médecine humaine s'inscrivent dans le prolongement de débats passés et actuels sur la thérapie génique, le diagnostic préimplantatoire ou la recherche sur les cellules souches embryonnaires. Le terme bien établi d'« édition génomique » évoque une plus grande précision et un moindre risque d'erreurs des nouveaux procédés par rapport aux anciens regroupés sous le vocable de « génie génétique ».

Vu la relative nouveauté de l'édition génomique et l'incertitude quant aux applications réalisables, ce discours éthique se déroule dans un espace hypothétique où peurs et espoirs coexistent. Les prises de position s'échelonnent entre le scepticisme, dicté par le principe de précaution vu les incertitudes et l'irréversibilité de certaines interventions (dans la lignée germinale), et l'approbation de toute forme de recherche tant que les risques ont été suffisamment évalués. La distinction entre thérapie et optimisation (en anglais *enhancement*) figure au cœur de ce discours. Or la frontière entre les deux est difficile à tracer et suscite la controverse. Les interventions thérapeutiques pour guérir des maladies jouissent d'une plus grande légitimité éthique que celles destinées à l'optimisation. En conséquence, les interventions somatiques à but thérapeutique sont considérées en général comme positives du point de vue éthique, pour autant qu'elles aient fait l'objet d'une évaluation approfondie des risques. Intervenir sur la lignée germinale est estimé actuellement comme contraire à l'éthique ; toutefois, les opinions divergent quant à la légitimité de principe d'interventions futures.

L'analyse a identifié plusieurs raisons qui étayaient les appels implicites et explicites à un moratoire au sujet des interventions sur la lignée germinale. Un moratoire donnerait le temps nécessaire pour mener un débat de société ou pour clarifier les risques techniques et cliniques de telles interventions du point de vue scientifique. Cependant, les demandes de moratoire restent parfois plutôt vagues en ce qui concerne la durée de la suspension des activités, la procédure à suivre pendant et au terme de la période concernée et la manière de gérer finalement les éventuelles divergences de vues.

Implications économiques de l'édition génomique pour la Suisse

Les développements et applications des procédés d'édition génomique dépendent aussi d'attentes et intérêts économiques. Des entreprises alimentaires et pharmaceutiques ainsi que des firmes de biotechnologie ont déjà fait breveter des produits et applications tirant parti de ces techniques. Une étude exploratoire a été menée sur la perception et l'utilisation de systèmes d'édition génomique, sur l'appréciation de leur pertinence et de leurs impacts et sur les conditions-cadres offertes dans ce contexte par les entreprises suisses. Cette enquête a montré que le degré d'acceptation par la société est un critère essentiel de la réflexion sur le rôle des procédés d'édition génomique dans les entreprises. D'autres facteurs importants ressortant de la réflexion des entreprises tiennent à la disponibilité de procédés existants bien établis (tels que les méthodes classiques de sélection).

Les implications économiques de l'édition génomique pour les entreprises et l'économie suisses sont encore difficiles à estimer. Les avis exprimés dans le cadre de l'étude par les entreprises questionnées au sujet des effets futurs de l'édition génomique sont plutôt réservés. Néanmoins, des tendances ont été constatées, telles qu'une concurrence accrue et une plus forte pression de sociétés étrangères sur des entreprises suisses – une situation en lien avec les conditions-cadres juridiques en Suisse. En ce qui concerne la recherche, les évaluations font apparaître une certaine ambivalence : les entreprises qui recourent déjà à l'édition génomique constatent que la technologie CRISPR accélère la recherche, mais elles apprécient diversement les conséquences de cette accélération (p. ex. en termes d'emplois).

Conclusions

Des procédés d'édition génomiques, en particulier les systèmes CRISPR, permettent de modifier l'ADN de façon plus précise, plus simple et plus rapide que les anciennes méthodes du génie génétique. Ils ne représentent toutefois qu'un stade intermédiaire d'une technologie en plein développement. Ils occupent aujourd'hui, quelques années seulement après leur découverte, une place centrale dans la recherche génétique et biotechnologique et ses applications.

L'édition génomique : un sujet complexe aux multiples intrications

Le débat sur l'édition génomique et sur la manière de l'aborder doit se dérouler de façon différenciée selon la technologie considérée et ses applications concrètes. Il n'y a pas une approche unique de l'édition génomique, mais différentes méthodes biotechnologiques, utilisées à des fins diverses sur des cellules et organismes distincts et développées en permanence. Les défis techniques à relever dépendent du procédé considéré, du but de son utilisation et de l'organisme traité ; il en va de même des impacts et effets secondaires qui se produisent. Les implications et jugements sociaux peuvent varier suivant l'application et son objectif. Les procédés d'édition génomique ne peuvent pas être appréciés globalement, mais doivent être considérés de manière différenciée.

Sur le plan des applications, les méthodes d'édition génomique ont des liens avec une série d'autres technologies qui comportent elles-mêmes des défis et parfois des risques. Les vec-

teurs permettant d'introduire les systèmes d'édition génomique dans la cellule en sont un exemple : selon leur type et leur structure, ils posent des défis techniques et entraînent des risques (p. ex. des réactions immunitaires dans le corps humain).

Au-delà de la technique et du savoir, le recours à l'édition génomique nécessite des conditions-cadres institutionnelles et sociales, ce qu'illustre par exemple la thérapie génique germinale : même si des interventions sur la lignée germinale pour prévenir la transmission de maladies héréditaires s'avéraient sûres et efficaces, il faudrait adapter les pratiques de la procréation humaine à ces interventions ; cela signifie que des couples chez lesquels des cas de maladies héréditaires sont connus devraient recourir à la procréation assistée – fécondation in vitro (FIV) et diagnostic préimplantatoire (DPI). Le débat sur les applications de l'édition génomique doit prendre en considération cette intégration technique et sociale de leur pratique. Il ne s'agit pas seulement de savoir si telle ou telle application est en soi sûre et souhaitable : il faut aussi prendre en compte le jugement porté sur les conditions-cadres qui lui sont associées.

Précision et vitesse supérieures – des effets parfois peu clairs

La précision des procédés d'édition génomique doit toujours être comparée à celle de méthodes utilisées auparavant en génie génétique. L'édition génomique peut provoquer des effets hors et sur cible qui peuvent avoir des impacts non souhaités sur les fonctions de l'organisme ou entraîner encore d'autres répercussions. Il n'est pas possible de porter un jugement général sur ces implications.

L'identification d'effets hors et sur cible est un défi majeur de l'édition génomique. La recherche systématique à leur sujet semble être un moyen approprié pour améliorer l'estimation de la précision et de la sécurité de procédés d'édition génomique dans différents domaines d'application. Les études actuelles se servent de diverses approches et systèmes de référence pour identifier des effets de ce genre – le séquençage du génome ou de segments d'ADN. La définition de standards et directives scientifiques dédiés à la mesure d'effets hors-cible est indiquée pour assurer la comparabilité des études et créer une base solide facilitant l'évaluation de procédés et applications de l'édition génomique.

Actuellement, certaines interventions d'édition génomique dans le patrimoine héréditaire d'organismes sont difficiles ou même impossibles à déceler. Or leur détection est une condition essentielle pour vérifier que l'édition génomique est utilisée conformément au droit – un tel contrôle s'impose notamment dans l'agriculture et la production alimentaire. Il importe donc de clarifier les limites des méthodes de détection existantes et de poursuivre la recherche et le développement de meilleures techniques. Il faudrait également définir les mesures d'accompagnement requises pour établir un lien entre une modification génétique constatée et le recours à l'édition génomique.

Dans de nombreux domaines, le savoir sur la fonction des gènes et sur les interactions de propriétés génétiques entre elles et avec l'environnement est encore limité. Suivant la séquence d'ADN modifiée et l'organisme considéré, il n'est pas toujours possible, même dans l'hypothèse d'une édition génomique efficace, de très haute précision et sans effets hors et sur cible, de

prévoir toutes les conséquences qui peuvent se produire. Les acteurs sociaux, qui dispensent des informations et des évaluations ayant trait à l'édition génomique et à ses applications, doivent faire preuve de transparence en ce qui concerne les bases de ces données et estimations. Ils sont appelés à communiquer clairement les limites de l'état actuel du savoir ; cela permet de mieux évaluer les possibilités, risques et conséquences du recours à l'édition génomique à des fins spécifiques et de favoriser ainsi un débat de qualité sur cette thématique. Actuellement, certains intervenants font état de pronostics et d'attentes insuffisamment fondés à propos de la réussite prochaine d'interventions recourant à l'édition génomique et de leurs possibles effets. Dans le contexte du battage médiatique touchant à de nouvelles technologies, les prévisions et les attentes devraient être analysées et remises en question de façon critique. Il faut examiner avec soin sur quoi ces évaluations sont fondées et exiger éventuellement des éclaircissements. Ce qu'elles promettent doit être analysé en prenant en compte la position politique normative et les intérêts, économiques ou autres, des acteurs qui les diffusent.

La poursuite des controverses et débats sociaux

Les applications de l'édition génomique ne doivent pas être réduites à leur seule faisabilité technique et aux risques qui leur sont associés. Elles devraient être comprises comme technologies socialement intégrées, qui se positionnent dans le contexte de défis et conflits socio-normatifs existants, les reproduisent et les modifient éventuellement. Comme nombre d'aspects controversés de l'utilisation de l'édition génomique ne sont pas nouveaux, il vaut la peine de jeter un regard sur des débats de société similaires antérieurs. L'édition génomique donne une nouvelle impulsion à de telles controverses sociales. Ceci devrait être considéré comme l'opportunité de poursuivre ces débats de façon constructive et de trouver si possible une voie politiquement et socialement praticable pour gérer les relations des uns avec les autres et avec les possibilités offertes par cette technologie.

Le contexte social, éthique et pratique peut éventuellement entraver, promouvoir ou modifier la forme et les effets du recours à l'édition génomique. Dans tous les domaines d'utilisation considérés, la question se pose de savoir si et quelles applications, y compris leurs implications, sont souhaitées en principe par la société, et dans quelle mesure la réponse à cette question est laissée à l'appréciation de personnes individuelles – des scientifiques par exemple, des entrepreneurs, des politiciens, ou encore des consommatrices et consommateurs. Des débats publics et un discours social sur les conditions, les possibilités, les risques et la désirabilité des applications de l'édition génomique sont désignés comme une réponse essentielle à de nombreux défis posés par cette technologie. Il convient de relever aussi un manque de clarté récurrent dans la population suisse en ce qui concerne la nature et la distribution des positions et attitudes sociales à l'égard des applications de l'édition génomique.

Un premier pas important vers un échange entre les scientifiques et la société peut être l'organisation de dialogues et d'autres projets portant sur le discours social. On pourrait explorer de nouvelles manières de concrétiser ce genre de manifestations, tout en poursuivant l'engagement sur des voies connues (p. ex. les ateliers de citoyens ou les cafés scientifiques) ou en l'adaptant à la question de l'édition génomique. La recherche inter- et transdisciplinaire peut contribuer à l'amélioration de tels projets, mais aussi éclairer le développement de la posi-

tion de divers groupes sociaux au sujet de l'édition génomique et de ses applications. Les spécialistes des sciences naturelles, sociales et humaines devraient collaborer à ce sujet avec les publics intéressés.

Le large débat public sur l'édition génomique et ses applications, demandé de différentes parts, implique l'examen préalable d'un certain nombre de questions, concernant entre autres :

- **Les objectifs** : *Quels sont les objectifs associés à un tel débat ? Que fait-on des résultats ? De quelle manière sont-ils pris en compte dans la pratique sociale, politique et scientifique ? Quelles questions seront abordées au départ ?*
- **La participation** : *Qui devrait participer au débat ? Comment intégrer de manière adéquate les différentes parties prenantes (p. ex. scientifiques, entrepreneurs, citoyennes et citoyens) ? Comment amener des groupes de la population tout à fait différents à participer ? De quelles ressources (informations, temps, argent etc.) des groupes sociaux différents ont-ils besoin pour qu'il leur soit possible de participer ?*
- **Le processus et la mise en œuvre** : *Comment structurer un tel débat pour qu'il soit constructif ? De quelle manière le lancer et l'animer ? Comment permettre aux différents acteurs ou groupes d'entrer en contact sur un pied d'égalité ? Que faut-il pour favoriser un climat d'ouverture et l'absence de préjugés entre les personnes participant au débat ? Comment réagir si la discussion s'écarte du sujet ?*
- **Les résultats** : *Sous quelle forme les résultats seront-ils disponibles ? Que fera-t-on de ces résultats ? Quelle légitimité donner au consensus ou aux divergences auxquels le débat a conduit ? Comment transférer les résultats dans la pratique ?*

La législation participative et ses incertitudes

Les demandes répétées de débats publics peuvent être interprétées comme un appel à moderniser la manière de réglementer les nouvelles technologies. Il se peut qu'aucune disposition générale de fond ne soit trouvée en raison d'un durcissement des fronts politiques, d'incertitudes touchant aux conséquences techniques et réglementaires, ou de cas de figure encore en partie imprévisibles. S'il en est ainsi, il faudra créer des mécanismes de décision législatifs et juridiques présentant suffisamment de souplesse pour faire face aux situations conflictuelles aléatoires dans le domaine des nouvelles technologies. La société du risque actuelle est confrontée à des problèmes qui échappent à l'influence de l'Etat : en rapport avec les nouvelles technologies notamment, les tentatives de réglementation ne peuvent souvent avoir lieu que sous réserve de corrections et de révisions. Les décisions prises peuvent être adaptées en permanence grâce à des concepts de responsabilité partagée, à la régulation réflexive ou à l'autorégulation, ou encore à la procéduralisation, par exemple par l'échelonnement des processus décisionnels en matière d'application du droit.

En Suisse, le Conseil fédéral a entrepris récemment un tel effort d'adaptation (30/11/2018), qui laisse entrevoir une ouverture du cadre réglementaire à l'égard des conditions changeantes du domaine des nouvelles technologies. La législation en vigueur sur le génie génétique doit être désormais adaptée aux nouveaux développements en fonction du risque, sans pour autant renoncer au principe de précaution. Des catégories de risque doivent être créées, auxquelles

correspondent différents niveaux d'exigence. Les futurs développements du génie génétique doivent être pris en considération. Le but visé est d'introduire, suivant la catégorie de risque, des procédures simplifiées posant des exigences moins élevées. La réalisation de telles procédures soulève cependant de nombreuses questions, par exemple :

Comment déterminer concrètement les risques ?

- Telle qu'envisagée, l'« ouverture à l'innovation » est-elle compatible avec les dispositions plus restrictives de l'UE, qui existeront encore au moins à titre provisoire ?
- Quel sera l'impact d'une réglementation divergente sur le trafic international des marchandises ? (Dans ce contexte, la nécessité subsiste de poursuivre le développement de techniques de marquage et d'identification dans le domaine du génie génétique).

Malgré cette ouverture au niveau législatif, le droit suisse sur le génie génétique ne pourra pas être renouvelé sans prendre en considération l'évolution du droit européen. On ne peut parler ici d'un besoin d'agir que dans le sens restreint d'un « besoin d'observer ». D'autre part, les options d'action devront être définies dans le respect des limites réglementaires que des accords internationaux imposent à la Suisse.

Sintesi

Situazione iniziale

I procedimenti di genome editing consentono di modificare il patrimonio genetico con una precisione e una semplicità senza precedenti, tanto che negli ultimi anni si sono rapidamente diffusi nell'ambito della ricerca di base e della ricerca applicata. Diversamente dalle modificazioni genetiche ottenute con i precedenti approcci di ingegneria genetica, determinati tipi di modifiche introdotte con il genome editing non sono più rintracciabili in quanto tali.

Il genome editing viene utilizzato con varie finalità. Nella ricerca di base serve ad analizzare le caratteristiche e il funzionamento di determinati geni o sequenze di DNA. Nella ricerca medica umana si lavora ad applicazioni preventive e terapeutiche. Nella ricerca botanica si ricorre al genome editing per rendere resistenti le piante a patologie e influssi ambientali, per modificarne la crescita e la qualità. L'applicazione del genome editing nell'allevamento mira inoltre a ottenere una maggiore resistenza a certe patologie, miglioramenti della qualità della carne o delle caratteristiche di crescita degli animali. Le applicazioni di gene drive che sfruttano il genome editing potrebbero addirittura modificare in modo mirato determinati organismi all'interno di interi ecosistemi, ad esempio per prevenire la trasmissione di patologie veicolate da insetti.

Le applicazioni del genome editing suscitano diverse aspettative, sia positive che negative, circa le loro ripercussioni sugli individui, la società e l'ambiente. Al momento queste possibili ripercussioni, la sicurezza, la valutazione etica e la desiderabilità sociale di diversi casi applicativi sono oggetto di controversia. Si discute inoltre dell'adeguatezza dell'inquadramento normativo esistente. In agricoltura e nella produzione alimentare non c'è accordo su come vadano classificati dal punto di vista giuridico gli organismi sottoposti a genome editing.

Obiettivi dello studio

La presente valutazione tecnologica interdisciplinare verte sui procedimenti di genome editing e sul loro utilizzo in diversi campi applicativi: lo xenotrapianto, la terapia genetica somatica e la terapia genica della linea germinale nel campo della medicina umana; la coltivazione, l'allevamento e, infine, le applicazioni di gene drive. L'analisi illustra lo stato attuale della ricerca e dell'applicazione dei sistemi di genome editing in questi ambiti. Oltre alle possibili ripercussioni sociali dei procedimenti e delle relative applicazioni, la valutazione delle tecnologie identifica e analizza opportunità e rischi, potenzialità e dubbi. Indaga inoltre in che misura gli obiettivi delle applicazioni analizzate, finora perseguiti con altri metodi di ingegneria genetica, debbano essere sottoposti a ridefinizione in seguito all'utilizzo del genome editing. Lo studio propone anche un'analisi dell'inquadramento giuridico esistente e spunti per un suo eventuale adeguamento. Analizza la questione etica e le argomentazioni emerse ai fini di una valutazione della tecnologia in questo campo. Identifica e discute infine le possibili implicazioni economiche del genome editing in Svizzera.

Progetto e metodi di ricerca

Lo studio segue un approccio interdisciplinare e combina diverse strategie metodologiche:

- la ricerca, la valutazione e la discussione della letteratura specialistica, combinate a interviste qualitative con esperti, costituiscono la base per l'analisi e l'elaborazione delle possibilità tecniche e dei limiti del genome editing nelle sue diverse finalità e per la valutazione delle relative opportunità, dei rischi e delle ulteriori ripercussioni
- workshop con stakeholder svizzeri aprono il progetto per diverse prospettive sociali su due casi applicativi selezionati di genome editing: la terapia genica della linea germinale e la coltivazione delle piante
- un'expertise legale analizza l'inquadramento legislativo di diverse applicazioni di genome editing, identificando nuove esigenze e possibilità dal punto di vista giuridico
- l'analisi di pareri selezionati delinea la discussione etica attorno al genome editing nel campo della medicina umana
- un sondaggio esplorativo realizzato online tra aziende svizzere dei settori farmaceutico e agricolo offre primi scorci sulle possibili implicazioni economiche del genome editing.

Un gruppo di affiancamento costituito da esperti con diversi background disciplinari e istituzionali ha affiancato lo studio e ha sostenuto il team di progetto con feedback e indicazioni.

Risultati

Principi generali del genome editing: opportunità e sfide

I procedimenti di genome editing come Nucleasi Zinc Finger (ZFN), Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN) o Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) sono costituiti da una «sonda» (proteina o RNA) e una «forbice» (nucleasi). Possono essere realizzati in modo che la «sonda» si leghi a un punto predefinito del DNA, dove la «forbice» induce poi una rottura a doppio filamento. La rottura a doppio filamento mette in atto dei meccanismi di riparazione cellulare che vengono sfruttati per la modifica del DNA desiderata. Il genome editing consente per esempio di silenziare dei geni (knock-out), inserire segmenti di DNA (knock-in) o cancellare segmenti interi (deletion). È possibile modificare il DNA senza l'apporto di DNA esogeno, introdurre matrici di tipo affine (cisgenesi) oppure di tipo esogeno (transgenesi). I sistemi CRISPR sono i sistemi di genome editing più usati: sono molto più semplici ed economici da utilizzare rispetto ai sistemi ZFN e TALEN e possono indurre più mutazioni genetiche contemporaneamente.

Malgrado la superiore precisione e la maggiore semplicità d'uso, i sistemi di genome editing presentano ancora difficoltà tecniche da superare: se si spezza il DNA in un punto indesiderato, possono manifestarsi effetti off-target che in certe circostanze si ripercuotono sulla funzionalità della cellula o dell'organismo. Prevenire e identificare questi effetti off-target e le loro ripercussioni è complesso. Inoltre la frattura a doppio filamento, anche se avviene nel punto desiderato, può verificarsi con modalità diverse da quelle pianificate con conseguente modifica del risultato; in questi casi si parla di effetti on-target. Nelle cosiddette formazioni a mosaico non tutte le

cellule target di un organismo vengono modificate in modo omogeneo, il che può ridurre l'effetto dell'intervento o provocare altre conseguenze. Ulteriori problemi pongono l'applicazione di procedimenti di genome editing per mezzo di vari vettori all'interno delle stesse cellule e la carenza di conoscenze sulle interazioni tra geni e sul loro funzionamento.

Xenotrapianto

Lo xenotrapianto è il trapianto di cellule, tessuti e organi eseguito tra specie diverse. Lo xenotrapianto da maiale a essere umano, per esempio, è in fase di studio per risolvere l'attuale carenza di organi umani disponibili per la donazione. La modificazione genetica dei maiali come fonte di organi è indispensabile per evitare che il corpo umano risponda agli organi estranei con forti reazioni di rigetto. Il genome editing non solo semplifica e accelera questa modificazione genetica, ma consente di rimuovere retrovirus potenzialmente pericolosi dal genoma suino. Negli esperimenti di trapianto condotti su babuini con maiali sottoposti a pluriediting del genoma e a specifico trattamento farmacologico, le cavie riceventi sono sopravvissute assai più a lungo, in particolare nel caso di organi come il cuore e i reni. Malgrado le aspettative elevate, finora non sono stati svolti studi clinici di impianto nell'uomo di organi suini sottoposti a genome editing. Ma anche a prescindere dalle possibilità di successo dello xenotrapianto, sussistono controversie etiche relative ai diritti degli animali, a questioni di identità e ad effetti collaterali indesiderati sul piano sociale. Tra le strategie alternative allo xenotrapianto va menzionata la riforma dell'attuale sistema di trapianto tra esseri umani (allotrapianto).

Terapia genica somatica

La terapia genica somatica mira a curare all'origine le patologie che insorgono nel patrimonio genetico a causa di mutazioni del DNA. A questo fine modifica in modo mirato i geni interessati nelle cellule dell'organismo; il processo avviene direttamente all'interno del corpo (*in vivo*) oppure in laboratorio (*in vitro*) su cellule al di fuori del corpo (*ex vivo*) che vengono poi introdotte nei pazienti. Le mutazioni non vengono ereditate dai discendenti della persona trattata. I metodi della terapia genica somatica mirano a curare diverse patologie genetiche, a eliminare retrovirus dal genoma delle persone colpite (ad esempio il virus dell'immunodeficienza umana o HIV), a offrire nuove forme di immunoterapia ai pazienti oncologici e a contrastare direttamente le cellule cancerogene. Diverse terapie geniche somatiche sono state ideate, testate con vario successo e in parte autorizzate già prima dello sviluppo del genome editing. Mentre alcune delle persone trattate sono decedute per gli effetti collaterali delle terapie stesse, altre sono guarite; la terapia genica somatica si utilizza dunque innanzitutto in patologie per cui non si dispone di cure alternative.

Il genome editing può rendere la terapia genica somatica più precisa, efficace e semplice. Sono già in corso i primi studi clinici che utilizzano la ZFN e la TALEN, e sono attualmente in fase di sviluppo terapie con CRISPR/Cas9. La difficoltà cruciale consiste nell'introduzione mirata e sufficiente di sistemi di genome editing nelle cellule dell'organismo per mezzo di vettori. In determinate circostanze, infatti, gli stessi vettori possono scatenare effetti collaterali. Inoltre occorre chiarire le ripercussioni degli effetti on-target e off-target di diverse terapie geniche somati-

che. Dal punto di vista sociale si pone infine la questione del finanziamento dei costi delle terapie, attualmente elevati.

Terapia genica della linea germinale

Le cellule della linea germinale contengono tutte le informazioni genetiche che vengono ereditate dai discendenti. La terapia genica della linea germinale interviene sul DNA dei discendenti modificando geneticamente le cellule uovo, le cellule precursori degli spermatozoi, gli spermatozoi o le cellule uovo fecondate. Sebbene prevenire patologie ereditarie sia considerato lo scopo primario del ricorso alla terapia genica della linea germinale, la si potrebbe utilizzare anche per selezionare o migliorare determinate capacità genetiche, ossia per il cosiddetto potenziamento umano (Human Enhancement).

Data l'attuale insufficienza di comprensione delle funzioni e delle interazioni genetiche nell'uomo, le conseguenze del genome editing della linea germinale sono ancora avvolte nell'incertezza. In esperimenti condotti in laboratorio su embrioni sono emersi effetti off-target, effetti on-target e mosaicismi con ripercussioni sull'organismo difficili da valutare. Oltre alle riserve in merito alla loro sicurezza, gli interventi sulla linea germinale sollevano interrogativi sociali ed etici. Il dibattito è incentrato sulle definizioni di salute e malattia e sulla legittimità di interventi mirati sulla linea germinale. Interventi di questo tipo sono vietati in molti paesi, Svizzera compresa. In diversi casi le patologie ereditarie si possono prevenire tramite la fecondazione in-vitro e la diagnostica preimpianto – tecniche già applicate e lecite –, con conseguenti dubbi sulla necessità di intervenire sulla linea germinale.

In linea di principio, gli scienziati ritengono che in futuro gli interventi sulla linea germinale saranno possibili e ne individuano l'utilizzo primario a livello delle patologie mendeliane. L'attuale stato della scienza e della tecnica è tuttavia considerato insufficiente a consentire interventi sulla linea germinale umana. Ciò nonostante nel 2018 sono stati eseguiti in Cina i primi interventi non autorizzati di questo tipo. Nel corso di un'inseminazione artificiale, un gene degli embrioni è stato modificato mediante CRISPR/Cas9 per rendere i nascituri resistenti all'HIV. La divulgazione dell'esperimento dopo la nascita dei bambini ha riaperto il dibattito sulla legittimità e sull'esecuzione degli interventi sulla linea germinale.

Allevamento di piante

I metodi di genome editing, e in particolare il CRISPR, hanno conquistato rapidamente spazio nelle attività di ricerca e sviluppo legate all'allevamento delle piante. Il genome editing viene utilizzato per incrementare la resistenza allo stress biotico e abiotico, per migliorare la qualità del foraggio e degli alimenti e per modificare altre caratteristiche agronomiche. Negli USA, ma anche in Europa, sono già stati eseguiti i primi esperimenti sul campo con piante modificate, tra cui colza, patate e pioppi. Negli USA e in Canada si coltivano già a scopo commerciale colza e soia modificate con il genome editing.

Oltre a presentare vantaggi tecnici – essendo l'editing genetico delle piante più preciso, semplice e veloce di quello umano –, il genome editing è considerato dai sostenitori del ricorso all'ingegneria genetica in agricoltura una possibilità di evitare i regolamenti sugli organismi geneticamente modificati (OGM) e i relativi pregiudizi. Allo stato attuale della tecnica, infatti, non è possibile distinguere eventuali modifiche puntuali o di piccola entità apportate al DNA con l'editing da quelle che si verificano nell'allevamento convenzionale o per via naturale. Ma se negli USA e in altri paesi le piante modificate con il genome editing non sono classificate come OGM – il che riduce i costi di sviluppo e autorizzazione, semplificando l'accesso al mercato –, secondo la Corte di Giustizia delle Comunità Europee esse rientrano invece nella categoria. La Svizzera potrebbe seguire questa via oppure optare per un orientamento più liberale.

Che il mercato e i consumatori accettino le piante sottoposte a editing del genoma e gli alimenti da esse ricavati è condizione essenziale per il successo del genome editing in agricoltura. L'accettazione dipende, tra le altre cose, dal giudizio sulla naturalità delle piante, dall'utilità del genome editing, dalla ripartizione dei profitti, dal framing e da ulteriori fattori sociali. I possibili rischi per l'ambiente e la salute delle piante «edite» non si possono valutare in modo generalizzato, ma vanno vagliati caso per caso a seconda del tipo di modifica subita, dell'organismo target e dello scopo applicativo. Si devono tenere in considerazione eventuali effetti collaterali indesiderati delle modificazioni (ad esempio effetti off-target). L'importazione di sementi non contrassegnate, alimenti, foraggio o loro ingredienti prodotti con piante «edite» pone difficoltà tecniche, legali e di comunicazione ancora da chiarire per la coltivazione, la produzione e il commercio di alimenti e foraggi.

Allevamento di animali

Rispetto ai metodi dell'ingegneria genetica classica e a vari altri, i procedimenti di genome editing potrebbero aumentare notevolmente l'efficienza e la precisione dei sistemi di modificazione genetica nell'allevamento degli animali. Ricerca e sviluppo si pongono gli stessi obiettivi perseguiti dall'allevamento convenzionale: rendere i capi più resistenti alle patologie, aumentare la massa muscolare, migliorare la qualità del latte o introdurre determinate caratteristiche esteriori (ad esempio l'assenza di corna nei bovini o un certo tipo di lana negli ovini). Si lavora anche al biopharming, ossia alla produzione nel corpo degli animali di sostanze usate in medicina. Il primo animale transgenico sviluppato per scopi alimentari è un salmone; negli USA ha ottenuto l'autorizzazione ad uso alimentare dopo un processo di circa 25 anni. Nel 2019 potrebbe venire autorizzata in Argentina una tilapia modificata con genome editing, caratterizzata da una resa superiore del filetto e da una crescita più rapida.

I rischi da effetti collaterali indesiderati della modificazione genetica per le persone, gli animali e l'ambiente vengono discussi in modo analogo a quanto avviene per le piante e, anche in questo caso, non possono essere valutati in modo sommario. Il genome editing potrebbe rafforzare ulteriormente la tendenza alla riduzione della diversità genetica nell'allevamento. Rispetto a quella delle piante, la diffusione involontaria di animali d'allevamento «editati» è ritenuta meno critica, eccettuato l'allevamento ittico, dove invece questo rischio è rilevante. Il genome editing potrebbe rendere superflui interventi dolorosi sugli animali (per esempio la decornazione dei bovini), ma anche intervenire sulle loro modalità di vita. Da soluzione prettamente tecnica, il

genome editing potrebbe scoraggiare l'adozione di strategie più globali e di maggiore portata, come il generale miglioramento delle condizioni di allevamento. Anche nel caso dell'allevamento degli animali sorgono inoltre dubbi sulla naturalità degli interventi e sulla compromissione della dignità della creatura come recepita dalla legge svizzera. C'è infine incertezza sull'accoglienza destinata ad alimenti prodotti con animali «editati», così come si riscontra per le piante.

Gene drive

I gene drive sono meccanismi genetici che si autopropagano, aumentando in modo sostanziale la probabilità (rispetto ai normali processi ereditari) che le modifiche genetiche vengano ereditate dai discendenti. Sebbene i gene drive si presentino già in natura, il genome editing e in particolare i sistemi CRISPR ne consentono un utilizzo più mirato per diffondere caratteristiche geneticamente auspicabili nell'arco di poche generazioni all'interno di una popolazione (conversion drive) oppure per ridurre/eradicare caratteristiche svantaggiose (suppression drive). L'eseguitività di principio dei gene drive su lieviti, moscerini della frutta, zanzare anofele et al. è già stata dimostrata in laboratorio.

I gene drive potrebbero trovare applicazione nella prevenzione di determinate patologie, in agricoltura e nella salvaguardia ambientale. Si sta già lavorando alla prevenzione della malaria tramite eradicazione della zanzara anofele; con un intervento basato sui gene drive, ad esempio, si potrebbe fare in modo di generare solo larve di sesso maschile, con la conseguenza di ridurre la popolazione fino alla sua progressiva estinzione, limitando drasticamente il contagio della malaria. In agricoltura si può pensare di utilizzare i gene drive per combattere le popolazioni di parassiti. La salvaguardia ambientale potrebbe trarre beneficio dall'eradicazione di razze invasive e dannose per l'ecosistema.

I gene drive non sono esenti dal suscitare perplessità, che possono essere ricondotte soprattutto all'alta invasività. Il controllo della diffusione geografica e temporale degli interventi appare difficile – se non impossibile – da attuare, come peraltro la loro reversibilità. Il pericolo della trasmissione dei gene drive ad altre popolazioni, anche tramite incrocio con altre specie, è considerato una minaccia per gli ecosistemi e la biodiversità. D'altro canto potrebbero subentrare fenomeni di resistenza contro gli stessi gene drive, che li renderebbero inefficaci. Al momento non possediamo sufficienti conoscenze sul ruolo e sulla funzione delle specie e popolazioni negli ecosistemi, cosa che rende più difficile la stima dei rischi. I gene drive potrebbero indurre effetti collaterali imprevisti su flora e fauna. Non è da escludere nemmeno la diffusione involontaria di gene drive ad opera di attività di ricerca all'interno di impianti chiusi. Anche l'utilizzo abusivo o l'applicazione a scopo militare potrebbero dare luogo a pericoli. Occorre dunque chiarire innanzitutto in che misura l'attuale metodo di stima dei rischi e le regolamentazioni siano sufficienti a gestire i gene drive. Le prossime sfide da affrontare saranno dunque presumibilmente legate allo sviluppo di metodi adatti alla stima del rischio e di governance dei gene drive.

Contesto legale e regolamentazione del genome editing in Svizzera

Esistono varie disposizioni di legge e inquadramenti nazionali e internazionali che regolano l'uso del genome editing nei diversi settori a seconda del tipo di applicazione.

In Svizzera gli esperimenti clinici e i trattamenti standard con *xenotrapianti* sono soggetti ad autorizzazione a causa dei rischi di infezione e, più in generale, per la salute, ma in linea di massima per scopi terapeutici sono ammessi. Esistono disposizioni confederali sulla prevenzione e l'assistenza post-intervento per la tutela degli individui trattati, degli animali in quanto fonti dei organi e dell'ambiente complessivo (ad es. rischi di infezione per terzi) che richiedono di soppesare rischi e vantaggi. Occorre inoltre rispettare le disposizioni relative alla dignità degli animali. Il genome editing ha le potenzialità per modificare la valutazione dei rischi dello xenotrapianto riducendo le reazioni di rigetto e il pericolo rappresentato dai retrovirus.

In Svizzera la *terapia genica somatica* è consentita laddove persegua finalità diagnostiche, terapeutiche o preventive, mentre gli *interventi sulla linea germinale* sono vietati dalla legislazione confederale e dalla Convenzione ratificata sui diritti dell'uomo e la biomedicina. Se al momento il divieto è indubbio, perché le conoscenze sono ancora insufficienti e le tecnologie troppo poco sicure, la situazione potrebbe cambiare se il progresso delle attività di ricerca e sviluppo dovesse modificare il rapporto rischi-benefici. Per quanto riguarda la ricerca di base, si pone la questione di regolamentare la *ricerca sugli embrioni con il genome editing*. La Svizzera vieta sia la ricerca sugli embrioni in eccesso sia la produzione di embrioni finalizzata alla ricerca, ma consente la ricerca in laboratorio su cellule staminali estratte da embrioni in eccesso.

La regolamentazione del genome editing nell'ambito dell'*allevamento di piante e animali* verte intorno alla classificazione degli organismi così modificati. Le norme variano a seconda che li si consideri o meno OGM a tutti gli effetti, ossia organismi geneticamente modificati. Secondo la sentenza della Corte di giustizia europea, gli organismi sottoposti a genome editing non rientrano nella cosiddetta «eccezione di mutagenesi» e sono quindi da considerarsi OGM. I procedimenti di mutagenesi modificano il patrimonio genetico degli organismi senza uno scopo preciso e senza inserire materiale genetico estraneo. La categoria giuridica di «mutagenesi» include tuttavia solo i procedimenti contemplati al momento della sua definizione. Gli organismi modificati tramite genome editing sono dunque classificati in Europa come OGM. La Svizzera può adottare l'interpretazione più restrittiva dell'UE o sviluppare una propria regolamentazione più liberale sul genome editing e «più favorevole all'innovazione». La «dignità della creatura» sancita dal diritto costituzionale svizzero delimita ulteriormente i confini di applicazione del genome editing: solo se i suoi vantaggi, ad esempio nella modifica genetica degli animali da reddito, risultassero sufficientemente concreti, si potrebbe ipotizzare di posporre la dignità della creatura ad altri interessi degni di tutela (ad es. la sicurezza alimentare).

Anche le applicazioni di *gene drive* determinano la classificazione degli organismi trattati come OGM. Inoltre questi sistemi pongono problemi di biosicurezza e biodiversità, con ripercussioni che superano o potrebbero superare i confini nazionali. Questi aspetti vengono dunque trattati in convenzioni internazionali come il Protocollo di Cartagena (qui, in particolare, il principio di precauzione). In materia di biosecurity in Svizzera esistono però dei margini legislativi rispetto alla regolamentazione (particolarmente restrittiva) dei *gene drive*.

Dibattito etico

Lo sviluppo dei procedimenti di genome editing ha stimolato riflessioni di carattere etico. I dibattiti sul genome editing nella medicina umana analizzati in questo studio si ricollegano a discussioni passate o attuali sulla terapia genetica, sulla diagnostica preimpianto e sulla ricerca condotta sulle cellule staminali embrionali. La definizione ormai consolidata di «genome editing» comunica una maggiore precisione e un'incidenza di errori inferiore dei nuovi sistemi rispetto ai vecchi, designati collettivamente come «genetic engineering».

Date la relativa novità del genome editing e l'incertezza sulle applicazioni effettivamente realizzabili, il discorso etico si muove in un spazio ipotetico che accoglie tanto paure quanto speranze. Le posizioni vanno dalla cautela scettica verso la ricerca per l'incertezza e l'irreversibilità di alcuni interventi (sulla linea germinale) all'accettazione di qualsiasi tipo di ricerca, purché ne vengano chiariti a sufficienza i rischi. Centrale nel dibattito è la differenziazione fra terapia ed enhancement (miglioramento), benché il problema sia spesso proprio la separazione tra le due forme, essa stessa oggetto di discussione. In ogni caso agli interventi terapeutici per la cura delle malattie è riconosciuta una maggiore legittimità etica rispetto a quelli migliorativi: gli interventi somatici a scopo terapeutico vengono in genere valutati positivamente sul piano etico, a patto che si effettui una valutazione esaustiva del rischio. Allo stato attuale gli interventi sulla linea germinale non sono considerati sostenibili sul piano etico, ma sulla legittimità degli interventi in futuro gli animi sono divisi.

Lo studio ha identificato varie motivazioni alla base delle richieste di dilazione (implicite ed esplicite) degli interventi sulla linea germinale. Scopo della moratoria sarebbe garantire più tempo per favorire il dibattito sociale su questi interventi e chiarire scientificamente i dubbi sui loro rischi tecnici e clinici. Ciò nonostante le richieste di moratoria sono spesso vaghe sui limiti temporali, su come procedere durante e dopo la sospensione nonché sulle modalità di gestione del dissenso.

Implicazioni economiche del genome editing per la Svizzera

Gli sviluppi e le applicazioni dei metodi di genome editing sono legati anche ad aspettative e interessi di carattere economico. Le aziende alimentari, farmaceutiche e biotecnologiche hanno già brevettato prodotti e applicazioni di settore. L'analisi esplorativa svolta tra le imprese svizzere sulla percezione e sull'applicazione dei sistemi di genome editing, sulla valutazione della loro rilevanza, delle loro ripercussioni e delle condizioni di contorno ha evidenziato che l'accettazione sociale dei procedimenti di genome editing è un criterio cruciale nelle riflessioni sull'opportunità di adottarli da parte delle imprese stesse. Tra gli altri fattori importanti figura la disponibilità di procedimenti consolidati in alternativa (ad esempio i metodi di allevamento classici).

Attualmente le implicazioni economiche del genome editing per le aziende svizzere e l'economia nazionale sono difficili da valutare. Nell'ambito del presente studio, le aziende intervistate sulle future ripercussioni del genome editing hanno fornito dichiarazioni piuttosto abbottinate. Ciò nonostante è stato possibile identificare delle tendenze, tra cui un aumento della

concorrenza e della pressione da parte delle aziende estere su quelle svizzere – elemento legato all'inquadramento giuridico elvetico. Per quanto riguarda i processi di ricerca, le stime si sono rivelate ambivalenti; sebbene le aziende che fanno già ricorso al genome editing constatino un'accelerazione della ricerca grazie alla tecnologia CRISPR, le stime delle conseguenze di tale accelerazione sulle imprese (ad esempio a livello occupazionale) discordano.

Conclusioni

I procedimenti di genome editing e in particolare i sistemi CRISPR consentono di modificare il DNA in modo più preciso, più semplice e più veloce rispetto ai precedenti metodi di ingegneria genetica. Ciò nonostante non rappresentano un punto di arrivo della tecnologia, ma sono soggetti a uno sviluppo costante. Oggi, a pochi anni dalla loro scoperta, assumono un ruolo centrale nella ricerca e nello sviluppo nei campi della genetica e della biotecnologia.

Un tema ramificato e complesso

Le discussioni sul genome editing e la sua gestione richiedono continui distinguo fra le tecnologie specifiche e fra i casi applicativi concreti. Non esiste un unico approccio al genome editing: esistono invece diversi metodi biotecnologici utilizzati a scopi differenti su cellule ed organismi diversi, tutti soggetti a uno sviluppo costante. A seconda del procedimento utilizzato, del suo scopo di impiego e dell'organismo trattato, emergono problematiche tecniche differenti e possono subentrare ripercussioni o effetti collaterali diversi. Anche le implicazioni e i giudizi sociali possono variare in base all'applicazione e all'obiettivo. I procedimenti di genome editing sfuggono dunque a una valutazione generalizzata e vanno analizzati caso per caso.

Nella loro applicazione i metodi di genome editing si collegano a una serie di altre tecnologie che introducono a loro volta problematiche e talora anche rischi. Un esempio in merito possono essere i vettori per il conferimento dei sistemi di genome editing nella cellula, che a seconda del tipo e della struttura pongono problemi tecnici e possono comportare rischi (ad esempio immunoreazioni nel corpo umano).

Oltre a tecnologie e conoscenze adeguate, l'uso del genome editing richiede un inquadramento istituzionale e sociale. Lo evidenzia l'esempio della terapia genica della linea germinale: anche se gli interventi sulla linea germinale per prevenire la trasmissione di patologie ereditarie dovessero essere sicuri ed efficaci, le pratiche della riproduzione umana dovrebbero adattarsi a questo sistema. Ciò significa che le coppie al corrente di patologie ereditarie dovrebbero passare attraverso la riproduzione assistita, ossia fecondazione in vitro (IVF) e diagnostica preimpianto (PID). La discussione sulle applicazioni del genome editing dovrà tenere conto dell'impatto sociale delle relative prassi. Non si tratta quindi solo di stabilire se determinate applicazioni siano di per sé sicure e auspicabili, ma anche di vagliare l'inquadramento a loro correlato.

Maggiore livello di precisione e velocità – a volte con ripercussioni poco chiare

La precisione dei sistemi di genome editing va sempre valutata in rapporto ai metodi di ingegneria genetica utilizzati in precedenza. Il genome editing può indurre effetti off-target e on-target con potenziali ripercussioni indesiderate sulle funzioni dell'organismo o altre conseguenze, sui quali non è possibile esprimere una valutazione generalizzata.

L'identificazione degli effetti off-target e on-target è una delle sfide centrali lanciate dal genome editing. La ricerca sistematica su questi effetti pare efficace per poter meglio valutare la precisione e la sicurezza dei metodi in diversi ambiti applicativi. Gli attuali esperimenti si avvalgono di approcci e scale differenti per identificare gli effetti, come il sequenziamento del genoma o di singole sezioni di DNA. È opportuno definire standard scientifici e regolamenti adeguati per misurare gli effetti off-target, comparare studi diversi e costituire una solida base per la valutazione dei procedimenti e delle applicazioni di genome editing.

Inoltre al momento risulta difficile, se non impossibile, rintracciare eventuali interventi di genome editing nel patrimonio genetico degli organismi. Trattandosi però di un presupposto fondamentale per poter monitorare l'uso legale del genome editing, soprattutto nell'agricoltura e nella produzione dei generi alimentari, occorre chiarire i limiti dei metodi di tracciatura esistenti nonché promuovere la ricerca e lo sviluppo di metodi migliori. Analogamente, sarebbero da accertare le misure di contorno necessarie a poter correlare una determinata modifica genetica accertata con l'impiego del genome editing.

Le conoscenze sulle funzioni dei geni, sull'effetto reciproco delle caratteristiche genetiche e sulle loro interazioni con l'ambiente sono ancora carenti in molte aree. Anche ipotizzando un genome editing altamente preciso ed efficiente, privo di effetti off-target e on-target, a seconda della sequenza di DNA e dell'organismo modificati non è sempre possibile prevederne del tutto le ulteriori ripercussioni. Gli attori sociali preposti a diffondere informazioni e stime sul genome editing e sulla sua applicazione dovranno gestire in modo trasparente fonti e basi dei dati. Occorre che comunichino con chiarezza i limiti dello stato di conoscenza attuale affinché si possano discutere e valutare meglio le opportunità, i rischi e le ripercussioni del ricorso al genome editing in funzione dei vari scopi. Attualmente alcune parti trasmettono pronostici e aspettative su un'imminente realizzazione positiva degli interventi e sui loro possibili effetti, a partire da fondamenti empirici incerti. Pronostici e aspettative dovrebbero essere analizzati criticamente e vagliati con cura, prescindendo dal «sensazionalismo» che si scatena ciclicamente attorno alle nuove tecnologie. I fondamenti di valutazioni siffatte vanno esaminati con attenzione e, se opportuno, richiesti di propria iniziativa. Le promesse devono essere valutate a partire dalla posizione politico-legale, economica o comunque interessata dei soggetti che le esprimono.

Prosecuzione di dibattiti e controversie sociali

L'applicazione del genome editing non può essere ridotta esclusivamente a questioni di realizzabilità tecnica e ai rischi correlati. Questi sistemi vanno considerati come tecnologie ad alto impatto sociale, che si inseriscono nelle problematiche e nei conflitti socio-normativi esistenti, li

riproducono ed eventualmente modificano. Visto che molti degli aspetti controversi del ricorso al genome editing non sono nuovi, vale la pena di dare uno sguardo a conflitti analoghi che si sono svolti finora. Il rinnovato impulso fornito dal genome editing a questo genere di controversie sociali va inteso come opportunità di proseguire il dibattito in modo costruttivo e, se possibile, di trovare una strada percorribile insieme sul piano politico e sociale per la gestione delle nuove tecnologie.

In certi casi le correlazioni sociali, etiche e pratiche possono inibire, promuovere o modificare la forma e le ripercussioni dell'uso del genome editing. In tutti i campi applicativi discussi si pone la questione se le applicazioni, con tutto ciò che comportano, siano innanzitutto auspicate a livello sociale e in che misura la responsabilità della risposta possa essere lasciata ai singoli – siano essi ricercatori, imprenditori, politici o consumatori. Fra le risposte centrali a molte problematiche emerse in materia figurano le discussioni condotte pubblicamente e il dibattito sociale su condizioni, possibilità, rischi e auspicabilità del genome editing. Al contempo si ripresentano sempre nuove incertezze sulla qualità e la distribuzione sociale tra la popolazione svizzera delle diverse posizioni sugli interventi di genome editing.

Progetti di dibattito e occasioni di dialogo pubblico possono costituire un primo passo e un importante contributo allo scambio tra scienza e società. Si potrebbero cercare nuove vie per realizzare eventi di questo genere e ripercorrere quelle già battute (ad esempio workshop aperti alla cittadinanza e caffè scientifici), adattandole alla tematica del genome editing. La ricerca interdisciplinare e transdisciplinare può fornire un contributo al miglioramento di progetti siffatti, oltre a fare luce sugli atteggiamenti che i diversi gruppi sociali stanno sviluppando nei confronti del genome editing e delle sue applicazioni. Le scienziate e gli scienziati che operano nelle scienze naturali, sociali e umane dovrebbero collaborare in questo con il pubblico degli interessati.

Il vasto dibattito pubblico sul genome editing e sulle sue diverse applicazioni, da più parti auspicato, deve essere concepito e promosso a partire dalla riflessione su una serie di domande, tra cui:

- **Obiettivi:** *quali obiettivi si pone un dibattito di questo tipo? Come utilizzare i risultati? Come tenerne conto nelle future pratiche sociali, politiche e scientifiche? Da quali temi cominciare?*
- **Partecipazione:** *chi dovrebbe partecipare al dibattito? Qual è la modalità più adeguata per coinvolgere i vari stakeholder (ad esempio scienziati, imprenditori, cittadini)? Come coinvolgere gruppi di popolazione disparati? Di quali risorse (informazioni, tempo, denaro, ecc.) necessitano i vari gruppi sociali per partecipare?*
- **Processo e realizzazione:** *come deve essere strutturato il dibattito per essere costruttivo? Come può essere introdotto e moderato? Come possono confrontarsi alla pari diversi soggetti o gruppi di soggetti? Cosa serve affinché comunichino in modo aperto ed esente da pregiudizi? Come gestire le nuove tematiche che si inseriscono nel dibattito?*
- **Risultati:** *come presentare i risultati? Come utilizzarli? Che legittimità riconoscere al consenso o dissenso riscontrato nel dibattito? Come tradurli in pratica?*

Legislazione partecipativa in stato di incertezza

La ripetuta invocazione di dibattiti pubblici può anche essere intesa come incitazione a forme più moderne di regolamentazione delle nuove tecnologie. Se fronti politici irrigiditi, conseguenze tecnologiche e legali imprecise e casistiche variegate, in parte imprevedibili, non consentono di dare definizioni generali di contenuto, occorre dotarsi di meccanismi decisionali legislativi e giuridici sufficientemente flessibili per affrontare le incerte situazioni di conflitto nel campo delle nuove tecnologie. L'odierna società del rischio si trova a confrontarsi con problemi che si sottraggono alla regolamentazione statale mirata: spesso i tentativi di disciplinamento possono avvenire solo con riserva di correzioni e revisioni, soprattutto nella gestione delle nuove tecnologie. Il costante adeguamento delle decisioni prese si può raggiungere adottando principi di responsabilità condivisa, una regolazione o autoregolazione riflessiva o una certa proceduralizzazione, ad esempio per mezzo di processi decisionali gradualmente nell'applicazione delle disposizioni.

Recentemente il Consiglio federale svizzero ha intrapreso un adeguamento in questa direzione (30.11.2018), da cui traspare senz'altro un'apertura del quadro regolamentativo alle condizioni variabili delle nuove tecnologie. D'ora in poi la legislazione vigente sull'ingegneria genetica verrà adeguata ai nuovi sviluppi «in base al rischio», senza rinunciare al principio di precauzione. Si dovranno creare categorie di rischio a cui applicare livelli di requisiti differenziati. Nel far ciò, si dovranno tenere in considerazione anche i futuri sviluppi dell'ingegneria genetica. In fondo questo è anche l'obiettivo di progetti specifici che si propongono di introdurre, in base alla categoria di rischio, procedimenti semplificati con requisiti inferiori, la cui attuazione continua però a sollevare numerosi dubbi, quali ad esempio:

- Come determinare concretamente i rischi?
- È possibile coniugare l'auspicata «apertura all'innovazione» con le prescrizioni più restrittive dell'UE, che comunque resteranno provvisoriamente in vigore?
- Come si ripercuoterà la diversità di regolamentazione sugli scambi commerciali internazionali? (Quanto a ciò è fondamentale proseguire lo sviluppo di tecniche di marcatura e identificazione nel settore dell'ingegneria genetica).

Nonostante quest'apertura sul fronte legale, il diritto svizzero in materia di ingegneria genetica non può essere emendato senza tenere conto dell'evoluzione del diritto europeo. Qui si parla dunque tutt'al più di un'esigenza di intervento limitata all'«osservazione». Per il resto, le opzioni di intervento vanno modulate lungo i confini normativi tracciati per la Svizzera dagli accordi internazionali.

1. Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung von Genome Editing

Alexander Lang, Erich Griessler, Armin Spök, Michael Fuchs, Malte Gruber, Lukas Kaelin, Florian Winkler und Caroline Hammer

Kurz & knapp

- Die Studie fragt nach Bedeutung, Chancen und Risiken von Genome Editing für verschiedene technologische Entwicklungen in der Humanmedizin (Xenotransplantation, somatische Gentherapie und Keimbahntherapie), in der Landwirtschaft (Pflanzen- und Tierzucht) und für Gene Drive-Anwendungen.
- Als interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung berücksichtigt sie unterschiedliche fachliche und gesellschaftliche Perspektiven.
- Die Untersuchung erarbeitet mittels Recherche und Aufarbeitung von Fachliteratur den Stand der Forschung in verschiedenen Anwendungsbereichen. Interviews mit Expertinnen und Experten ergänzen und erweitern diese Literaturarbeit.
- Zwei Stakeholder-Workshops zeigen gesellschaftliche Perspektiven auf die Nutzung von Genome Editing in Keimbahntherapie und Pflanzenzucht auf.
- Ein Gutachten analysiert die rechtlichen Rahmenbedingungen von Genome Editing-Anwendungen in der Schweiz und identifiziert rechtliche Herausforderungen.
- Eine Analyse von Stellungnahmen verschiedener Institutionen zeichnet den ethischen Diskurs zu Genome Editing in der Humanmedizin nach.
- Eine explorative Onlinebefragung Schweizer Unternehmen identifiziert ökonomische Implikationen und potenzielle Auswirkungen von Genome Editing.

Im 20. Jahrhundert ermöglichten Entwicklungen in Wissenschaft und Technik erstmals direkte und gezielte Eingriffe in das Erbgut von Organismen. Zuvor konnte der Mensch nur indirekt und weniger kontrolliert das Erbgut von Lebewesen verändern. Den Beginn der Gentechnik markiert die Nutzung von Restriktionsenzymen zur Zusammensetzung rekombinanter DNA aus unterschiedlichen Quellen in den 1970er-Jahren. Der Gentechnik wird seither grosse wissenschaftliche und praktische Bedeutung zugeschrieben. Zugleich wird ihr Einsatz kontrovers diskutiert und kritisch betrachtet. Bereits im Rahmen der 1975 stattfindenden Asilomar-Konferenz wurden Regeln zum vorsichtigen Umgang mit Gentechnik definiert (Berg, Baltimore, Brenner, Roblin & Singer, 1975).

In den letzten Jahren sind neue Verfahren zur Veränderung von Genen entstanden, die zielgerichteter, schneller und einfacher das Erbgut verändern können als andere Methoden zuvor. Diese Verfahren des Genome Editings wie Zinkfinger-Nuklease (ZFN), Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN) und insbesondere Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) haben sich seit ihrer Entwicklung rasant verbreitet und werden weltweit in Labors für unterschiedliche Zwecke eingesetzt (Barrangou & Doudna, 2016;

Ledford, 2015a). Genome Editing-Verfahren haben das Potenzial, bereits zuvor angestrebte Ziele biotechnologischer Forschung und Entwicklung in unterschiedlichen Anwendungsbereichen zu vereinfachen, zu verändern oder überhaupt erst zu ermöglichen. Aufgrund der angenommenen wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Signifikanz von Genome Editing wurde zwischen Dezember 2017 und Februar 2019 im Auftrag der Stiftung TA-SWISS (2018b) eine interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung durchgeführt, deren Ergebnisse mit diesem Bericht vorliegen. Die vorliegende Studie *Genome Editing: Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung* beschäftigt sich mit der Nutzung von Genome Editing-Methoden in der Humanmedizin, in der landwirtschaftlichen Pflanzen- und Tierzucht sowie für Gene Drive-Anwendungen.

In der Grundlagenforschung wird Genome Editing zur Identifikation der Funktionen von Genen genutzt. Forscherinnen und Forscher schalten gezielt Gene oder DNA-Abschnitte aus oder verändern diese, um dann in Zellen oder ganzen Organismen die Auswirkungen dieser Modifikationen und die Rolle der Gene zu studieren. Komplexere Versuchsanordnungen lassen die Analyse von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Genen zu. Derartige Grundlagenforschung findet etwa in Zellkulturen und Tiermodellen statt; in Letzteren können die Auswirkungen bestimmter genetischer Ausprägungen und Veränderungen in komplexeren lebenden Organismen – etwa Labormäusen – beobachtet und erforscht werden. Im Gegensatz zu zuvor eingesetzten Methoden, bei denen das Ausschalten bestimmter Gene umständlicher und häufig nicht vollständig möglich war, ist mit CRISPR das gleichzeitige Ausschalten multipler Gene in Zelllinien oder in ganzen Organismen einfacher, präziser und vollständiger möglich (Shalem et al., 2014; F. Wang & Qi, 2016; Y. Zhou et al., 2014). Mit Genome Editing veränderte Zellkulturen und Versuchstiere werden auch als Modellorganismen für Krankheiten verwendet (Whitelaw, Sheets, Lillico & Telugu, 2016). Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler untersuchen an diesen genetisch veränderten Tieren und Zellen die Merkmale und die Entwicklung von Krebs (Platt et al., 2014; Torres-Ruiz, Rodriguez-Perales, Torres-Ruiz & Rodriguez-Perales, 2015), von genetisch bedingten (Nakamura et al., 2015; S. Yang et al., 2017) oder von anderen Erkrankungen (Yao, Huang & Zhao, 2016). Die Charakterisierung von Genen ebenso wie die Herstellung von Modellorganismen können für die Entwicklung von Therapien und Medikamenten genutzt werden (Ahmad & Amiji, 2018; Christof Fellmann, Gowen, Lin, Doudna & Corn, 2017).

Die Nutzung von Genome Editing in der Grundlagenforschung ist in geringerem Mass umstritten¹ als die anwendungsorientierte Verwendung, etwa für Therapien in der Humanmedizin oder die Herstellung von Saatgut oder Tieren in der Landwirtschaft. Die Studie beschäftigt sich deshalb mit verschiedenen, zum Teil kontrovers debattierten konkreten Anwendungsfällen von Genome Editing. Der Einsatz von Genome Editing in der Grundlagenforschung wird dabei zwar immer wieder thematisiert werden, da die Grenzen zur anwendungsorientierten Forschung mitunter fließend sind, steht er jedoch nicht im Vordergrund.²

¹ Während Versuche mit Mikroorganismen oder Zellen für sich genommen (unabhängig von daraus potenziell erwachsenden Anwendungsmöglichkeiten) kaum diskutiert werden, werden Tierversuche – ob mit oder ohne Genome Editing – kritisch betrachtet. Im Kapitel zur Xenotransplantation wird auf damit verbundene Aspekte eingegangen (Abschnitt 3.3; ausserdem Infobox 6 zu Tiermodellen in der Grundlagenforschung auf Seite 104).

² Die Trennung zwischen Grundlagenforschung und anwendungsorientierter Forschung ist zwar nicht trennscharf und mitunter problematisch, jedoch in den Debatten rund um Genome Editing wirkmächtig – was Harrer et al. in Kapitel 10,

In der Humanmedizin könnte Genome Editing zur Veränderung von Organismen, die dann als Heilmittel eingesetzt werden, genutzt werden. Aus unterschiedlichen tierischen oder menschlichen Zellen könnten genetisch veränderte Zelllinien hergestellt und für therapeutische Zwecke verwendet werden (Christof Fellmann et al., 2017; Z. Zhang et al., 2017). Die im Rahmen dieser Studie behandelte Xenotransplantation ist ein spezifisches Beispiel für diese Art der Anwendung von Genome Editing: Schweine als Organquelle werden mittels Genome Editing so verändert, dass ihre Organe besser an den menschlichen Organismus angepasst sind und ihr therapeutischer Einsatz (Transplantation) damit eher möglich wird (Kapitel 3). Genome Editing-Methoden könnten ausserdem direkt als therapeutische oder präventive Verfahren eingesetzt werden. Bereits aufgetretene Erkrankungen könnten mittels somatischer Gentherapie (Kapitel 4) mitunter erstmals ursächlich behandelt werden. Auch wären zielgerichtete Veränderungen der DNA bereits vor der Geburt im Rahmen von Keimbahneingriffen denkbar, um das Auftreten einer Krankheit zu unterbinden oder andere erwünschte Eigenschaften hervorzurufen (Kapitel 5). In Landwirtschaft und Lebensmittelherstellung könnten die Erbinformationen von Pflanzen und Tieren so verändert werden, dass sie positiv beurteilte Eigenschaften aufweisen. Sie könnten beispielsweise resistent gegen Krankheiten gemacht oder hinsichtlich ihrer Nährstoffe und Wachstumseigenschaften verändert werden (Kapitel 6 und Kapitel 7). Mittels sogenannter Gene Drives könnten Organismen in Ökosystemen grossflächig verändert werden, etwa um die Übertragung von Krankheiten (z. B. Malaria) einzudämmen (Kapitel 8).

1.1. Ziele und Fragestellung der Studie

Die Studie zeigt derzeit bestehende technologische Möglichkeiten und Einschränkungen, Chancen und Risiken von Genome Editing in den oben identifizierten Anwendungsfeldern und -fällen auf. Die Studie orientiert sich entlang ihres Auftrags durch TA-SWISS an einer Reihe von Fragestellungen, die in drei Kategorien eingeteilt und je nach Anwendungsgebiet angepasst werden können:

Erstens zielt die Untersuchung darauf ab, die derzeitigen technischen Möglichkeiten von Genome Editing-Verfahren und ihrer Nutzung für verschiedene Zwecke zu identifizieren und einzuordnen. Was ist Genome Editing und wie funktionieren die verschiedenen Genome Editing-Verfahren? Was kann Genome Editing in bestimmten Anwendungsbereichen leisten und wo sind wissenschaftliche und technische Grenzen? Welche derzeitigen und zukünftigen Entwicklungen lassen sich identifizieren beziehungsweise prognostizieren? Im weitesten Sinne umfasst dies die Bedeutung von Genome Editing in den verschiedenen Anwendungsgebieten: Was wird (Neues) ermöglicht, was nicht? Wie wird Genome Editing eingesetzt und entwickelt? Was verändert sich durch Genome Editing im Anwendungsfeld? Letztendlich stellt sich die Frage, inwiefern bereits zuvor existierende und erprobte Vorhaben vor dem Hintergrund des Einsatzes von Genome Editing neu bewertet werden müssen.

Abschnitt 10.3.4 diskutieren. In den Besprechungen der verschiedenen Anwendungsfälle in diesem Band werden, auch zum besseren Verständnis der Möglichkeiten und Limitierungen von Genome Editing, Erkenntnisse aus Grundlagenforschung rezipiert und in der Beurteilung mit gebotener Vorsicht berücksichtigt.

Zweitens werden die vielfältigen Chancen und Risiken der Nutzung von Genome Editing in den untersuchten Anwendungen identifiziert und diskutiert. Dabei stellen sich Fragen danach, welches Ziel mit Genome Editing und damit gekoppelten Anwendungen erreicht werden kann, welche unerwünschten und unvorhergesehenen Nebeneffekte auftreten können und inwiefern diese ein Risiko darstellen. Die positiven wie negativen Auswirkungen werden nicht nur in Bezug auf das Anwendungsfeld selbst erörtert, sondern auch darüber hinaus: Welche ethischen, sozialen und rechtlichen Implikationen haben bestimmte Nutzungen von Genome Editing und die daraus entstehenden konkreten Anwendungen und Produkte? Wie sehen die wirtschaftlichen Auswirkungen dieser neuen Technologie aus? In dieser Hinsicht wird ebenfalls diskutiert, inwiefern sich die möglichen Auswirkungen von bestimmten Anwendungen durch Genome Editing verändern und ein neues Risiko-Chancen-Verhältnis vorliegt. Die Erörterung und Diskussion von Chancen und Risiken von Genome Editing gehen dabei immer davon aus, dass die Identifikation und Einordnung von Chancen und Risiken perspektivenabhängig sind: je nach sozialer Position werden Aspekte und Anwendungen von Genome Editing entweder als riskant oder chancenreich, als Möglichkeit oder als Herausforderung angesehen (siehe Infobox 1).

Drittens ist die gesellschaftliche Einbettung von Genome Editing von Interesse. Genome Editing stellt zwar eine neue Technologie dar, ihre Bedeutung ist aber vor dem Hintergrund vorangegangener gesellschaftlicher Debatten rund um Gentechnik und unterschiedlicher Vorhaben in Medizin, Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion zu sehen. Wie werden Genome Editing und dessen Anwendungen aus unterschiedlichen sozialen Perspektiven diskutiert und beurteilt? Wie sind die rechtlichen Rahmenbedingungen beschaffen und inwiefern sind diese angemessen beziehungsweise haben diese Gültigkeit? Wie entfaltet sich der ethische Diskurs rund um Genome Editing?

Mit den unterschiedlichen Anwendungen von Genome Editing sind mitunter noch weitere, spezifischere Fragestellungen verbunden, auf welche die jeweiligen Kapitel des Berichtes genauer eingehen werden. In Bezug auf die Nutzung in der Humanmedizin gibt es zum Teil andere Möglichkeiten, ethische Bedenken und potenzielle Auswirkungen als beim Einsatz in der Landwirtschaft (Pflanzen- und Tierzucht) oder in ganzen Ökosystemen (Gene Drives). Und auch in Bezug auf die ökonomischen Auswirkungen und die rechtliche Einbettung gibt es eigene Aspekte zu berücksichtigen, die in den jeweiligen Kapiteln identifiziert und diskutiert werden.

Das Ergebnis dieser Analysen ist nicht zwingend eine radikale Neubewertung oder gänzliche Beibehaltung vorhandener Einschätzungen. Vielmehr werden unterschiedliche Aspekte des jeweiligen Vorhabens diskutiert und auch etwaige Ungewissheiten aufgezeigt. In manchen Fällen reicht der derzeitige Wissensstand nicht aus, um definitive Aussagen in Bezug auf verschiedene Aspekte – etwa hinsichtlich der technologischen Realisierbarkeit, der Risiken, der Nebenwirkungen etc. – zu treffen.

Infobox 1: Begriffsbestimmungen: Möglichkeiten, Risiken, Chancen und Herausforderungen

Möglichkeiten

Als Möglichkeiten werden hier realisierbare Handlungsoptionen verstanden, die im konkreten Fall des Genome Editings durch spezifische, wissenschaftlich-technologische Entwicklungen eröffnet werden. Die Identifikation von Möglichkeiten wird als neutral-beschreibend verstanden: sie impliziert nicht, dass eine grössere Auswahl an Optionen für sich genommen besser ist oder die jeweiligen Handlungsoptionen in jedem Fall positiv zu bewerten sind. Die durch Genome Editing geschaffenen Anwendungsmöglichkeiten können von einigen sozialen Akteurinnen und Akteuren positiv, von anderen aber negativ beurteilt werden. Ungeachtet dessen bestehen diese Handlungsmöglichkeiten, so sie nicht durch etwa Politik beziehungsweise Regulierung eingeschränkt werden.

Risiken

Als Risiken sollen hier Ereignisse verstanden werden, deren Eintreten ungewiss ist, bei denen etwas von Wert auf dem Spiel steht und die mit einer Handlung verbunden sind. Die möglichen Konsequenzen werden dabei negativ beurteilt (Aven & Renn, 2009). Selbst bei Umsetzung aller Vorsichtsmassnahmen kann von einem Restrisiko ausgegangen werden, welches nicht weiter reduzierbar ist, ohne überhaupt auf die entsprechende Aktivität zu verzichten (Nida-Rümelin & Schulenburg, 2013). Die Kriterien und Methoden, mit denen die Ungewissheit und die Folgen von Tätigkeiten eingeschätzt werden, genauso wie die Charakterisierung, was überhaupt von gesellschaftlichem Wert ist, sind sozial bedingt. Risiken sind von der Perspektive abhängig, von der aus die Einschätzung vorgenommen wird (Aven & Renn, 2009, S. 8; Krohn & Krücken, 1993). Gleichzeitig können Risikoeinschätzungen selbst beurteilt werden, je nachdem, auf welcher empirischen Grundlage sie erstellt werden und wie gut sie begründet sind.

Chancen

Wie Risiken sind auch Chancen sozial konstruiert. Chancen können ebenfalls in Situationen mit unsicherem Ausgang identifiziert werden: «Unsichere Konsequenzen einer Entscheidungsalternative, die positiv bewertet werden, werden demgegenüber unter dem Begriff der Chance subsumiert» (Nida-Rümelin & Schulenburg, 2013, S. 19). Geht man von rationalen Akteurinnen und Akteuren aus, so werden Risiken deshalb eingegangen, weil die Chance auf positiv bewertete Auswirkungen einer Aktivität besteht (Nida-Rümelin & Schulenburg, 2013, S. 19).

Herausforderungen

Als Herausforderungen werden in diesem Bericht Probleme oder Hindernisse verstanden, die der Erreichung eines Ziels entgegenstehen. Ob etwas zu einer Herausforderung wird, ist wiederum perspektivenabhängig: je nachdem, was als anstrengenswertes Ziel angesehen wird, stellen sich andere Herausforderungen. Herausforderungen, die sich für eine soziale Gruppe stellen, können für eine andere Gruppe irrelevant sein oder sogar ein Risiko darstellen, weil das angestrebte Ziel selbst oder damit verbundene Auswirkungen als nicht wünschenswert beurteilt werden.

Beispiel der Perspektivenabhängigkeit von Risiken, Chancen, Möglichkeiten und Herausforderungen: die Keimbahntherapie

Für Forschende, die als Ziel die Realisierung von Keimbahneingriffen mit Genome Editing haben, ist die unzureichende Präzision von Genome Editing-Systemen eine biotechnologische Herausforderung, die es zu bewältigen gilt (siehe Abschnitt 5.2), um der Chance willen, etwa Erbkrankheiten verhindern zu können (siehe Abschnitt 5.1). Für Personengruppen, die aus ethisch-moralischen Gründen gegen Eingriffe in die Keimbahn oder gegen verbrauchende Embryonenforschung eintreten, stellt die erfolgreiche Realisierung von Keimbahneingriffen hingegen ein Risiko für vulnerable Gruppen oder die gesellschaftliche Moral dar, da negative Auswirkungen von Keimbahntherapien befürchtet werden (siehe Abschnitt 5.3). Für sie ist die wissenschaftliche Herausforderung präziser Eingriffe weniger Herausforderung als vielmehr moralisch fragwürdig und zu unterlassen. Die Erreichung des Ziels der erfolgreichen Keimbahntherapie birgt aus dieser Perspektive keine Chance, sondern vielmehr ein Risiko für die Menschen und die Gesellschaft.

1.2. Forschungsdesign: eine interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung

Die Studie ist als interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung konzipiert. Das Thema Genome Editing und damit zusammenhängende Fragestellungen werden nicht nur aus Perspektive einer Fachdisziplin, sondern aus unterschiedlichen Fachrichtungen heraus analysiert. Bereits die Zusammensetzung des Projektteams berücksichtigt dies auf institutioneller Ebene: die beteiligten Institutionen können den Sozial- und Wirtschaftswissenschaften (Institut für Höhere Studien), den Naturwissenschaften und der Technik (Technische Universität Graz), der Philosophie und Theologie (Katholische Privatuniversität Linz) und den Rechtswissenschaften (Universität Luzern) zugeordnet werden. Inhaltlich zeigt sich die Interdisziplinarität darin, dass die Studie nicht nur eine naturwissenschaftlich-technische Perspektive einnimmt, sondern darüber hinaus soziale, rechtliche und ethische Aspekte dieser Technologie und ihrer Anwendungen in den Blick nimmt.

Die Untersuchung orientiert sich an Konzepten der Technikfolgenabschätzung (Grunwald, 2010; Simonis, 2013). Einerseits ist sie als Expertinnen- und Experten-Technikfolgenabschätzung gestaltet: Die Informationen über den Stand der technologischen Entwicklung und die Einschätzungen der Anwendungen und ihrer Auswirkungen stammen aus wissenschaftlichen Fachartikeln (siehe Abschnitt 1.3) sowie von befragten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern (siehe Abschnitt 1.4). Andererseits ist eine breitere gesellschaftliche Auseinandersetzung mit Genome Editing wichtig (Burall, 2018; Jasanoff, Hurlbut & Saha, 2015; The Lancet, 2017). Eine wirklich umfassende gesellschaftliche Debatte ist im engen Rahmen eines einzelnen Projektes jedoch nicht durchführbar. Um dennoch die Sichtweisen verschiedener sozialer Stakeholder auf ausgewählte Anwendungsfelder dieser Technologie zu erhalten, wurden zwei Stakeholder-Workshops in der Schweiz durchgeführt (siehe Abschnitt 1.5). Ausserdem begleitete eine Begleitgruppe aus unterschiedlichen Expertinnen und Experten sowie Stakeholdern in regelmässigen Abständen den Stand und die Ergebnisse des Projektes und gab Empfehlungen für die weiteren Arbeiten ab (siehe Abschnitt 1.8).

Die Projektlaufzeit der Studie war von Dezember 2017 bis Februar 2019, der Grossteil der empirischen Arbeit wurde 2018 durchgeführt. Die Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der vielfältigen und raschen technologischen und gesellschaftlichen Entwicklungen mit Bezug zu Genome Editing zu sehen und zu beurteilen.

Die Grundlagen von Genome Editing, also etwa die Arbeitsweise der verschiedenen Verfahren und damit verbundene Möglichkeiten, Chancen, Risiken und Ungewissheiten, werden zunächst in einem einleitenden Kapitel erörtert (Kapitel 2). Dann werden die mithilfe von Literaturrecherche und -aufarbeitung (siehe Abschnitt 1.3), Interviews mit Expertinnen und Experten (siehe Abschnitt 1.4) sowie zweier Stakeholder-Workshops (siehe Abschnitt 1.5) analysierten spezifischen Anwendungsfelder des Genome Editings entlang der leitenden Forschungsfragen beleuchtet: im Bereich Humanmedizin die Xenotransplantation (Kapitel 3), die somatische Gentherapie (Kapitel 4) und die Keimbahntherapie (Kapitel 5), im Bereich Landwirtschaft die Pflan-

zuzucht (Kapitel 6) und die Tierzucht (Kapitel 7) sowie über diese Bereiche hinaus Gene-Drive-Anwendungen (Kapitel 8).

Ein juristisches Gutachten (Methodik, siehe Abschnitt 1.6) analysiert den rechtlichen Kontext der Nutzung von Genome Editing in Medizin, Landwirtschaft und für Gene Drives. Das Gutachten geht auf rechtliche Statusfragen und Grenzfragen (etwa der Menschen- und Tierwürde oder dem Status ungeborenen Lebens und von Nachkommen) ein und zeichnet den juristischen Diskussionsstand in der Schweiz und der Europäischen Union nach (Kapitel 9). Ausserdem werden mittels ethischer Analyse (Methodik, siehe Abschnitt 1.7) existierende Stellungnahmen zu Genome Editing verschiedener Institutionen ausgewertet, wobei der Fokus auf Anwendungen in der Humanmedizin liegt (Kapitel 10).

Die Auswertung einer Befragung Schweizer Unternehmen zu Genome Editing (Methodik, siehe Abschnitt 1.8) identifiziert und diskutiert ausserdem mögliche ökonomische Implikationen des unternehmerischen Einsatzes von Genome Editing und zeigt diesbezüglich relevante Aspekte auf (Kapitel 11).

Die durch das interdisziplinäre Projektteam integrierten Ergebnisse werden in Kapitel 12 abschliessend präsentiert und diskutiert.

1.3. Der Stand der Forschung: Literaturrecherche und -aufarbeitung

Die Literaturrecherche zielt darauf ab, relevante Fachpublikationen zu finden und zu sammeln, die eine Grundlage bieten für die Erläuterung unterschiedlicher technologisch-wissenschaftlicher Grundlagen und spezifischer Aspekte der verschiedenen medizinisch-therapeutischen Anwendungen, für die Analyse des derzeitigen Forschungsstandes im jeweiligen Gebiet, für das Aufzeigen von Möglichkeiten, Risiken und Folgen der Technologie und ihrer Anwendung und für die Beurteilung der Bedeutung von Genome Editing für vergangene und zukünftige Entwicklungen.

Die Suchstrategie variierte je nach Themengebiet. In einem ersten Schritt identifizierte das Forschungsteam die im jeweiligen Forschungsfeld zentralen Themen, Begriffe und deren Synonyme und nahm eine Suche in Fachdatenbanken vor. Die Suchergebnisse wurden dann durchgesehen und relevante Artikel gesichert. Die Nutzung weiterer Filterbegriffe zeigte Publikationen auf, die gerade den Einsatz von Genome Editing-Methoden in Bezug auf das jeweilige Anwendungsgebiet beschreiben. Anhand der durchgesehenen Artikel wurden weitere relevante Aspekte oder konkrete Studien identifiziert, die in weitere Suchzyklen einfließen.

Zur Recherche der Fachliteratur in Bezug auf Genome Editing in der Humanmedizin wurden insbesondere die Datenbanken PubMed³ und Scopus⁴ genutzt. Die kombinierte Suche in die-

³ PubMed ist eine Metadatenbank, die Publikationen aus dem Bereich Biomedizin und Lebenswissenschaften referenziert. Nach Eigenangaben verfügt sie über rund 28 Millionen Einträge, die bis in die 1960er-Jahre oder weiter zurückreichen (National Center for Biotechnology Information & US National Library of Medicine, o. J.).

sen beiden Datenbanken stellt sicher, dass bestimmte Perspektiven (etwa aus den Sozialwissenschaften) oder konkrete Publikationen, die in der einen oder anderen Datenbank nicht vorhanden waren, berücksichtigt werden. Die Literatur- und Dokumentenrecherche zu Genome Editing in der Landwirtschaft und für Gene Drive-Anwendungen erfolgte in den Datenbanken Web of Science⁵ und teilweise Google Scholar⁶. Policydokumente und Stakeholdersichtweisen wurden über eine allgemeine Webrecherche identifiziert. Auswahlkriterien bei der Durchsicht der Suchergebnisse waren die inhaltliche Relevanz des Artikels, die Qualität des Journals sowie die Tatsache, dass Artikel vor ihrer Publikation ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen haben.⁷ Aufgrund des grossen thematischen Umfangs und der Vielzahl an jährlichen Publikationen wurden bevorzugt Überblicksartikel ausgewählt, die den Forschungsstand zu einem Thema systematisch und kritisch aufarbeiten.

Die Auswertung der Fachliteratur erfolgte durch die beteiligten Forscherinnen und Forscher. Die ausgewählten Artikel wurden genau gelesen und die relevanten Inhalte sorgfältig ausgearbeitet. Im Zuge dessen wurde auch auf die Einschränkungen der Aussagekraft der jeweiligen Studie, identifiziert durch die Fachartikel selbst oder durch dritte Artikel, geachtet, genauso wie auf Herausforderungen, Unsicherheiten oder offengebliebene Fragen in Bezug auf eine bestimmte Anwendung oder auf Grundlagenwissen.

Mitglieder des Projektteams nahmen ausserdem an verschiedenen Fachveranstaltungen teil, um von neuen Entwicklungen und Einschätzungen zu erfahren und mit der Fachgemeinschaft in Austausch zu treten (siehe Seite 454 f.).

1.4. Die Bedeutung von Genome Editing: Qualitative Interviews

Die Interviews hatten zum Ziel, Erkenntnisse und Einschätzungen über den Einsatz von Genome Editing in verschiedenen Bereichen zu erhalten, die über das in der Fachliteratur präsentierte Wissen hinausgehen. Insbesondere die Einordnung der Bedeutung dieser Technologie im Schweizer Kontext wurde durch die Interviews angestrebt. Die Gesprächspartnerinnen und -partner waren Expertinnen und Experten⁸ für die verschiedenen Anwendungsbereiche von

⁴ Scopus ist eine Datenbank, die Abstracts und Zitationen von Fachpublikationen beinhaltet und auf die jeweilige Originalpublikation verweist. Sie deckt Lebens-, Natur- und Gesundheitswissenschaften sowie Sozial- und Wirtschaftswissenschaften ab. Sie indexiert Journals und Artikel, die Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Nach Eigenangaben verfügt sie über 70 Millionen Einträge und 1,4 Milliarden Referenzen (Elsevier, o. J.).

⁵ Web of Science bietet eine Rechercheoberfläche, um eine Vielzahl wissenschaftlicher Datenbanken zu durchsuchen. Nach Eigenangaben verfügt die Datenbank über Einträge, die bis 1900 zurückreichen. Darüber hinaus bietet sie umfangreiche Funktionen in Bezug auf bibliografische Angaben und Zitationsanalyse (Clarivate Analytics, o. J.).

⁶ Google Scholar (o. J.) ist eine Internetsuchmaschine für verschiedene Arten wissenschaftlicher Dokumente. Neben begutachteten Fachartikeln aus wissenschaftlichen Zeitschriften listet sie auch andere Publikationssorten auf (Preprints, Präsentationsunterlagen, technische Berichte, Stellungnahmen, Bücher, studentische Arbeiten, Abstracts etc.), die zum Teil nicht begutachtet und von variierender Qualität sind.

⁷ Manche Kommentare oder Artikel, die in der vorliegenden Arbeit zur Illustration bestimmter gesellschaftlicher Diskurse herangezogen wurden, sind kein Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Auch Stellungnahmen von wissenschaftlichen Institutionen, Akademien oder Kommissionen werden oft nicht in anonymen Peer-Review-Verfahren begutachtet; sie wurden, bei entsprechender Qualität, dennoch herangezogen.

⁸ Das «Experte-Sein ist keine personale Eigenschaft oder Fähigkeit, sondern eine Zuschreibung» (Bogner et al. 2014: 11), die etwa die interviewführenden Forscherinnen und Forscher sowie gesellschaftliche Kennzeichnungsprozesse

Genome Editing in der Humanmedizin, Landwirtschaft oder für Gene Drive-Anwendungen sowie gesellschaftliche Stakeholder.

Die vorliegende Studie definiert Expertinnen und Experten als Personen, die selbst wissenschaftlich im Feld und an konkreten Entwicklungen und Anwendungen arbeiten oder umfassend über das jeweilige Feld und damit verbundene Anwendungen gearbeitet haben. Diese Definition umfasst grundlagen- und anwendungsorientiert Forschende, welche unter Einsatz von Genome Editing neues Wissen schaffen oder konkrete Entwicklungen vorantreiben oder welche die Entwicklung und Auswirkungen von bestimmten wissenschaftlichen Bestrebungen untersuchen und analysieren. Ausserdem umfasste diese Definition Unternehmerinnen und Unternehmer, die damit zusammenhängende Innovationen vermarkten oder für ihre Produktion nutzen. Über den Kreis dieser Personen hinaus wurden weitere gesellschaftliche Stakeholder identifiziert, beispielsweise Akteurinnen und Akteure der öffentlichen Verwaltung oder der Politik, Vertreterinnen und Vertreter der Zivilgesellschaft und von Interessenverbänden sowie potenziell von Forschungs- und Entwicklungstätigkeit betroffene Gruppen.

Die Identifikation potenzieller Gesprächspartnerinnen und -partner erfolgte über Online-recherchen, im Verlauf der Literaturarbeit, über die Begleitgruppe sowie über Interviewpartnerinnen und -partner selbst. Vor den Interviews wurden die interviewten Personen über das Projekt, das Thema des Interviews sowie die weitere Datenverarbeitung schriftlich und mündlich aufgeklärt und eine schriftliche informierte Einwilligung zur Teilnahme eingeholt. Die Interviews wurden als Telefoninterviews geplant und durchgeführt.

Die Interviews mit Expertinnen und Experten sowie weiteren Stakeholdern wurden als qualitative Interviews gestaltet, die sich durch offen und neutral formulierte Fragen auszeichnen.⁹ Es wurden keine Antwortmöglichkeiten vorgegeben und die Interviewführung war zurückhaltend, um das Antwortverhalten nicht zu beeinflussen. Durch gezieltes Nachfragen und Aufbringen von Aspekten, die für die Beantwortung der Fragestellung relevant waren, wurde der Gesprächsfluss aufrechterhalten. Der offengehaltene Leitfaden dieser Untersuchung thematisierte unterschiedliche Themen und Aspekte der Nutzung von Genome Editing in den Anwendungsbereichen. Er betraf die Art und Weise des Einsatzes von Genome Editing im eigenen Fach- oder Arbeitsbereich, neue Möglichkeiten und Herausforderungen sowie Chancen und Risiken, die sich dadurch ergeben, Veränderungen von Arbeitsprozessen und -organisation sowie die Beurteilung verschiedener Einsatzzwecke. Der Fragenkatalog für den Interviewleitfaden baute auf die forschungsleitende Fragestellung sowie die Einsichten aus dem Literaturstudium auf. Die Leitfäden wurden nicht starr angewandt, sondern je nach Thema und interviewter Person angepasst. In der Interviewsituation selbst verwendeten die Interviewführenden den Leitfaden ebenfalls flexibel gemäss dem Redefluss und der bereits gegebenen Informationen.

(z. B. Titelvergabe) vornehmen. Durch die gesellschaftliche Anerkennung ihrer Expertise sind Wissen und Meinung von Expertinnen und Experten wirkmächtiger als die anderer Bürgerinnen und Bürger.

⁹ Qualitative Leitfadeninterviews haben den Vorteil, dass bestimmte Themen in Bezug auf Genome Editing gezielt angesprochen werden, ohne die Antworten der interviewten Personen auf vorgegebene Kategorien festzulegen. Befragte Personen können Unerwartetes preisgeben und Dinge ansprechen, die den Befragenden zuvor womöglich noch nicht bekannt waren oder die als nicht relevant erachtet wurden (Froschauer & Lueger, 2003). Qualitative Leitfadeninterviews bieten somit Raum für Neues, was hinsichtlich des sich rasant entwickelnden Bereiches des Genome Editings von Vorteil ist. Gleichzeitig strukturieren die Leitfragen beziehungsweise -themen die Gespräche so weit, dass eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Interviews einfacher möglich ist.

Die Interviews wurden aufgenommen (Audio) und auszugsweise transkribiert. Die für die Untersuchung zentralen Informationen wurden entlang einer Auswertungstabelle zusammengefasst. Prägnante Sätze wurden dabei wortwörtlich zitiert und gegebenenfalls sprachlich geglättet, ohne jedoch deren Aussagen zu verändern.

1.5. Gesellschaftliche Perspektiven: Stakeholder-Workshops

Gentechnik und die damit verknüpften Möglichkeiten und Risiken sorgen seit Jahrzehnten für gesellschaftliche Diskussionen. Die Berücksichtigung unterschiedlicher gesellschaftlicher Perspektiven wurde in der Vergangenheit immer wieder vernachlässigt, etwa in Bezug auf gentechnisch modifizierte Organismen in der Landwirtschaft. Dadurch sind starre gesellschaftliche Fronten entstanden, die eine umfassende, offene und konstruktive Diskussion erschweren (Devos, Maesele, Reheul, Speybroeck & Waele, 2008; Frewer et al., 2004). Auch verschiedene Konzepte der Technikfolgenabschätzung (Abels, 2007; Hennen, 2012) sowie Konzepte von verantwortungsbewusster Forschung und Innovation unterstreichen die Bedeutung von Partizipation und frühzeitiger Einbindung von Bürgerinnen und Bürgern in Entscheidungsprozesse, die Forschung und Innovation betreffen (Owen, Bessant & Heintz, 2013; Stilgoe, Owen & Macnaghten, 2013; Von Schomberg, 2013).

Um gesellschaftliche Perspektiven auf das Thema in die Studie direkt¹⁰ miteinzubeziehen, wurden zwei Stakeholder-Workshops in der Schweiz durchgeführt. Die Workshops zielten dabei nicht notwendigerweise auf einen Konsens ab, sondern sollten einen konstruktiven Austausch mit dem Thema anstossen und verschiedene gesellschaftliche Positionen deutlich machen. Diese Workshops stellen einen ersten Schritt einer möglichen weiteren umfassenderen und längerfristigen öffentlichen Debatte dar. Weitere Folgeprojekte und -initiativen sollten die Reflexion und Diskussion zum Thema Genome Editing und den Austausch verschiedener gesellschaftlicher Gruppen zu diesem Thema forcieren (siehe Abschnitt 12.3).

Als Stakeholder gelten hier Personen, die von mit Genome Editing-Methoden verknüpften technologischen Entwicklungen und daraus entstehenden Anwendungen betroffen sind und/oder die Einfluss auf die Entwicklung und Anwendung nehmen können (Schiller, Winters, Hanson & Ashe, 2013). Die Betroffenheit wie auch deren Einfluss können dabei ganz unterschiedliche Formen annehmen. Je nach Anwendungsfeld überschneiden und unterscheiden sich die relevanten Stakeholder in einem gewissen Mass. Der Fokus bei der Einladung von Stakeholdern lag aus pragmatischen Gründen auf Mitgliedern von bereits formell organisierten sozialen Gruppen oder Personen aus institutionellen Zusammenhängen.

Die Workshops sollten die Sichtweisen der verschiedenen Stakeholder auf Genome Editing in einem bestimmten Anwendungsfeld sichtbar machen, vorläufige Projektergebnisse diskutieren und dem Konsortium die Möglichkeit geben, Feedback zu erhalten. Entlang dieser beiden Ziele wurde das Design und Programm der Workshops gestaltet und je nach Thema weiter angepasst. Die Workshops boten so einerseits Abschnitte, in denen sich die Teilnehmenden moderiert durch das Projektteam entlang offener Leitfragen über das behandelte Thema austau-

¹⁰ Gesellschaftliche Sichtweisen konnten auch durch die Auswertung der vorhandenen Literatur und Stellungnahmen identifiziert werden.

schen konnten. So wurde angeregt, die eigenen Sichtweisen einzubringen und die der anderen zu reflektieren. Andererseits gab es Präsentationen und Beiträge durch das Projektteam und eingeladene Expertinnen und Experten, die den Diskussionen zum Teil einen stärkeren thematischen Fokus gaben. Die Diskussion der Projektergebnisse konzentriert sich auf die unmittelbaren Reaktionen der Teilnehmenden auf die Ausführungen, auf mögliche Leerstellen in der Bearbeitung des Themas sowie auf die Beurteilung der durch das Projektteam erarbeiteten Informationen. Im Workshop zur Keimbahntherapie wurde ausserdem diskutiert, wie eine breite gesellschaftliche Diskussion von Genome Editing-Anwendungen in der Schweiz aussehen könnte und welche Rahmenbedingungen und Ressourcen für deren Initiierung und Umsetzung notwendig wären.

Die zwei Stakeholder-Workshops wurden im Haus der Akademien in Bern durchgeführt. Sie dauerten jeweils von ca. 12:00 Uhr bis 17:00 Uhr und bestanden aus ein- und überleitenden Präsentationen und unterschiedlich gestalteten Diskussionsrunden (siehe Tab. 1).

Tab. 1: Stakeholder-Workshops

Titel	<i>Keimbahntherapie und Genome Editing</i>	<i>Genome Editierung für Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion: Perspektiven für die Schweiz nach dem EuGH-Urteil</i>
Datum	17. Oktober 2018	26. November 2018
Durchführung	Institut für Höhere Studien (Alexander Lang, Erich Griessler) & Katholische Privatuniversität Linz (Lukas Kaelin)	Technische Universität Graz (Armin Spök, Caroline Hammer) & Universität Luzern (Malte Gruber)
Teilnehmende	Acht Stakeholder aus Wissenschaft, Zivilgesellschaft und öffentlicher Verwaltung sowie zwei Vertreterinnen und Vertreter von TA-SWISS	29 Stakeholder aus Pflanzenforschung, Pflanzenzüchtung, Landwirtschaft, Lebens- und Futtermittelherstellung, Lebensmittelhandel, Zivilgesellschaft und anderen Bereichen sowie zwei Vertreterinnen und Vertreter von TA-SWISS
Themen	<p>Keimbahneingriffe beim Menschen für Therapie und Optimierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bedeutung von Keimbahntherapie für Individuen, Medizin und Gesellschaft (Schweiz) • Diskussion einer vorläufigen Berichtsfassung • Notwendige Rahmenbedingungen einer guten gesellschaftlichen Debatte 	<p>Genome Editing in Pflanzenzucht und Lebensmittelverarbeitung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potenziale und Herausforderungen von Genome Editing • Rechtlich-politisches Szenario für die Anwendung von Genome Editing in der Schweizer Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion – Bedeutung des EuGH-Urteils • Möglichkeitsräume und Herausforderungen für die Schweizer Wirtschaft, Politik und Forschung

Die Workshops wurden detailliert protokolliert. Die Protokolle dienten als eine weitere Informationsgrundlage, um die Auseinandersetzung mit dem jeweiligen Thema zu ergänzen oder zu erweitern: von den Stakeholdern angesprochene Themen wurden zum Teil auch nachrecherchiert und erarbeitet. Darüber hinaus sind ihre Perspektiven und Meinungen auch direkt in den entsprechenden Berichtsteilen kenntlich gemacht, in eigenen Kästen und im Fliesstext; im letzteren Fall wird mit dem Kürzel *SHW* auf die Stakeholder-Workshops als Quelle von Informationen oder Aussagen verwiesen.

1.6. Analyse der rechtlichen Rahmenbedingungen

Die Analyse der rechtlichen Rahmenbedingungen berücksichtigt die differenzierte rechtliche Lage der unterschiedlichen Anwendungsgebiete von Genome Editing, auch weil in den unterschiedlichen Feldern mitunter abweichende normative Prämissen und Argumentationsstrukturen existieren.¹¹ Im Zentrum der Analyse und Beurteilung steht die Rezeption rechtswissenschaftlicher sowie interdisziplinärer Fachbeiträge.

Die Analyse gliederte sich in übergreifende Anwendungsfelder der Studie, in Humanmedizin, Landwirtschaft und Gene Drives, wobei innerhalb dieser Felder Schwerpunkte gesetzt wurden: In der Humanmedizin wurden Xenotransplantation und Keimbahntherapie mit einem Fokus auf Embryonenforschung analysiert, in der Landwirtschaft die rechtliche Einbettung von Pflanzen- und Tierzucht. Darüber hinaus wurden immaterialgüterrechtliche Aspekte berücksichtigt.

Ein Vergleich der jeweiligen Anwendungs- und Regelungskontexte kann insoweit dazu beitragen, zu einer kohärenten rechtlichen Behandlung des Gesamtthemas zu gelangen. In diesem Zusammenhang erscheint es durchaus zweckmässig, bereits auf der Ebene der rechtlichen Bewertung neben rechtswissenschaftlichen auch techniksoziologische Beschreibungen einzubeziehen, welche den Besonderheiten neuer Technologien mit entsprechenden Begriffsbildungen Rechnung tragen können. So kann beispielsweise die technische Erzeugung von naturidentischen Produkten etwa als eine neuartige Verschmelzung von natürlichen und artifiziellen, mithin «bioartifiziellen» Anteilen gedeutet werden, in welcher sich die «Spur des Machens» zunehmend verflüchtigt. Eine solche Beobachtung kann schliesslich die Vermutung stützen, dass das Gentechnikrecht den neuen Regelungsgegenstand des Genome Editings nicht mehr vollständig erfassen kann und es folglich einer eigenständigen Regulierung bedarf.

Themenübergreifende Schlüsselfragen wurden herausgearbeitet, deren einheitliche Behandlung zu einer verbesserten Kohärenz in den einzelnen Regelungsfeldern beizutragen vermag. Dabei lassen sich in der rechtlichen Auseinandersetzung um Genome Editing generell drei unterschiedliche Argumentationsweisen unterscheiden: (1.) konsequentialistisch-orientierte Bewertungen des Verhältnisses von Risiko und Nutzen, (2.) moralisch-rechtliche Bewertungen

¹¹ Diese Unterschiede reichen bis in grundlegende Bereiche genereller Begriffsbestimmungen hinein. Auffällig ist zum Beispiel die in der landwirtschaftlichen Lebensmittelproduktion aktuelle Tendenz, beim Einsatz von Genome Editing darauf zu verweisen, dass diese im Ergebnis «naturidentische» Produkte und somit keine gentechnisch veränderten Organismen (GVO) im Sinne des Gentechnikrechts erzeuge. Demgegenüber steht im humanmedizinischen Anwendungsbereich ausser Zweifel, dass Genome Editing als eine technische Fortentwicklung, insbesondere für die Gentherapie gelten kann.

aufgrund von Statusbestimmungen wie etwa Menschenwürde oder Würde der Kreatur, (3.) im engeren Sinne juristische Abwägungen von kollidierenden Grundfreiheiten und Eingriffsverboten zum Schutz bestimmter Lebewesen oder Rechtsgüter.

1.7. Der ethische Diskurs: Analyse von Stellungnahmen

Die Entwicklung und Anwendung von Genome Editing geht mit Diskussionen der ethischen Bewertung dieser Technologie und ihrer konkreten Anwendungspraxis einher. In den letzten Jahren hat eine ganze Reihe institutionell verankerter Gruppen und Gremien (z. B. nationale Ethikräte) ethische Beurteilungen von Genome Editing und einiger konkreter Anwendungsfälle vorgelegt.

Um den ethischen Diskurs zu Genome Editing in den Blick zu nehmen, wurden diese Stellungnahmen gesammelt und systematisch ausgewertet. Entsprechend dem Auftrag von TA-SWISS lag der Fokus auf Stellungnahmen zu Genome Editing-Anwendungen in der Humanmedizin (v. a. somatische Gentherapie und Keimbahntherapie). Die Stellungnahmen wurden untersucht auf ihre Form, ihre Adressatinnen und Adressaten, die verwendeten Begriffe und die getroffenen Unterscheidungen. Im Zentrum der Analyse standen die vorgebrachten Argumente und die ausgesprochenen Empfehlungen. Der Rolle von Moratorien, die bislang normativ nicht hinreichend untersucht worden ist, galt besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich der Frage, was genau durch Moratoriumsforderungen gewonnen wird.

Diese Aspekte der einzelnen Stellungnahmen wurden zunächst in eine tabellarische Form gebracht, um einen Überblick zu gewinnen und eine bessere Vergleichbarkeit herzustellen. In der Folge wurden die gesammelten Informationen nach den unterschiedlichen Fragen im Bericht geordnet. Mit diesem Vorgehen konnte sichergestellt werden, dass alle Begriffe und Unterscheidungen sowie Argumente und Empfehlungen, die von den institutionellen Akteurinnen und Akteuren vorgebracht wurden, berücksichtigt werden. Als institutionelle Akteurinnen und Akteure zählen hier nationale Ethikräte und -kommissionen, Akademien der Wissenschaften verschiedener Staaten und Länder, internationale, supranationale und nationale Konsortien und Beratungsgremien sowie private, gemeinnützige Organisationen. Aufgrund dieser Auswahl konnten sowohl eine Synthese der Stellungnahmen erstellt werden als auch die relevanten Begriffe und Argumente wechselseitig geprüft werden. Schliesslich ermöglichte dieses Vorgehen eine umfassende Zusammenschau des gegenwärtigen ethischen Diskurses über Genome Editing in der Humanmedizin.

1.8. Ökonomische Implikationen: Explorative Unternehmensbefragung

Die Nutzung von Genome Editing-Verfahren ist mit wirtschaftlichen Interessen und Erwartungen verbunden (Brinegar et al., 2017). Im Rahmen der Studie wurde mittels explorativer Unternehmensbefragung darauf abgezielt, einen qualitativen Überblick über die Perspektive von Schweizer Unternehmen auf Genome Editing und über damit verbundene ökonomische Auswirkungen zu erlangen; die genauen Fragestellungen werden in Kapitel 11 erörtert. Zu diesem

Zweck wurde ein Fragebogen erstellt und online an relevante Schweizer Unternehmen versandt. Das Untersuchungsdesign wurde bewusst explorativ angelegt. Im Rahmen der Möglichkeiten im Kontext des Gesamtprojektes war es unmöglich – und auch nicht angestrebt –, eine repräsentative, quantitative Unternehmensbefragung vorzulegen. Vielmehr sollten erste Einsichten in potenzielle wirtschaftliche Auswirkungen geschaffen sowie Anhaltspunkte für weitere Überlegungen und Untersuchungen identifiziert werden. Die Ergebnisse und die Grenzen der Aussagekraft der Umfrage müssen vor diesem Hintergrund betrachtet werden.

Der Fragebogen bestand aus einem Mix an geschlossenen und offenen Fragen. Die geschlossenen Fragen sollten eine gute Vergleichbarkeit der Daten der teilnehmenden Unternehmen ermöglichen, die offenen Fragen den Unternehmen die Möglichkeit geben, ihre Antworten zu vertiefen und auf Aspekte jenseits der geschlossenen Fragen hinzuweisen. Die kontaktierten Unternehmen wurden über Mitgliedslisten verschiedener Verbünde und Interessenvertretungen aus dem Bereich der Pharmazie und Landwirtschaft identifiziert (siehe Tab. 9, S. 363). Mithilfe dieser Listen wurden die Kontaktdaten der Unternehmen recherchiert; daraus ergab sich eine Liste mit 411 Unternehmen, die für die Befragung direkt per E-Mail und zum Teil telefonisch kontaktiert wurden.

Die aus der Umfrage entstandenen Daten wurden analysiert und interpretiert. Dabei spielten vor allem die offenen Antworten der Unternehmen – die teilweise sehr detailliert und ausführlich ausfielen – eine wichtige Rolle.

1.9. Begleitgruppe des Projektes

Das Projekt wurde durch ein Panel aus Schweizer Expertinnen und Experten beziehungsweise Stakeholdern begleitet; eine Liste der Mitglieder findet sich im Anhang auf Seite 469. Diese Begleitgruppe wurde durch TA-SWISS organisiert und diente der Diskussion von Richtungsentscheidungen, vorläufiger Erkenntnisse und des Endberichts. In insgesamt vier Sitzungen, die zwischen zweieinhalb und dreieinhalb Stunden dauerten und in Bern stattfanden, wurde das Projekt insgesamt sowie einzelne Arbeitsschritte beziehungsweise Projektteile durch Mitglieder des Projektteams präsentiert und mit der Begleitgruppe diskutiert.

Die Begleitgruppe brachte Hinweise zu Studiendesign und -methoden, zu den unterschiedlichen behandelten Themen, zu relevanten Schweizer Akteurinnen und Akteuren – etwa für Interviews, Stakeholder-Workshops oder die Unternehmensbefragung – sowie zum Teil sehr detailreiche Rückmeldungen zu Aufbau und Formulierung der Studie ein. Über die Sitzungen hinaus konnten in bilateralen Gesprächen oder per E-Mail-Kommunikation Fragen geklärt und Anregungen entgegengenommen werden. Die Begleitgruppe war unterstützend, konstruktiv und hilfreich für die Umsetzung des Projektes, ohne die Durchführung und Ergebnisse in eine bestimmte Richtung zu beeinflussen.

2. Grundlagen des Genome Editings

Alexander Lang, Caroline Hammer und Armin Spök

Kurz & knapp

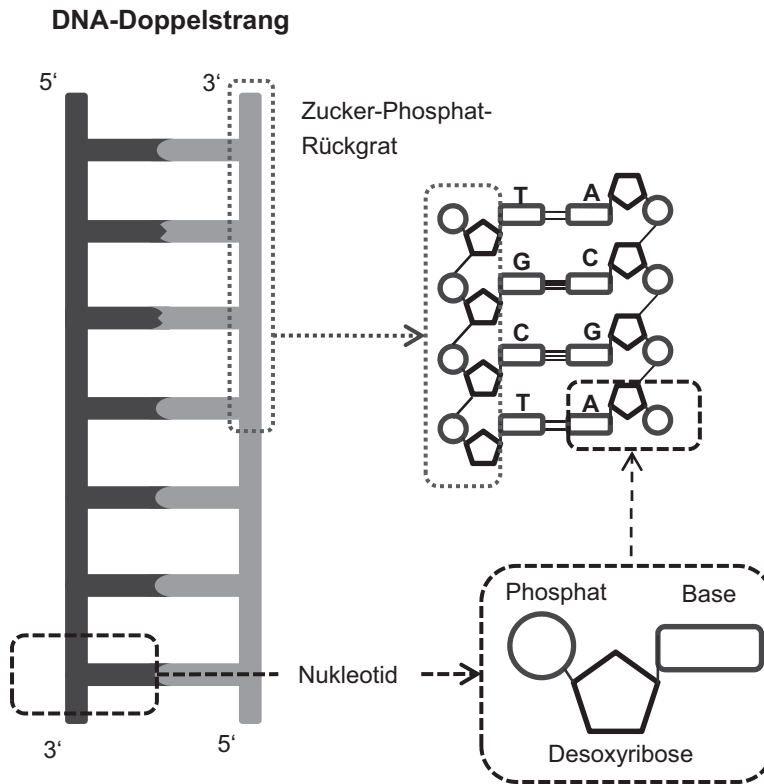
- Genome Editing ist die zielgerichtete Veränderung von Erbinformation mittels biotechnologischer Verfahren.
- Verfahren des Genome Editings basieren auf der Herbeiführung eines Doppelstrangbruchs an einer vordefinierten Stelle der DNA, die im Zuge der Reparatur mittels zelleigener Mechanismen verändert wird.
- CRISPR/Cas9 ist das derzeit hauptsächlich genutzte Verfahren. Im Vergleich zu ZFN oder TALEN ist es einfacher in der Herstellung und Anwendung und ermöglicht die gleichzeitige Editierung multipler Gene.
- Herausforderungen des Genome Editings sind die Einbringung dieser Systeme in die zu verändernden Zellen, die Hervorrufung des DNA-Doppelstrangbruchs nur an der erwünschten Stelle, dessen Reparatur mit dem erwünschten Mechanismus und die gleichmässige Veränderung aller anvisierter Zellen.

Genome Editing bezeichnet die zielgerichtete Veränderung der Erbinformation von Lebewesen und Viren. In den letzten Jahren sind verschiedene molekularbiologische Verfahren entwickelt worden, die Genome Editing ermöglichen, unter ihnen Meganuklease, ZFN, TALEN und CRISPR. Diese Verfahren werden auch als «Genschere» bezeichnet, weil sie DNA an vordefinierten und erwünschten Stellen «schneiden» können und damit eine Basis für verschiedene Arten von Veränderungen bieten. Unter diesen Verfahren wird CRISPR das grösste Potenzial zugesprochen, da dieses besonders einfach durchgeführt werden kann und eine hohe Präzision aufweist.

2.1. Aufbau von Genome Editing-Systemen: «Sonde» und «Schere»

Die unterschiedlichen Genome Editing-Verfahren besitzen jeweils ein spezifisches Element, das die eigentliche «Gen-Schere» an den richtigen Ort der DNA führt. Bei ZFN und TALEN sind es bestimmte Proteine, bei CRISPR/Cas9 eine sogenannte single guide RNA (sgRNA). Die jeweiligen Systeme werden so hergestellt, dass deren «Sonde» die gewünschten Basenpaare und -sequenzen in der DNA erkennt und ortsspezifisch «andockt». Als «Schere» dienen Nukleasen. Genome Editing-Verfahren verwenden Endonukleasen, welche die Bindung zwischen dem Phosphat und dem Zuckerbestandteil im Rückgrat der DNA an der entsprechenden Stelle auflöst (siehe sowie Infobox 2).¹²

¹² Mittlerweile wurden auch Verfahren des Base Editings entwickelt, die einzelne Basenpaare auch ohne die Erzeugung eines Doppelstrangbruchs verändern können, siehe dazu Abschnitt 2.4.5.

Abb. 1: DNA-Aufbau und -Bestandteile

Quelle: eigene Darstellung (Alexander Lang) basierend auf Wrba et al. (2011, S. 42–50) und Graw (2015, S. 22–28).

Bei CRISPR/Cas wird zumeist das Cas9-Protein als Endonuklease verwendet, weshalb häufig von CRISPR/Cas9 gesprochen wird. Es gibt aber mittlerweile auch weitere Nukleasen, die in Verbindung mit CRISPR genutzt werden, etwa Cpf1 (Zetsche et al., 2015), weshalb im Folgenden die unspezifische Bezeichnung CRISPR als Sammelbegriff verwendet und gegebenenfalls die entsprechende Nuklease spezifiziert wird. Bei ZFN- und TALEN-Systemen wird das Enzym Fok1 verwendet. Die jeweiligen Nukleasen rufen an der definierten Stelle der DNA einen Doppelstrangbruch hervor. Das heisst, die beiden Stränge der DNA werden an einer bestimmten Stelle durchtrennt. Die Genome Editing-Systeme werden im Labor so hergestellt, dass ganz bestimmte erwünschte Stellen der DNA durchtrennt werden, weshalb von Designer-Endonukleasen gesprochen wird.

Infobox 2: Einige Grundbegriffe der Genetik

Das Genom ist die Gesamtheit der gespeicherten Erbinformationen eines Organismus. Die DNA (Deoxyribonucleic acid) ist das materielle Trägermedium der Erbinformation. Beim Menschen und bei anderen Lebewesen ist die Kern-DNA (Karyom) im Zellkern (Nukleus) eingeschlossen (Eukaryoten); DNA findet sich darüber hinaus etwa in den Mitochondrien. In jeder Zelle eines Organismus ist prinzipiell dessen gesamte DNA vorhanden. Je nach Zelltyp werden bestimmte Teile der DNA aktiviert (Genexpression) und dadurch bestimmte Formen und Funktionen der Zellen erfüllt (Graw, 2015; Nordheim & Knippers, 2015; Wrba et al., 2011).

Die DNA besteht aus zwei fadenförmigen Molekülen, die längsseitig miteinander verbunden sind und so den DNA-Doppelstrang bilden. Die verbundenen Stränge sind ineinander spiralförmig verdreht und bilden die charakteristische Doppelhelix der DNA. Die Stränge besitzen jeweils ein 5' Ende (freies C5-Atom) und ein 3' Ende (freies C3-Atom). Die miteinander verbundenen Stränge sind diesbezüglich entgegengesetzt orientiert. Die DNA ist ihrerseits um Proteine (Histone) herum aufgewickelt, die eine Perlenkettenstruktur bilden. Diese Kette ist weiter aufgewickelt und gefaltet und bildet ein Chromatid. Im Prozess der Zellteilung wird eine Kopie der DNA gebildet, die ebenso verpackt wird. Diese Schwester-Chromatiden bilden in einem bestimmten Stadium ein Chromosom (Graw, 2015; Nordheim & Knippers, 2015; Wrba et al., 2011).

Die DNA besteht aus miteinander verbundenen Nukleotiden, welche ihrerseits aus einer Base, einem Zuckermolekül und einer Phosphatgruppe zusammengesetzt sind. Das Zuckermolekül (Desoxyribose) und die Phosphatgruppe (saurer Bestandteil) eines Nukleotids bilden in der schematischen Darstellung die «Seitenteile» dieser schematischen DNA-Leiter. Sie sind abwechselnd angeordnet und miteinander zum Zucker-Phosphat-Rückgrat der DNA verknüpft. Die Basen bilden die «Stufen» der DNA-Leiter; diese sind je nach Nukleotid unterschiedlich: in der DNA gibt es die Basen Adenin (A) und Guanin (G) sowie Thymin (T) und Cytosin (C). Die zwei DNA-Stränge werden über eine Wasserstoffbrückenverbindung der gegenüberliegenden Basen zusammengehalten, wobei immer die Basen T und A sowie C und G einander gegenüberliegen und in Basenpaaren miteinander verbunden sind. In der Abfolge der Basen ist die entsprechende Information zur Herstellung von Proteinen oder von anderen regulierenden Elementen codiert. Hier ist die eigentliche Erbinformation gespeichert (Graw, 2015; Nordheim & Knippers, 2015; Wrba et al., 2011).

Gene sind solche geordneten Abfolgen von Nukleotiden und deren Basen an bestimmten Stellen der DNA. Basierend auf den Informationen eines Gens wird sogenannte Boten-RNA (messenger RNA, mRNA) in einem komplexen Vorgang mittels RNA-Polymerasen (das sind spezielle Enzyme) synthetisiert. Es wird damit eine Abschrift der gespeicherten Information angefertigt; dieser Prozess wird als Transkription bezeichnet. RNA verfügt nur über einen Strang, über eine Ribose als Zuckerbestandteil der Nukleotide sowie anstelle von Thymin über die Base Uracil (U). Während die DNA im Zellkern verbleibt, wird das RNA-Molekül und mit ihm die kopierte Information des jeweiligen Gens ins Zytoplasma ausserhalb des Zellkerns transportiert. In den Ribosomen wird durch den Prozess der Translation dann die Information der mRNA in Aminosäuresequenzen übersetzt, die ihrerseits die Bausteine von Proteinen sind. Die DNA besteht jedoch nicht nur aus Genen, die für die Proteinproduktion zuständig sind. Der grösste Teil der DNA ist nicht kodierend, das heisst, er stellt keine Vorlage für den Aufbau von Aminosäuren dar. Jedoch sind diese Abschnitte mitunter für die Regulation von Genen zuständig und können diese an- oder abschalten oder sind für andere, in vielen Fällen unbekannte Funktionen verantwortlich (Graw, 2015; Nordheim & Knippers, 2015; Wrba et al., 2011). Untersuchungen gehen von ungefähr 22 300 Genen in der menschlichen DNA aus (Perteau & Salzberg, 2010). Die DNA des Menschen besteht aus rund 3,3 Milliarden Basenpaaren.

2.2. Reparatur von Doppelstrangbrüchen durch zelleigene Mechanismen

Doppelstrangbrüche treten auch durch andere Formen der Einwirkung auf Zellen auf, beispielsweise durch UV-Strahlung. Sie können schädlich für die betroffene Zelle und den jeweiligen Organismus sein und etwa zur Tumorentwicklung führen. Zellen verfügen deshalb über verschiedene Reparaturmechanismen, die sie zur Behebung eines Doppelstrangbruches einsetzen:

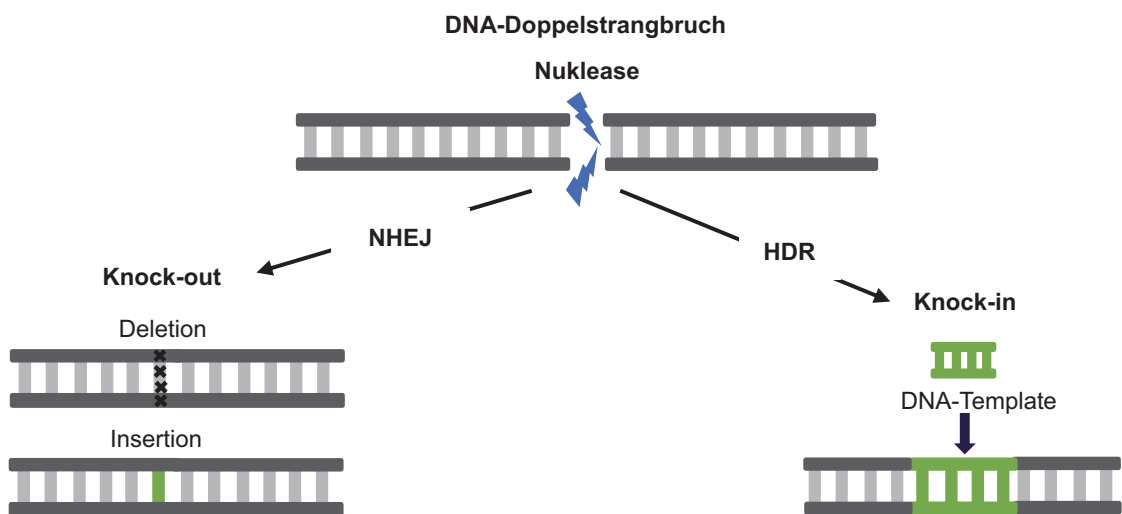
- Bei der homologen Rekombinationsreparatur (homology-directed repair, HDR) wird der zerstörte DNA-Doppelstrang anhand intakter DNA auf dem gegenüberliegenden Chromatid wieder aufgebaut. Diese Art der Reparatur stellt die Basenabfolge anhand dieser DNA-Vorlage wieder exakt her.
- Bei der nicht homologen Verbindung von DNA-Enden (non-homologous end joining, NHEJ) werden die freien DNA-Enden durch bestimmte, in der Zelle vorhandene Proteine wieder verknüpft. Da bei dieser Verknüpfung jedoch keine genaue Vorlage der Basenabfolge vorhanden ist, ist sie weit weniger genau als die HDR und führt mitunter zu Mutationen, zu Insertionen und/oder Deletionen (zusammengefasst: Indels) (Graw, 2015, S. 443–444; Mehta & Haber, 2014).

Genome Editing-Verfahren nutzen diese zellulären Reparaturmechanismen, um nach dem Doppelstrangbruch erwünschte Veränderungen der DNA hervorzurufen. ZFN, TALEN oder CRISPR initiieren diese vorhandenen Reparaturmechanismen, die das eigentliche Genome Editing steuern (Barrangou & Horvath, 2017). Dabei wird DNA in der behandelten Zelle verändert, konkret die Abfolge der Basen bestimmter zuvor als relevant identifizierter Abschnitte und damit die darin gespeicherte Information und letztendlich die Merkmale der Zelle oder des Organismus. Im Zuge der Reparatur des Doppelstrangbruchs können unterschiedliche Arten von Veränderungen hervorgerufen werden (Barrangou & Doudna, 2016; H. Kim & Kim, 2014):

- **Knock-out:** Wenn mittels Genome Editing ein Doppelstrangbruch hervorgerufen wird und keine Vorlage für dessen Reparatur vorhanden ist, versucht die Zelle den Bruch mittels NHEJ zu reparieren. Da das NHEJ jedoch ein ungenauer Reparaturmechanismus ist, können bei der Reparatur Mutationen (Indels) entstehen, die in diesem Fall erwünscht sind. Denn durch diese Mutationen verliert das Gen seine Funktion, es wird ausgeschaltet.
- **Knock-in:** DNA-Sequenzen, entweder der gleichen Art (Cisgen) oder einer anderen Art (Transgen), können als Vorlagen für die Reparatur des Doppelstrangbruchs mit in den Zellkern eingebracht werden. Die HDR baut diese dann in die DNA ein. So können kleinere Genkorrekturen oder Punktmutationen, aber auch grössere Sequenzen eingebracht werden. Dieses Knock-in kann ebenso entlang einer in der Zelle vorhandenen Gensequenz auf dem gegenüberliegenden Chromatid erfolgen.
- **Deletion:** Miteingebrachte DNA-Sequenzen können eine «Leerstelle» tragen, die dann mittels HDR auf die DNA übertragen wird (Löschung der entsprechenden Sequenz). Es kann aber auch der Mechanismus NHEJ genutzt werden, indem zwei Doppelstrangbrüche hervorgerufen werden, die einen Teil der DNA «herausschneiden». Damit kann ebenfalls die Inversion (Umdrehung) des herausgeschnittenen Abschnittes erreicht werden.

- **Translokation:** Werden Doppelstrangbrüche der DNA an zwei verschiedenen Chromosomen an unterschiedlichen Stellen der DNA hervorgerufen, kann mittels NHEJ eine Translokation angestoßen werden. Bei dieser verbinden sich die so produzierten DNA-Doppelstränge der unterschiedlichen Chromosomen.
- **Markierung:** Genome Editing-Verfahren können ebenfalls zur Markierung von DNA und damit zur Markierung von Zellen verwendet werden. An der erwünschten Stelle in der DNA wird ein fluoreszierendes Protein eingebracht, das ermöglicht, die entsprechenden Zellen im Organismus weiter zu verfolgen (Yongming Wang et al., 2012).

Abb. 2: Genome Editing-Veränderungsmöglichkeiten (Auswahl)



Quelle: eigene Darstellung (Alexander Lang).

Genome Editing kann einerseits DNA direkt und gezielt verändern, ohne Genmaterial von außen zuzuführen. Die genetische Information und damit auch die Zelle und der behandelte Organismus werden verändert, indem etwa ein Gen ausgeschaltet wird (Knock-out) oder Abschnitte des Gens herausgeschnitten werden (Deletion). Andererseits ist es möglich, DNA-Sequenzen beziehungsweise Gene einer anderen Art in die DNA einzubauen. Indem Gensequenzen anderer Arten als Vorlage für die Reparatur des Doppelstrangbruchs eingebracht werden, können sogenannte transgene Organismen erschaffen werden. Wie der Bericht später genauer erläutern wird, können Forscherinnen und Forscher zwar in einem gewissen Masse Einfluss auf die Art der Veränderung, auf den jeweiligen Reparaturvorgang des Doppelstrangbruchs, nehmen. Jedoch treten in Experimenten immer wieder nicht intendierte Veränderungsvorgänge an der anvisierten Stelle der DNA (On-Target-Effekte) oder an nicht anvisierten Stellen (Off-Target-Effekte) auf.

Entlang der Art der Veränderung werden Genome Editing-Verfahren in ihrer Anwendung auch in verschiedene Kategorien ortsspezifischer Nukleasen (site-directed nuclease, kurz: SDN) eingeteilt. SDN-1-Verfahren sind dabei solche, bei denen ein Knock-out mittels NHEJ stattfindet (also ohne Verwendung einer DNA-Vorlage). Bei SDN-2-Methoden wird hingegen gezielt eine Insertion, ein Austausch von einzelnen oder wenigen Nukleotiden oder eine Deletion hervorgerufen, wobei HDR anhand einer eingebrachten DNA als Reparaturmechanismus für den Doppelstrangbruch genutzt wird. Auch SDN-3-Verfahren nutzen HDR und eingebrachte DNA als Vorlagen für die Reparatur des Doppelstrangbruchs; bei diesen werden jedoch längere DNA-Abschnitte eingeschleust, entweder aus anderen Organismen oder aus verwandten Arten (Podevin, Davies, Hartung, Nogué & Casacuberta, 2013; Sprink, Eriksson, Schiemann & Hartung, 2016). Die Unterscheidung wird im Folgenden insbesondere in den Abschnitten zur landwirtschaftlichen Nutzung von Genome Editing relevant sein und in Bezug auf die rechtliche Einordnung von mit Genome Editing-Verfahren hergestellten Organismen (v. a. Saatgut und Pflanzen).

2.3. Veränderung der DNA vor der Entwicklung von Genome Editing

Die Veränderung des Erbguts von Lebewesen wurde historisch auf unterschiedliche Art und Weise gezielt vorgenommen. Durch die kontrollierte Selektion und Kreuzung verschiedener Pflanzen und Tieren wurden immer wieder erwünschte biologische Varianten erzeugt. In den 1920er-Jahren wurde entdeckt, dass durch Strahlung genetische Mutationen hervorgerufen werden können (Muller, 1927), später, dass auch bestimmte Chemikalien dafür einsetzbar sind (Auerbach & Robson, 1946). Seit Mitte des 20. Jahrhunderts wird die sogenannte Mutationszüchtung bei Pflanzen betrieben, bei der durch Strahlung zufällige Mutationen in einzelnen Exemplaren hervorgerufen werden. Falls dadurch eine Pflanze neue erwünschte Eigenschaften aufweist, kann diese für die weitere Zucht herangezogen werden.¹³

Mit dem wachsenden Verständnis genetischer Zusammenhänge und neuer technologischer Möglichkeiten wurden gezieltere gentechnische Verfahren, die nicht auf die natürliche Diversität oder auf herbeigeführte zufällige Mutationen aufbauen, entwickelt und angewendet, um die DNA von Organismen zu verändern. Anfang der 1970er-Jahre wurde mithilfe der erst kurz zuvor entdeckten Restriktionsenzyme und ihrer Fähigkeiten, DNA erkennen und schneiden zu können, das erste rekombinante DNA-Molekül aus Viren- und Bakterien-DNA hergestellt (Jackson, Symons & Berg, 1972). Diesem Versuch folgte der erste rekombinante Organismus, ein Bakterium, in dessen Erbgut Fremd-DNA eingebaut wurde (S. N. Cohen, Chang, Boyer & Helling, 1973). Das erste transgene Säugetier wurde 1974 durch die Injektion retroviraler DNA in einen Mäuseembryo geschaffen (Jaenisch & Mintz, 1974). Der eingebrachte DNA-Abschnitt wird mit dieser Methode jedoch an einer mehr oder weniger zufälligen Stelle der Ziel-DNA eingebaut, wodurch Gene ungewollt ausgeschaltet werden können, was unerwünschte negative Folgen haben kann (Bouabe & Okkenhaug, 2013).

¹³ Die Mutationszüchtung durch Strahlung zählt zu den klassischen Züchtungsmethoden. Damit in weiterer Folge erzeugtes Saatgut zählt laut Regulierung nicht zu den gentechnisch veränderten Organismen (GVO).

1987 wurde mittels Gene Targeting erstmals eine genetisch veränderte Maus erschaffen, bei der zielgerichtet ein Knock-out an einer bestimmten Stelle herbeigeführt und damit ein Gen ausgeschaltet wurde. Im Labor wird beim Gene Targeting ein Vektor hergestellt, der aus der Zielzelle homologer DNA, das heisst mit übereinstimmender Basenfolge, und einem zugefügten DNA-Fragment besteht. Durch Transfektion und mittels homologer Rekombination wird der Vektor an der erwünschten Stelle in die DNA der embryonalen Stammzellen eingefügt (Thomas & Capecchi, 1987). Dieses Verfahren wurde für die Herstellung einer grossen Anzahl verschiedener Knock-out-Mäuse für Forschungszwecke genutzt (Austin et al., 2004; C. Guan, Ye, Yang & Gao, 2010). Das Gene Targeting mittels HDR ist jedoch wenig effizient: nur in einer geringen Anzahl der behandelten Zellen tritt die erwünschte genetische Modifikation auf (Chandrasegaran & Carroll, 2016; J.-S. Kim, 2016).

2.4. Entwicklung und Charakteristika von Genome Editing-Verfahren

1994 wurde in Säugetierzellen gezeigt, dass das Hervorrufen eines gezielten Doppelstrangbruchs mittels Endonuklease zur Reparatur der DNA mittels NHEJ oder HDR führt. Die Frequenz der HDR-Integration eines zugefügten DNA-Fragments wird dabei, im Vergleich zum Gene Targeting, vervielfacht (Rouet, Smih & Jasin, 1994). Auf dem dabei genutzten Prinzip des zielgerichteten Doppelstrangbruchs basieren die in weiterer Folge entwickelten Genome Editing-Verfahren.

2.4.1 Meganukleasen

Meganukleasen, auch als Homing Endonukleasen bezeichnet, sind natürlich vorkommende Proteine, in denen, anders als bei Zinkfinger und TALE, die DNA-erkennende und DNA-schneidende Einheit integriert sind (Hsu, Lander & Zhang, 2014). Sie wurden erstmals in den späten 1980er-Jahren beschrieben (Colleaux, D'Auriol, Galibert & Dujon, 1988) und in den 1990er- und frühen 2000er-Jahren für die Anwendung als Genome Editing-Verfahren erforscht (Alexander, 2018).

Die Anwendung von Meganukleasen für Genome Editing ist jedoch limitiert: Durch Modifikation der DNA-bindenden Einheit kann zwar die Zielsequenz der DNA geändert werden, dies beeinflusst aber oft auch die Nukleaseaktivität und schränkt dadurch die Anwendung von Meganukleasen ein (Steinert et al., 2016). Meganukleasen sind jedoch viel kleinere Moleküle als TALEN und Zinkfinger, was sie wiederum für den Transport in die Zelle attraktiv macht. Die DNA-Erkennungssequenz von Meganukleasen ist meist zwischen 20 und 30 Nukleotide (nt) lang, was eine hohe Spezifität erlaubt. Die Herstellung ist jedoch komplex (Alexander, 2018).

2.4.2 Zinkfinger-Nuklease (ZFN)

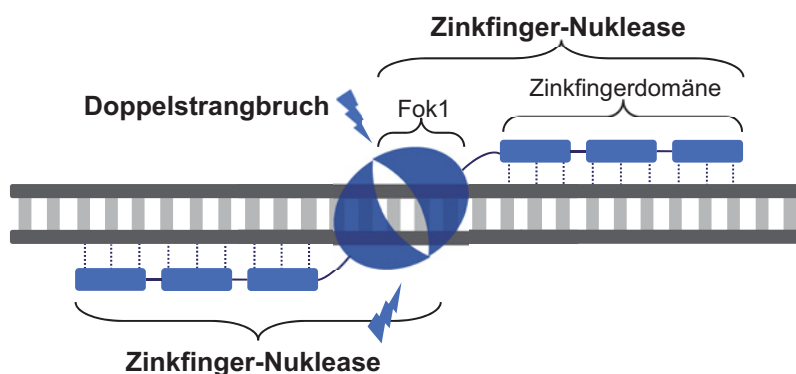
Mitte der 1980er-Jahre wurden in einer Krallenfroschart (*Xenopus Laevis*) Zinkfingerproteine entdeckt (J. Miller, McLachlan & Klug, 1985), welche die Fähigkeit haben, sich an spezifische DNA-Sequenzen zu binden und die im Labor hergestellt werden können (Klug, 1999). Durch

die Verknüpfung von derartigen ortsspezifisch bindenden Zinkfingerproteinen mit einem Restriktionsenzym (Fok1) aus einem Bakterium (*Flavobacterium okeanoikoites*) konnte schliesslich eine künstliche Endonuklease, die ZFN, hergestellt werden (Y.-G. Kim, Cha & Chandra-segaran, 1996).

Zinkfinger-Nukleasen bestehen aus jeweils einer Zinkfingerdomäne, welche die Bindung an die spezifische Stelle der DNA bewirkt, sowie einer Nuklease (Fok1), die den DNA-Doppelstrangbruch an der erwünschten Stelle hervorruft. Da die DNA aus zwei Strängen besteht, eine ZFN jedoch nur an einen Strang bindet und diesen schneidet, sind zur Herstellung eines Doppelstrangbruchs zwei Zinkfinger-Nukleasen notwendig. Die Zinkfingerproteine müssen jeweils an die spezifische DNA-Sequenz auf dem jeweiligen Strang binden, damit die dazugehörigen Nukleasen die jeweiligen Stränge an den korrekten gegenüberliegenden Stellen schneiden. Ein Zinkfinger-Motiv erkennt jeweils drei Basenpaare (bp) der DNA und es werden zumindest drei zusammen geschlossene Zinkfinger zur Erkennung spezifischer DNA-Sequenzen benötigt.¹⁴ Damit beruht die Identifikation mindestens auf einer Sequenz von neun Basenpaaren pro Strang und in der notwendigen Kombination zweier Zinkfinger-Nukleasen auf insgesamt 18 Basenpaare innerhalb der DNA. Dies wird als ausreichend angesehen, um selbst in komplexen Genomen einen Zielort (ein Gen) genau zu identifizieren; durch Hinzufügen weiterer Zinkfinger können jedoch auch längere Basensequenzen erkannt werden (Carroll, 2011; Urnov, Rebar, Holmes, Zhang & Gregory, 2010).

Mittlerweile gibt es Zinkfinger für nahezu alle möglichen Codons – das sind Varianten der Abfolge dreier Nukleinsäuren –, die für eine zielgerechte DNA-Bindung kombiniert werden können. Das Design der spezifischen ZFN erfordert jedoch viel Wissen, da die Spezifität oft kontextabhängig ist (die eingesetzten Zinkfinger beeinflussen sich gegenseitig in deren Bindung zur Zielsequenz), was oft zu einer relativ niedrigen Aktivität führt und in der Anwendung limitiert. ZFN eignen sich besonders für das Abschalten von Genen durch Knock-out und für die Regulierung der Transkription (Guha, Wai & Hausner, 2017).

Abb. 3: Schematische Darstellung zweier Zinkfinger-Nukleasen



Quelle: eigene Darstellung (Alexander Lang).

¹⁴ Es werden drei bis sechs Zinkfingerproteine verwendet; Abb. 3 zeigt Zinkfinger-Nukleasen mit jeweils drei Zinkfingerproteinen, die sich an den DNA-Strang binden.

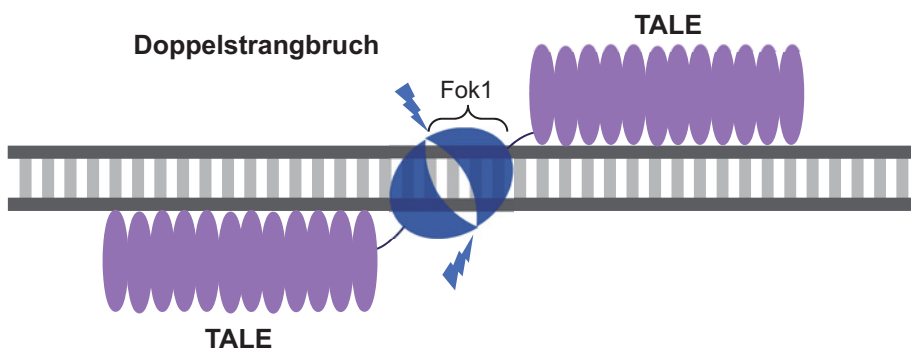
ZFN wurden bislang in einer Vielzahl von Organismen für die Veränderung der DNA eingesetzt, zunächst in Fruchtfliegen (*Drosophila*), später auch in Pflanzen, Säugetieren und in menschlichen Zellkulturen (Carroll, 2011; Urnov et al., 2010).

2.4.3 Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN)

2009 wurde die Eigenschaft der Transcription Activator-Like Effectors (TALEs) entdeckt, sich an spezifische Orte der DNA zu binden. TALEs kommen bei Bakterien der Gattung *Xanthomonas* vor. Diese Bakterien befallen Pflanzen, sind für den Menschen jedoch unbedenklich. *Xanthomonas* nutzen die Fähigkeit der TALEs, sich an die DNA der Wirtspflanze zu binden, und verursachen damit Schäden an den Pflanzen. Sie schleusen TALEs in die Zellkerne der Pflanzen ein und ändern deren Zellregulation, um etwa die pflanzeigenen Verteidigungsmechanismen gegen das Bakterium zu schwächen (Boch et al., 2009; Moscou & Bogdanove, 2009).

Bereits 2010 berichteten Forschungsteams davon, mit künstlich hergestellten TALENs gezielte DNA-Doppelstrangbrüche hervorrufen zu können (Christian et al., 2010; Morbitzer, Römer, Boch & Lahaye, 2010). Kurz darauf wurde die Herstellung sequenzspezifischer TALEs zur Veränderung menschlicher DNA in Zellversuchen beschrieben (J. C. Miller et al., 2011; F. Zhang et al., 2011). Das TALEN-Verfahren verwendet ähnliche Mechanismen wie ZFN. Nur nutzt es statt Zinkfingerproteinen die TALE-Proteine zur Erkennung und Bindung an die gewünschte Stelle der DNA. Ein TALE-Protein besteht aus 33 bis 35 Aminosäuren, wobei die Aminosäuren 12 und 13 variabel sind; sie werden als Repeat Variable Di-residue (RVD) bezeichnet. Je nachdem, welche Aminosäuren an dieser Stelle sind, werden bestimmte Basen der DNA erkannt. Die Erkennung einer spezifischen Sequenz der DNA wird über eine Aneinanderreihung einzelner TALEs, die individuell an bestimmte Basen binden, erreicht (Boch et al., 2009; Deng, Yan, Wu, Pan & Yan, 2014; H. Kim & Kim, 2014).

Abb. 4: Schematische Darstellung zweier TALENs



Quelle: eigene Darstellung (Alexander Lang).

Wie auch bei ZFN nutzt TALEN die Fok1-Nuklease, um einen Bruch im DNA-Strang hervorzurufen. Um einen Doppelstrangbruch zu produzieren, sind ebenso zwei TALENs notwendig, da ein TALEN sich jeweils nur an einen DNA-Strang bindet und diesen schneidet (Christian et al., 2010).

TALENs sind einfacher herzustellen als ZFNs. Da TALEs einzelne Basen identifizieren – im Vergleich zu Basentriplets bei Zinkfingern – ist grössere Flexibilität in der Sequenzerstellung möglich. TALENs sind jedoch mit ca. 3 Kilobasen (kb) per TALEN – das heisst insgesamt 6 Kilobasen für eine Modifikation – rund dreimal so gross wie ZFNs, die jeweils 1 kb gross sind. Dadurch ist deren Einbringung in Zellen anspruchsvoller. Zellschädigungen treten jedoch bei der Anwendung von TALENs seltener auf, als dies bei ZFN der Fall ist (Chandrasegaran & Carroll, 2016; Gaj, Gersbach & Barbas, 2013; Glazkova & Shipulin, 2014).

2.4.4 CRISPR/Cas

Bereits in den 1980er-Jahren wurden sich wiederholende DNA-Abschnitte von 29 Nukleotiden im Erbgut von Bakterien (*Escherichia coli*) identifiziert, die durch Abschnitte von 32 Nukleotiden voneinander getrennt sind. Die biologische Bedeutung dieser Sequenzen war damals noch unbekannt (Ishino, Shinagawa, Makino, Amemura & Nakata, 1987). Im Zuge wissenschaftlicher Forschung, ermöglicht unter anderem durch die Fortschritte in der DNA-Sequenzierung, wurden diese Sequenzen ebenfalls in anderen Bakterien und Archaeen entdeckt (Ishino, Krupovic & Forterre, 2018).

2002 verwendete eine Studie erstmals die Bezeichnung CRISPR für diese Sequenz. Insbesondere aber identifizierte diese Untersuchung mit CRISPR assoziierte Gene (*Cas1* bis *Cas4*), deren Auftreten im Genom mit CRISPR verbunden ist und deren funktionale Verbindung mit CRISPR angenommen wurde (Jansen, Embden, Gaastra & Schouls, 2002). Nach einer Reihe weiterer Entdeckungen (u. a. der Homologie von CRISPR mit Viren) konnte schliesslich gezeigt werden, dass CRISPR/Cas ein adaptiver Verteidigungsmechanismus von Bakterien gegen Viren ist, der vererbt wird. In einem Anpassungsprozess an ein Virus (Immunisierungsphase) werden Teile der viralen DNA in die CRISPR-Sequenz als Spacer eingefügt, die in weiterer Folge für die Erkennung und Bindung an weitere virale DNA genutzt wird. Im Bakterium läuft ein mehrstufiger Transkriptionsprozess ab, im Zuge dessen ein RNA-Strang gebildet wird, der mit einer Cas-Endonuklease gemeinsam auftritt. Diese RNA kann an eindringende Virussequenzen andocken, die assoziierte Endonuklease zerschneidet dann deren DNA und macht sie so unschädlich (Barrangou et al., 2007).

2012 zeigten zwei Forschungsgruppen, dass es möglich ist, dieses System so zu programmieren, dass ein Doppelstrangbruch an einer erwünschten Stelle hervorgerufen werden kann. Dabei werden die normalerweise über komplementäre Basenpaare miteinander verbundenen RNA-Sequenzen aus crRNA und tracrRNA durch eine künstlich hergestellte und programmierbare single guided RNA (sgRNA) ersetzt (Gasiunas, Barrangou, Horvath & Siksnys, 2012; Jinek et al., 2012). Bereits 2013 wurde gezeigt, dass CRISPR/Cas9 so konstruiert werden

kann, dass mehrere Gene gleichzeitig (Multiplexing) und auch die DNA in Säugetierzellen oder menschlichen Zellen zielgerichtet verändert werden können (Cong et al., 2013; Mali et al., 2013). 2013 wurde CRISPR/Cas9 erstmals zur Veränderung des Genoms von Pflanzen eingesetzt (J.-F. Li et al., 2013; Nekrasov, Staskawicz, Weigel, Jones & Kamoun, 2013; Shan et al., 2013).

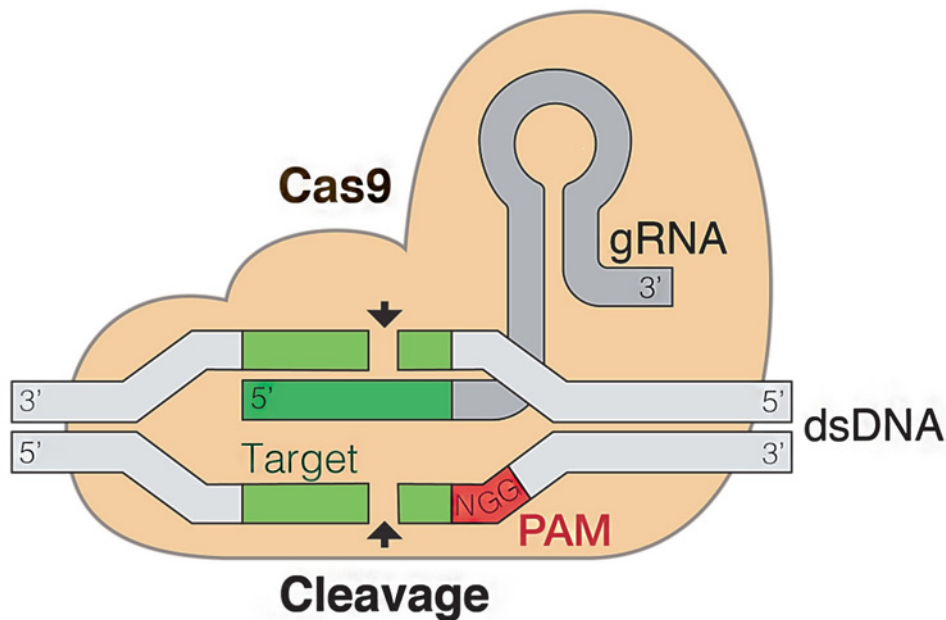
Wie der Bericht in weiterer Folge zeigen wird, wird CRISPR/Cas9 für eine Vielzahl unterschiedlicher Anwendungszwecke in Forschung und Entwicklung eingesetzt. Im Vergleich ist CRISPR/Cas9 vor TALEN und ZFN das mittlerweile bei Weitem am häufigsten genutzte Genome Editing-Verfahren (K.-Y. Chen & Knoepfler, 2016a). Gleichzeitig werden CRISPR/Cas-Verfahren laufend weiterentwickelt. So wurde an der Verbesserung der Cas9-Nuklease gearbeitet oder auch alternative Nukleasen (z. B. Cpf1 oder Cas13) wurden erforscht (Shmakov et al., 2015; Zetsche et al., 2015). Mit CRISPR/Cas13 kann etwa RNA gezielt modifiziert werden (Abudayyeh et al., 2017; Cox et al., 2017). Ebenso wird an weiteren Möglichkeiten der zielgerichteten Modifikation abseits von CRISPR-Systemen gearbeitet (Nakade, Yamamoto & Sakuma, 2017).

Es gibt verschiedene Arten von CRISPR/Cas-Systemen, die in zwei Klassen und mehrere Typen und Subtypen unterteilt werden. Die verschiedenen Klassen und Typen unterscheiden sich graduell hinsichtlich ihres Aufbaus und Wirkungsweise.¹⁵ Das zumeist genutzte CRISPR/Cas9-System ist ein System der Klasse II (Makarova et al., 2015).

CRISPR/Cas9 besteht aus einer künstlich hergestellten sgRNA als Sonde zur Bindung an einen spezifischen Ort in der DNA und (zumeist) Cas9 als Nuklease, die einen entsprechenden Doppelstrangbruch an der erwünschten Stelle hervorruft. Diese Cas-Endonuklease bindet an eine sogenannte Protospacer-Adjacent-Motif-Sequenz (PAM), die sich aus zwei bis sechs Nukleotiden zusammensetzt. Um eine Stelle der DNA mittels Cas9 schneiden zu können, ist eine darauf folgende PAM-Sequenz erforderlich, die aufgrund ihrer Zusammensetzung (ein beliebiges Nukleotid und zwei Guanin-Basen) jedoch häufig in der DNA auftritt.¹⁶ Vor der PAM-Sequenz steht eine Sequenz aus 20 Nukleotiden (Protospacer), die eine ebenso lange Ziel-DNA-Sequenz erkennen kann. Anders als bei ZFN und TALEN muss das CRISPR/Cas9-System nur einfach vorhanden sein, um beide Stränge zugleich schneiden zu können (Barrangou & Horvath, 2017; H. Kim & Kim, 2014).

¹⁵ Auf die Detailunterschiede kann hier nicht genauer eingegangen werden.

¹⁶ Je nachdem, welches Cas-Protein verwendet wird, unterscheidet sich die PAM-Sequenz.

Abb. 5: CRISPR/Cas9

Quelle: Marius Walter, 2017. Abrufbar unter <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GRNA-Cas9.png>; Lizenz: CC-BY-SA-4.0. *Legende:* gRNA=single guide RNA; ds-DNA=double strand DNA (DNA-Doppelstrang); Cleavage=Spaltung (Ort des Doppelstrangbruchs).

Das Design und die Herstellung von RNA sind wesentlich einfacher als die von aufeinander abgestimmten Protein-Paaren wie bei ZFN oder TALEN; Cas9 bleibt unabhängig von der anvisierten Sequenz gleich. Ausserdem lassen sich mit CRISPR/Cas9 verschiedene Sequenzen der DNA gleichzeitig verändern. CRISPR/Cas9 wird durchwegs als günstigeres und einfacheres Genome Editing-Verfahren beschrieben, welches dadurch auch von kleineren Laboren eingesetzt werden kann (Barrangou & Doudna, 2016; Chandrasegaran & Carroll, 2016; Guha et al., 2017; H. Kim & Kim, 2014).

Tab. 2 gibt eine Übersicht über ausgewählte Charakteristika von Genome Editing-Verfahren inklusive einer Einschätzung der (relativen) Schwierigkeit der Herstellung entsprechender Systeme und eine Kostenschätzung, um ein sequenzspezifisches Reagenz herzustellen. Zusammenfassend ist CRISPR/Cas9 im Vergleich die günstigste Möglichkeit des Genome Editings, da sie einfach in ihrer Herstellung ist und die Möglichkeit zum Multiplexing, der gleichzeitigen Veränderung verschiedener Sequenzen, bietet.

Tab. 2: Übersicht von Genome Editing-Verfahren

	Meganuklease	ZFN	TALEN	CRISPR/Cas
Quelle	Organellen, Bakterien, Phagen	Bakterien, Eukaryoten	Bakterien	Bakterien
Design	Schwierig	Schwierig; neue ZFN einfacher als MN	Mittel	Einfach
Erkennungssequenz	18–44 bp	18–36 bp	24–40 bp	17–23 bp
Kosten in US-\$	4000–5000	5000–10 000	< 1000	< 100
Multiplexing	Schwierig	Schwierig	Mittel (Guha et al., 2017) oder schwierig (Kadam, Shelake, Chavhan & Suprasanna, 2018)	Einfach

Quellen (verändert): Guha et al., 2017; Kadam et al., 2018.

2.4.5 Direktes Base Editing ohne Doppelstrangbruch

Obwohl Genome Editing im Gegensatz zu gentechnischen Verfahren zuvor einfacher und schneller umzusetzen sowie präziser ist, zeigten sich im Laufe der Entwicklung und Anwendung von ZFN, TALEN und CRISPR, dass deren Effizienz für verschiedene Anwendungen immer noch zu gering ist (siehe dazu Abschnitt 2.5). Insbesondere der genauere Reparaturprozess HDR tritt im Vergleich zum ungenaueren NHEJ bei den herbeigeführten Doppelstrangbrüchen seltener auf, was bestimmte Veränderungen von Genen erschwert.

Forscherinnen und Forscher haben deshalb CRISPR/Cas9 derart weiterentwickelt, dass eine direkte Veränderung einzelner Basen, und damit der genetischen Information, ohne die Herbeiführung eines Doppelstrangbruchs ermöglicht wird. Diese Base Editing-Systeme verwenden ebenfalls eine sgRNA, um an die gewünschte Stelle der DNA zu binden. Als Nuklease wird jedoch eine inaktive Form von Cas9 verwendet (*dead Cas9* oder kurz *dCas9*), die nicht die Doppelstrangverbindung auflöst, sondern die beiden Stränge an der erwünschten Stelle voneinander separiert. Das CRISPR/dCas9-System ist um ein Enzym (Cytidindesaminase) ergänzt, welches dann die Umwandlung der Basen an dieser eröffneten Stelle durchführt. Je nach Design können Base Editing-Systeme Cytosin-Guanin (C-G) Basenpaare zu Thymin-Adenin (T-A) umwandeln (Komor, Kim, Packer, Zuris & Liu, 2016) oder ein Adenin-Thymin (A-T) Basenpaar zu einem Guanin-Cytosin (G-C) (Gaudelli et al., 2017). Dadurch können Off-Target-Effekte reduziert und unerwünschte Veränderungen, die etwa durch die Reparatur des Doppelstrangbruchs mittels NHEJ auftreten, vermieden werden.

Base Editing-Verfahren funktionieren jedoch nicht gleichermassen gut in allen Zelltypen, sondern rufen in bestimmten Zellen eher unerwünschte Mutationen hervor als in anderen (Zafra et al., 2018). Durch die genetische Anpassung des Base Editing-Proteins und Nutzung eines Ribonukleoproteins (RNP) konnten Off-Target-Effekte auf ein nicht messbares Mass reduziert werden.¹⁷ Diese Veränderungen sollen auch *in vivo* Genome Editing besser ermöglichen (Rees et al., 2017). Durch zielgerichtete Modifikation des genetischen Aufbaus der Base Editing-Systeme selbst kann auch die Präzision bei der Anwendung in verschiedenen Zelllinien erhöht werden (Zafra et al., 2018). Base Editing wird insbesondere in den Anwendungsfällen ein Vorteil zugesprochen, in denen nicht die einfache Ausschaltung eines Gens erwünscht ist, sondern einzelne Basen mit grosser Präzision verändert werden müssen, beispielsweise bei genetisch bedingten Erkrankungen (Marx, 2018).

Infobox 3: RNA Editing

Während Genome Editing für die zielgerichtete Veränderung von DNA genutzt werden kann, findet auch Erforschung und Entwicklung von Verfahren statt, mit denen die RNA gezielt verändert werden kann. In Zellen ist die RNA etwa als Boten-RNA (messenger-RNA, mRNA) und Transfer-RNA (tRNA) vorhanden und dient der Übertragung von Erbinformation und der Proteinsynthese (Graw, 2015, Kapitel 3).

CRISPR wurde für diesen Zweck dahin gehend angepasst, als dass statt des zumeist verwendeten Cas9 ein Cas13 Protein verwendet wird. Mit derartigen CRISPR/Cas13-Systemen kann die Funktion von Genen an einem anderen Ansatzpunkt, im Umwandlungsprozess genetischer Information zu Proteinen, modifiziert werden. RNA Editing wird Potenzial zur Behandlung von genetischen Erkrankungen oder für genetische Grundlagenforschung zugesprochen (Abudayyeh et al., 2017; Cox et al., 2017).

Neben Genome Editing und Base Editing, die beide auf die Modifikation von DNA abzielen, gibt es auch Verfahren, welche die RNA gezielt verändern können; im Rahmen dieser Studie kann jedoch nicht genauer auf das Thema RNA Editing (siehe Infobox 3) eingegangen werden.

2.5. Allgemeine Herausforderungen des Genome Editings

Mit Methoden des Genome Editings sind immer noch eine Reihe wissenschaftlicher und technischer Herausforderungen verbunden, die von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern adressiert werden müssen.

Zunächst muss Wissen darüber bestehen, wo überhaupt eine Veränderung hervorgerufen werden soll und wie diese beschaffen sein muss, um ein bestimmtes Ziel (einen bestimmten Phänotyp) zu erreichen. In der Entwicklung und Anwendung von Genome Editing-Systemen geht es dann darum,

- diese in die Zellen einzubringen, in denen eine Veränderung bewirkt werden soll (Delivery),
- nur an den erwünschten Stellen der DNA-Doppelstrangbrüche hervorzurufen (Vermeidung von Off-Target-Effekten),

¹⁷ Dabei wurden nur DNA-Sequenzen überprüft, an denen Veränderungen wahrscheinlich sind. Zur Herausforderung der Identifikation von Off-Target-Effekten siehe Abschnitt 2.5.3.

- die Reparatur der Doppelstrangbrüche nach dem erwünschten Muster ablaufen zu lassen, sodass die editierte DNA dem Ziel entspricht (Vermeidung von unerwünschten On-Target-Effekten), und
- die DNA in allen anvisierten Zellen gleichmässig gezielt zu verändern und keine Unterschiede der DNA verschiedener Zellen innerhalb eines Organismus hervorzurufen (Vermeidung von Mosaikbildung).

Je nach Organismus, Zelltyp, genetischem Aufbau, Art der erwünschten Veränderung und Methode der Veränderung unterscheiden sich die Herausforderungen im Detail. Die folgenden Abschnitte beschäftigen sich auf allgemeiner Ebene mit diesen technischen Aspekten. Darüber hinaus bestehen weitere spezifische Herausforderungen in der Nutzung von Genome Editing in unterschiedlichen Anwendungsbereichen; diese werden in den entsprechenden Kapiteln erläutert.

2.5.1 Identifikation der zu verändernden Sequenz

Damit Genome Editing zielgerichtet arbeiten kann, müssen die entsprechenden «steuernden» Elemente der unterschiedlichen Verfahren den erwünschten Ort in der DNA, eine bestimmte Nukleotidabfolge, erkennen. Voraussetzung dafür ist, dass die jeweilige Sequenz bekannt ist, die verändert werden soll. Nur so kann die Programmierung des jeweiligen Genome Editing-Systems erfolgen.

Die Nukleotidabfolge in der DNA kann durch DNA-Sequenzierung festgestellt werden. Seit den 1970er-Jahren wurden unterschiedliche Techniken entwickelt und weiterentwickelt. Mittlerweile wird von der dritten Generation von DNA-Sequenzierung gesprochen. Deren Methoden können die Nukleotidabfolge an einem einzelnen Molekül in Echtzeit ablesen (Englisch: single molecule sequencing, SMS). Sie sind wesentlich günstiger und schneller als vorangegangene DNA-Sequenzierungsverfahren (Heather & Chain, 2016).

Wie die Erläuterungen zu den verschiedenen Anwendungsfällen von Genome Editing zeigen werden, ist bei vielen Vorhaben darüber hinaus umfangreiches Wissen über die Funktion der Gene für die Ausprägung bestimmter Eigenschaften, für einen bestimmten Phänotyp, notwendig. Um beispielsweise eine genetisch bedingte Erkrankung mit Genome Editing zu therapieren, müssen die der Krankheit zugrunde liegenden Gene einwandfrei identifiziert werden. Dies ist bei manchen Erkrankungen möglich (eher bei monogenen Erkrankungen), bei komplexeren Erkrankungen mitunter nicht. Es bedarf also umfangreicher Kenntnis der genetischen Grundlage von Phänotypen, bevor in einem weiteren Sinne «zielgerichtetes» Genome Editing denkbar ist; also Genome Editing, das «zielgerichtet» einen bestimmten Zweck erfüllt, über die «zielgerichtete» Modifikation von festgelegten DNA-Abschnitten hinaus, deren Auswirkung dann aber mitunter unsicher ist.

Gleichzeitig können gerade Genome Editing-Verfahren für die Identifikation der Funktion von Genen genutzt werden, indem in Zell- und Tierversuchen gezielt Gene ausgeschaltet und dann dessen Auswirkungen für die Zelle oder den lebenden Organismus beobachtet werden. Diese

Grundlagenforschung mit Genome Editing kann damit die Wissensbasis für die weitere Anwendung von Genome Editing liefern (Shalem et al., 2014; F. Wang & Qi, 2016; Y. Zhou et al., 2014).

2.5.2 Einbringung in den Zellkern der Zellen

Damit Genome Editing-Systeme die DNA verändern können, müssen sie räumlich mit der DNA zusammengebracht werden. Da bei Eukaryoten (u. a. Menschen, Tiere oder Pflanzen) die DNA im Zellkern liegt, ist es notwendig, die jeweiligen Genome Editing-Systeme in den Zellkern einzuschleusen. Die Zell- und die Zellkernmembran stellen eine der physischen Barrieren dar, die dabei überwunden werden müssen. Das Einbringen (im Englischen: delivery) in den Zellkern kann mittels unterschiedlicher Trägermedien erfolgen, die als Vektoren bezeichnet werden. Ganz allgemein werden virale und nicht virale Vektoren unterschieden. Gerade für die klinische Anwendung von Genome Editing wird die Einbringung als eine zentrale Hürde angesehen (Ling Li, Hu, & Chen, 2018).

Infobox 4: Begriffsklärung: *in vitro* – *in vivo* – *ex vivo*

Die Begriffe *in vitro*, *ex vivo* oder *in vivo* bezeichnen den Ort, an dem Vorgänge oder Verfahren, wie etwa Genome Editing, ablaufen:

- *In vitro* (lateinisch für «im Glas») bezeichnet Vorgänge wie Untersuchungen oder Veränderungen (etwa Genome Editing) von Organismen und Zellen, die unter Laborbedingungen, etwa in einer Petrischale, durchgeführt werden.
- Werden lebenden Organismen, etwa einem Menschen oder einem Versuchstier, Zellen oder Gewebe entnommen, die dann *in vitro* vermehrt, untersucht und verändert werden, spricht man von einer *ex vivo* (lateinisch für «aus dem Lebendigen») Anwendung von Genome Editing. Diese ausserhalb des Körpers veränderten Zellen werden dann beispielsweise bei der *ex vivo* Gentherapie wieder zurück in den Organismus eingebracht, wo sie wirksam werden sollen.
- Mit *in vivo* (lateinisch für «im Lebendigen») werden Vorgänge beschrieben, die im lebendigen Organismus selbst stattfinden. In Bezug auf Genome Editing bedeutet dies, dass Genome Editing-System in Zellen im lebenden Organismus eingebracht werden.

Genome Editing *in vitro* ist generell mit weniger Risiken verbunden, da veränderte Zellen keine Funktion innerhalb eines lebendigen Organismus haben. Die Resultate von Genome Editing können dabei unter kontrollierten Bedingungen untersucht und nachvollzogen werden. Die direkte *in vivo* Anwendung ist demgegenüber mit verschiedenen Herausforderungen und Risiken konfrontiert. Diese werden später unter anderem im Abschnitt zur somatischen Gentherapie näher erläutert.

Während im Labor bei *in vitro* Genome Editing kontrollierbare Bedingungen vorherrschen, sind die Vektoren und Genome Editing-Systeme *in vivo* stärkeren äusseren Einflüssen ausgesetzt, die ihre Integrität und Funktion stören können: die Vektoren können von Immunzellen attackiert und zerstört werden, die Enzyme der Genome Editing-Systeme können sich abbauen oder destabilisiert werden. Bei der *in vivo* Anwendung von Genome Editing-Systemen ist ausserdem eine Herausforderung der Einbringung, nur die Zellen des Organismus mit Genome Editing-Systemen zu verändern, die auch behandelt werden sollen (z. B. Blutzellen oder Leberzellen). Gleichzeitig sollen aber alle anvisierten Zellen gleichermassen behandelt werden, da die

sonst auftretende Mosaikbildung negative Effekte haben kann (siehe Abschnitt 2.5.5). Der Vektor selbst kann dabei zu einem Problem werden und beispielsweise zytotoxisch wirken oder starke Immunreaktionen hervorrufen (Ling Li et al., 2018; Rui, Wilson & Green, 2018).

Vorbereitung des Genome Editing-Systems

Genome Editing-Systeme und bei Bedarf ein DNA-Template können auf unterschiedliche Weise für das Einbringen vorbereitet, «verpackt» werden. Je nachdem, welcher Ansatz gewählt wird, kommen in weiterer Folge nur bestimmte Vektoren für die Einbringung infrage (Rui et al., 2018):

- Sie können in Plasmide¹⁸ «verpackt» werden. Das Plasmid kann dann mittels Vektor oder anderer Verfahren in den Zellkern eingebracht werden, wo es das jeweilige System exprimiert wird, das heisst, aus der gespeicherten DNA-Information wird das entsprechende Enzym (z. B. Cas9) synthetisiert, welches dann die entsprechenden Gene verändert. Dies ist zwar relativ günstig möglich und das Plasmid ist sehr stabil, jedoch ist die Effizienz geringer und es dauert, bis der eigentliche Genome Editing-Prozess beginnt. Ausserdem kann es passieren, dass das Plasmid selbst in das Genom eingebaut wird.
- Alternativ zu diesem Ansatz kann ein rekombinantes Cas9-Protein mit sgRNA direkt mittels Vektor eingebracht werden; die Genome Editierung setzt dabei schneller ein, weil in der Zelle nicht erst die Synthese des Systems erfolgen muss. Ausserdem werden weniger Off-Target-Effekte produziert. Die direkte Herstellung von purem Cas9-Protein ist jedoch aufwendiger und kostenintensiver als die Nutzung eines Plasmids.
- Eine dritte Möglichkeit ist die Nutzung von Cas9-mRNA gemeinsam mit sgRNA, die, in die Zelle eingebracht, ebenfalls schnell zu wirken beginnt und geringe Off-Target-Effekte aufweist, jedoch weniger stabil und effizient ist (Ling Li et al., 2018; Lino, Harper, Carney & Timlin, 2018).

Virale Vektoren

Bei der Nutzung viraler Vektoren wird die Fähigkeit von Viren, Gene in Zellen einbringen zu können, dazu genutzt, die Genome Editing-Systeme in die Zellen einzuschleusen (Transduktion):

- Insbesondere integrationsdefiziente Lentiviren¹⁹ (IDLV), die sich nicht dauerhaft in die DNA der Zielzelle einschreiben, werden als ideale Vektoren für Genome Editing-Systeme in unterschiedlichen Zellen beschrieben und eingesetzt. Sie verfügen über die notwendigen Kapazitäten, um grössere Genome Editing-Systeme wie CRISPR/Cas9 aufnehmen zu können, und wurden für verschiedene Arten von Zellen erfolgreich eingesetzt. Ihre Zytotoxizität²⁰ und Immunogenität sind darüber hinaus relativ gering (Gori et al., 2015; LaFontaine, Fathe & Smyth, 2015; Ortinski, O'Donovan, Dong & Kantor, 2017).
- Adeno-assoziierte Viren (AAV) zeichnen sich dadurch aus, dass sie nicht pathogen sind und dadurch das Immunsystem nur gering stimulieren. Wie auch Lentiviren können sie sich

¹⁸ Ein Plasmid ist ein ringförmiges Stück DNA-Doppelstrang.

¹⁹ Lentiviren gehören der Familie der Retroviren an. Sie können aber, anders als andere Retroviren, sowohl sich teilende als auch sich nicht teilende Zellen infizieren. Das humane Immundefizienzvirus (HIV) ist ein Lentivirus.

²⁰ Zellschädigende Wirkung.

teilende und sich nicht teilende Zellen transduzieren. Ein Nachteil ist ihre geringe Ladekapazität, die bereits mit dem CRISPR/Cas9-System, ohne ein DNA-Template als Vorlage für HDR, beinahe erschöpft ist. Diesbezüglich wird mit dem Aufteilen der Genome Editing-Systeme auf mehrere AAV experimentiert; diese Elemente werden dann in der Zelle wieder zusammengesetzt. Ausserdem wird an Cas9-Varianten geforscht, die kleiner sind als die bisher verwendeten Cas9-Proteine (Gori et al., 2015).

Der Einsatz viraler Vektoren als effizientere Transfektionssysteme für Genome Editing-Verfahren bei Pflanzen wird ebenfalls diskutiert. Virale Vektoren, die dabei von Bedeutung sein könnten, sind Arten der Geminiviren mit der Fähigkeit, viele verschiedene Pflanzenarten infizieren zu können (Zaidi & Mansoor, 2017). Gängigere Arten der Transfektion bei Pflanzen scheinen aber mittels *Agrobacterium tumefaciens* und particle bombardment zu sein, die in den kommenden Abschnitten behandelt werden.

Nicht virale Vektoren

Während viralen Vektoren hohe Effizienz in Bezug auf die Einbringung von Genome Editing-Systemen zugesprochen wird, werden ihre geringere Kapazität, Immunogenität und Toxizität als Limitationen angesehen. Ausserdem wird auf negative Effekte in klinischen Studien mit viralen Vektoren verwiesen. Demgegenüber wird nicht viralen Vektoren das Potenzial zugeschrieben, diese Probleme zu lösen; derzeit ist ihre Effizienz in der Einbringung jedoch noch geringer als die von viralen Vektoren (Ain, Chung & Kim, 2015; Timin et al., 2018).

Nicht virale Vektoren können aus unterschiedlichen Biomaterialien hergestellt werden. Es werden spezielle Peptide, Lipide, Polymere oder unterschiedliche Nanopartikel oder Nanoapparaturen entwickelt, die unterschiedliche Mechanismen ausnutzen, um die Zellmembran zu durchdringen. Welche Materialien am besten als nicht virale Vektoren geeignet sind, ist derzeit noch unklar. Es finden jedoch laufend Entwicklungen und experimentelle Anwendungen neuer Vektoren statt (Ling Li et al., 2018; Lino et al., 2018; Rui et al., 2018; Timin et al., 2018).

Agrobacterium tumefaciens ist ein nicht viraler Vektor, der bei Pflanzen häufig Anwendung findet. *A. tumefaciens* ist ein Bakterium, das in der Natur ubiquitär vorhanden ist und das die Fähigkeit besitzt, verschiedene Pflanzenarten zu infizieren. Infizierte Pflanzen werden häufig an tumorartigen Auswüchsen erkannt. Seit dem Aufkommen der Gentechnik wird *A. tumefaciens* als Vektor bei Pflanzen eingesetzt. Dabei werden die Gene, die bei der Pflanzenzucht unerwünscht sind (z. B. diejenigen, die für das tumorartige Wachstum verantwortlich sind), durch die ersetzt, die die gewünschte Eigenschaft tragen. *A. tumefaciens* wurde auch mit Genome Editing-Verfahren angewandt, allerdings wird die mangelnde Effizienz kritisiert (H. Zhang et al., 2014).

Vektorlose Einbringung

Neben viralen und nicht viralen Vektoren gibt es Möglichkeiten des Einbringens gänzlich ohne Vektoren mittels physikalischer Verfahren. Diese Verfahren sind relativ einfach und sehr zielgenau und zum Teil lange erprobt (Ain et al., 2015). Ihr Einsatz ist oft jedoch auf *in vitro* Anwendungen limitiert, insbesondere die der Mikroinjektion und Elektroporation (Ling Li et al., 2018; Lino et al., 2018):

- Bei der Mikroinjektion wird eine Glas-Mikropipette genutzt, um das Genome Editing-System in eine Zelle einzubringen. Unter dem Mikroskop wird die Ziel-Zelle mittels Haltepipette fixiert, dann mit der Glas-Mikropipette penetriert und das Genome Editing-System eingebracht.
- Bei der Methode der Elektroporation werden Zellmembrane durch elektrische Impulse vorübergehend durchlässig gemacht, sodass die Genome Editing-Systeme hineingebracht werden können. Weiterentwicklungen dieser bereits länger erprobten Methode erbringen bei bestimmten Anwendungsgebieten – etwa Genome Editing von befruchteten Mauseizellen – hohe Effizienz; dennoch sind manche Zellen empfindlich gegenüber den elektrischen Impulsen.
- Die hydrodynamische Einbringung ist eine physikalische Methode, die *in vivo* angewendet werden kann. Dabei werden schnell hohe Volumina von Lösungen, die Genome Editing-Systeme enthalten, in den Blutkreislauf injiziert. Durch den dabei aufgebauten Druck werden die Genome Editing-Systeme in die Zellen hinein gepresst. Zwar wurde diese Methode bei Versuchstieren erfolgreich angewandt, sie beinhaltet jedoch Risiken für den Organismus wie beispielsweise Herzfunktionsstörungen oder Blutdruckerhöhung (Lino et al., 2018; Tröder et al., 2018).
- Particle bombardment (Gene Gun) ist ein Verfahren, das häufig für die Transfektion von Pflanzen genutzt wird. Dabei werden mit DNA überzogene Goldpartikel unter hohem Druck in Pflanzenzellen eingebracht beziehungsweise «geschossen».

2.5.3 Off-Target-Effekte: Doppelstrangbrüche an der falschen Stelle

Genome Editing-Systeme erkennen Basensequenzen innerhalb der DNA. Die Herausforderung in diesem Erkennungsprozess ist, dass bestimmte Sequenzen mit kleineren Variationen mehrmals in der DNA vorkommen können. Ausserdem tolerieren Genome Editing-Systeme mehr oder weniger Abweichungen in der erkannten Zielsequenz, wodurch an Sequenzen gebunden wird, die nicht exakt denen entsprechen, die verändert werden sollen. Durch den anschliessenden Doppelstrangbruch und die Reparatur mittels NHEJ oder HDR können unerwünschte Mutationen auftreten, die dann Auswirkungen auf die Zellen und den Organismus haben. Man spricht von Off-Target-Effekten, die je nach Anwendungsfall unterschiedlich gravierend sein können (X.-H. Zhang, Tee, Wang, Huang & Yang, 2015a).

Off-Target-Effekte stellen aus mehreren Gründen eine Herausforderung für die Anwendung von Genome Editing für verschiedene Anwendungszwecke dar, einerseits weil durch Off-Target-Effekte die Zelle zerstört oder die Funktion der Zelle gestört werden könnte. Dies kann Folgen für den mit Genome Editing behandelten Organismus haben. Insbesondere in der Gentherapie wird befürchtet, dass Off-Target-Effekte von Genome Editing etwa zur Krebsentwicklung beitragen könnten, weil sie unerwünschte Gene aktivieren. Es wird versucht, Off-Target-Effekte zu verhindern, indem

- die leitenden Elemente der Genome Editing-Systeme gezielt weiterentwickelt werden und deren Spezifität erhöht wird;
- die Konzentration der Genome Editing-Systeme (also auch der schneidenden Nukleasen) zielgerichtet und zeitlich abgestimmt dosiert wird;

- die verwendete Nuklease (das heisst die «Genschere») ausgetauscht oder modifiziert wird²¹ (Christof Fellmann et al., 2017; X.-H. Zhang et al., 2015a).

Andererseits sind Off-Target-Effekte – falls sie auftreten – nicht immer einfach zu identifizieren (Cho et al., 2014; X.-H. Zhang et al., 2015a), weshalb auch an der Verbesserung von Identifikationsverfahren gearbeitet wird:²²

- Durch die DNA-Sequenzierung des gesamten Genoms können kleinere Off-Target-Effekte auch an unerwarteten Stellen aufgespürt werden. Ausserdem können auch grössere, strukturelle Veränderungen, die sich durch grosse Löschungen oder Inversionen von DNA-Sequenzen ergeben, identifiziert werden. Diese Genom-Sequenzierung ist jedoch aufwendig und kostenintensiv, weshalb sie nur selten eingesetzt werden kann (Zischewski, Fischer & Bortesi, 2017).
- Es gibt Online-Datenbanken, welche die wahrscheinlichsten Orte für Off-Target-Effekte innerhalb der DNA anzeigen («CRISPR RGEN Tools», o. J.). Die Grundannahme dabei ist, dass Off-Target-Effekte bei DNA-Sequenzen auftreten, die den eigentlich anvisierten Sequenzen ähnlich sind. Letztendlich ist jedoch ungewiss, ob Off-Target-Effekte nicht auch an anderen Stellen des Genoms auftreten. Basierend auf derartigen prognostizierten Off-Target-Orten können dann die entsprechenden DNA-Sequenzen amplifiziert und sequenziert werden. Dies ist kostengünstiger und einfacher möglich, als das gesamte Genom zu sequenzieren und zu überprüfen, es können aber Off-Target-Effekte übersehen werden (X.-H. Zhang et al., 2015a; Zischewski et al., 2017).
- Weitere Methoden wie GUIDE-seq (Tsai et al., 2015) oder BLESS (Crosetto et al., 2013) nutzen bestimmte Moleküle, um alle in der DNA durchgeführten Doppelstrangbrüche zu markieren, was die Identifikation von Off-Target-Effekten in der DNA leichter möglich macht.

2.5.4 On-Target-Effekte: unerwünschte Reparatur der Doppelstrangbrüche

Selbst wenn das Genome Editing-System an der erwünschten Stelle der DNA einen Doppelstrangbruch hervorruft, ist nicht sicher, ob die angestrebte Veränderung der DNA erreicht wird oder unerwünschte On-Target-Effekte auftreten. Wie einleitend erläutert, gibt es zwei grundlegende Reparaturmechanismen für DNA-Doppelstrangbrüche: NHEJ, welches schneller abläuft, aber die DNA weniger präzise zusammensetzt, wodurch willkürliche Indels entstehen können, oder HDR, welches die DNA nach einer Vorlage wesentlich genauer wiederherstellt. Während für das Ausschalten von Genen die genaue Art der Veränderung in der DNA-Sequenz mitunter weniger wichtig ist und zufällige Indels an der Zielsequenz durch NHEJ den gewünschten Effekt erbringen, sind bei anderen Zwecken sehr genaue Veränderungen der Basenabfolgen notwendig, weshalb die Reparatur mittels HDR angestrebt wird (Aird, Lovendahl, St. Martin, Harris & Gordon, 2018; Chu et al., 2015; Horii & Hatada, 2016).

²¹ So wird beispielsweise eine inaktivierte Cas9 Nuklease mit einer Fok1 Nuklease zusammengefügt, es werden zwei gepaarte Cas9 Nickasen (anstelle einer einzelnen Cas9 Nuklease) oder eine spezifischere Variante von Cas9 (SPCas9-HF) eingesetzt (Kleistner u. a., 2016).

²² Im Folgenden kann nur eine Auswahl gegeben werden. Grössere Übersichten und Diskussionen finden sich etwa bei Zischewski et al. (2017) oder Tycko et al. (2016).

Soll beispielsweise eine Genvariante, die eine monogene Erkrankung hervorruft, «repariert» werden, um eine Erkrankung zu verhindern, so müssen mitunter nur einzelne Basen der DNA verändert werden – diese aber nach einem genauen Muster (siehe etwa P. Liang et al., 2015; siehe auch Kapitel 5 zur Keimbahntherapie). Läuft die Editierung mittels NHEJ ab, ist es unwahrscheinlich, dass genau die erforderliche Basenabfolge hergestellt wird, weshalb das angestrebte Ziel nicht erreicht wird oder sogar gegenteilige Effekte auftreten.

Forscherinnen und Forscher arbeiten daran, HDR anstelle von NHEJ auftreten zu lassen:

- Die Effizienz von HDR wurde in Laborversuchen durch das Einbringen bestimmter Moleküle, welche essenzielle Enzyme für den NHEJ Prozess unterdrücken, um ein Vielfaches gesteigert (Chu et al., 2015; Guoling Li et al., 2017; Maruyama et al., 2015).
- Das zeitlich am Zellzyklus orientierte Einbringen des CRISPR/Cas9-Systems erbrachte ebenfalls Erfolge hinsichtlich der Effizienzsteigerung von HDR (S. Lin, Staahl, Alla & Doudna, 2014).
- Durch Anfügung der DNA, die als Template fungieren soll, an Cas9 wurde HDR bis zu 30 mal öfter hervorgerufen (Aird et al., 2018).
- Da im Zeitverlauf bereits zuvor mit CRISPR/Cas9 editierte Stellen durch das System erneut editiert und im Zuge dessen die Wahrscheinlichkeit von unerwünschten Insertionen oder Deletionen erhöht wird, wurden auch andere Strategien entwickelt, diese On-Target-Effekte zu vermeiden. Diese basieren darauf, entweder zur erwünschten Veränderung eine zusätzliche Mutation der PAM-Sequenz oder der Zielsequenz für die gRNA einzubringen, wodurch die entsprechende Stelle nicht wieder durch das CRISPR/Cas9-System erkannt und/oder bearbeitet wird (Kwart, Paquet, Teo & Tessier-Lavigne, 2017; Paquet et al., 2016).

Nicht nur die Rückschläge bei Experimenten, sondern gerade auch die Entwicklung des Base Editing, welches ohne Doppelstrangbruch und den zelleigenen Reparaturmechanismen funktioniert, hat die immer noch limitierte Präzision von Genome Editing-Verfahren wie TALEN oder CRISPR/Cas9 für bestimmte Anwendungszwecke deutlich gemacht (Marx, 2018).

2.5.5 Mosaikbildung

Unsicherheiten und ungeplante Auswirkungen hinsichtlich der Einbringung (Erreicht das Genome Editing-System die DNA im Zellkern?), der Präzision der Identifikation und Bindung an eine bestimmte DNA-Sequenz (Schneidet das Genome Editing-System die DNA an der richtigen Stelle?) und des Reparaturmechanismus, der die Editierung vollzieht (Wird die Sequenz so verändert, wie geplant?), können in einem mit Genome Editing behandelten Organismus zur Mosaikbildung führen.

Bei einer Mosaikbildung tritt eine durch Genome Editing hervorgerufene gezielte genetische Veränderung nur in einem Teil der behandelten Zellen beziehungsweise des behandelten Organismus auf oder es können unterschiedliche Veränderungen in unterschiedlichen Zellen durch Genome Editing hervorgerufen werden (Christof Fellmann et al., 2017, S. 95). Die DNA und damit unter Umständen die Funktionsweise verschiedener Zellen unterscheiden sich dann

mitunter so stark, dass erwünschte Effekte in einer geringeren Masse oder sogar unerwünschte, negative Effekte auftreten. Mosaikbildung kann entstehen, wenn

- nicht in alle (anvisierten) Zellen eines Organismus gleichermassen das entsprechende Genome Editing-System eingebracht werden kann,
- es in behandelten Zellen zu unterschiedlichen Off-Target-Mutationen der DNA kommt oder
- die Korrektur der Doppelstrangbrüche in den verschiedenen Zellen zu unterschiedlichen Ergebnissen führt.²³

Infobox 5: Mosaikbildung

Während die Genetik grundsätzlich davon ausgeht, dass die DNA in allen Zellen eines individuellen Organismus gleich ist, gibt es Hinweise darauf, dass Organismen immer zu einem gewissen Grad über Mosaikbildungen verfügen. Variationen in gewissen Abschnitten oder Genen haben dabei keine sichtbaren Auswirkungen. Genvarianten, die nur als Mosaik in einem Individuum vorliegen, können aber auch pathogene Auswirkungen haben und Variationen des Phänotyps oder Krankheiten hervorrufen (I. M. Campbell et al. 2015).

Die Prozesse, die im Verlauf des Genome Editings zur Mosaikbildung führen, sind noch nicht restlos geklärt. Als eine Ursache wird die zu lange anhaltende Aktivität von Genome Editing-Systemen innerhalb der Zelle identifiziert, die wiederholt zu Doppelstrangbrüchen und unerwünschten Veränderungen führen kann. Durch Modifikation der Halbwertszeit von etwa Cas9 kann die Mosaikbildung reduziert werden (Tu et al., 2017).

²³ Wenn etwa manche Zellen mit NHEJ repariert und Indels hervorgerufen werden, während andere mit HDR und einer DNA-Vorlage präzise verändert werden.

3. Xenotransplantation und Genome Editing

Alexander Lang und Erich Griessler

Kurz & knapp

- Die Xenotransplantation von Zellen, Geweben und Organen vom Tier in den Menschen soll den Mangel an Spendeorganen beseitigen.
- Abstossungsreaktionen, das Risiko der Übertragung von Krankheiten und mangelnde physiologische sowie anatomische Passung sind medizinische Hürden für die Xenotransplantation. Ausserdem gibt es soziale und ethische Bedenken dagegen.
- Genome Editing kann Schweine und deren Organe genetisch an den menschlichen Organismus anpassen. Damit könnten Abstossungsreaktionen abgewendet und das Funktionieren der Organe im Menschen sichergestellt werden. Auch potenziell gefährliche Retroviren können mit Genome Editing aus den Schweinen entfernt werden.
- Die Überwindung einiger Hürden durch Genome Editing hat in Tierversuchen weitere medizinische Herausforderungen sichtbar gemacht.
- Neben Xenotransplantation gibt es technische Alternativen und soziale Lösungsansätze für das Problem des Organmangels.
- Eine Reihe von ethischen und sozialen Aspekten der Xenotransplantation bleiben vom Einsatz des Genome Editings unberührt.

Die Transplantation von Organen stellt manchmal die einzige Therapie bei Erkrankungen, Schädigungen oder dem Ausfall von Organen dar. In der Schweiz ist die Organtransplantation von Mensch zu Mensch, die sogenannte Allotransplantation, sowohl von lebenden als auch verstorbenen Spendenden unter Beachtung gesetzlicher Bestimmungen erlaubt. 2016 wurden in der Schweiz 529 Organe transplantiert, 132 von lebenden, 397 von verstorbenen Personen. 725 Personen waren mit aktivem, 755 mit inaktivem Status²⁴ in die Warteliste für eine Organspende eingetragen (Bundesamt für Gesundheit BAG, 2018b). Die Knappheit an Spenderorganen wird als grösste Herausforderung der Allotransplantation identifiziert: der Nachfrage nach Organen steht ein zu geringes Angebot an passenden Spenderorganen gegenüber. Dies kann zu langen Wartezeiten und zum Tod von Patientinnen und Patienten führen (Giwa et al., 2017; Saidi & Hejazii Kenari, 2014; Shafran, Kodish & Tzakis, 2014). 2016 sind in der Schweiz 74 Personen verstorben, die auf der Warteliste für ein Organ standen, 34 wurden aufgrund des Fortschreitens ihrer Krankheit von der Warteliste gestrichen (Bundesamt für Gesundheit BAG, 2018b).

Das Forschungsfeld der Xenotransplantation widmet sich dieser Herausforderung. Xenotransplantation ist die Transplantation von Zellen, Geweben oder Organen zwischen verschiedenen Spezies; die so transplantierten Organe, Gewebe und Zellen werden Xenografts genannt. Im Verlauf des 20. Jahrhunderts nahmen Medizinerinnen und Mediziner die Xenotransplantation

²⁴ Bei Personen mit aktivem Status ist eine Organtransplantation möglich. Personen mit inaktivem Status werden aufgrund gesundheitlicher Gründe vorläufig nicht berücksichtigt.

ganzer Organe vor, was nur niedrige Überlebensraten der menschlichen Organempfängerinnen und -empfänger zur Folge hatte und als nicht erfolgreich bewertet wurde. Ausserdem versuchten sie, mittels Xenotransplantation von Inselzellen Diabetes oder mittels HIV-resistenter Zellen Aids²⁵ zu behandeln (Cooper, 2012; Deschamps, Roux, Saï & Gouin, 2005). Neue wissenschaftliche Einsichten und technologische Möglichkeiten – insbesondere Genome Editing – haben in den letzten Jahren dazu geführt, dass Forscherinnen und Forscher wieder grössere Hoffnungen in die baldige Realisierung der Xenotransplantation setzen. Gleichzeitig wird Xenotransplantation von Fachleuten, der Politik und der Öffentlichkeit kontrovers diskutiert. Während Xenotransplantation von Organen genetisch modifizierter Schweine in nicht menschliche Primaten zum Teil lange Überlebenszeiten erreicht haben, sind langfristige Erfolge mit ganzen Organen beim Menschen bislang nicht realisiert worden (Meier et al., 2017).

In den folgenden Abschnitten werden Grundlagen der Xenotransplantation, ihre Anwendung und damit verknüpfte Möglichkeiten, aber auch medizinische Herausforderungen und Risiken sowie ethische und soziale Bedenken erläutert. Leserinnen und Leser, die mit dem Thema vertraut sind, können sich direkt mit Abschnitt 3.4 und den Auswirkungen der Nutzung von Genome Editing-Verfahren auf Xenotransplantation beschäftigen. Eine umfassende Bestandsaufnahme und Diskussion der rechtlichen Rahmenbedingungen in der Schweiz nehmen Gruber und Sommer in Kapitel 9, insbesondere Abschnitt 9.1 des vorliegenden Berichtes vor.

3.1. Anwendungen und Chancen der Xenotransplantation

Xenotransplantation wird von ihren Befürworterinnen und Befürwortern als eine Antwort auf den Mangel an verfügbaren und passenden menschlichen Spenderorganen gesehen. Sie könnte in Zukunft das langfristige Überleben von Patientinnen und Patienten sichern oder zumindest die Zeit bis zur Verfügbarkeit eines passenden menschlichen Spenderorgans überbrücken, Zeit verschaffen, bis ein passendes menschliches Transplant verfügbar oder der Gesundheitszustand der betroffenen Person ausreichend gut für eine Allotransplantation ist, oder auch die Erholung des körpereigenen Organs (z. B. bei akutem Leberversagen) unterstützen, sodass von einer Transplantation gänzlich abgesehen werden kann (Cooper, Ekser, Ramsoondar, Phelps & Ayares, 2016; Denner, 2017b; Ekser et al., 2012; Hüsing, Engels, Gaisser & Zimmer, 2001, S. 20; Pierson et al., 2009).

Mit der Transplantation von Zellen ist die Hoffnung verbunden, Symptomminderung oder Heilung bestimmter Erkrankungen zu erreichen. Transplantierte Zellen könnten notwendige Substanzen (z. B. Insulin) produzieren oder deren körpereigene Produktion durch Reparatur des geschädigten Organs wieder ermöglichen. Insbesondere in Hinblick auf Typ-1-Diabetes konnten erste Erfolge erzielt werden. Nach der Allotransplantation von normal funktionsfähigen Inselzellen bei ausgewählten Patientinnen und Patienten mit Typ-1-Diabetes konnte in bis zu 80 % der Fälle eine unmittelbare Unabhängigkeit von externer Insulinzufuhr ermöglicht werden, die in rund 50 % der Fälle auch nach fünf Jahren noch bestand. Selbst über längere Zeithorizonte (> 10 Jahre) wurden positive Effekte in Bezug auf die Blutzuckerregulation festgestellt. Um eine ausreichende Anzahl an Inselzellen für eine Transplantation zu erhalten, sind jedoch

²⁵ Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunschwäche-Syndrom).

mehrere Spenderorgane notwendig; deshalb wird auch in diesem Transplantations-Anwendungsgebiet die Organknappheit als zentrale Herausforderung identifiziert (Shapiro, Pokrywczynska & Ricordi, 2017). Daneben wird an Xenotransplantation zur Heilung der Parkinson- und der Huntington-Krankheit, bislang unheilbare neurodegenerative Erkrankungen, geforscht (Fink et al., 2000; Schumacher et al., 2000).

Über die potenziell unbegrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen hinaus identifiziert die einschlägige Fachliteratur eine Reihe weiterer Vorteile der Xenotransplantation gegenüber der Allotransplantation:

- Viele Allotransplantationen müssen rasch nach dem Tod der Spenderin oder des Spenders erfolgen, was eine umfangreiche Vorbereitung des Eingriffs erschwert. Demgegenüber könnte Xenotransplantation durch die voraussehbare Verfügbarkeit des tierischen Spenderorgans besser vorbereitet werden.
- Die gesteigerte Verfügbarkeit von Organen würde auch den Kreis potenzieller Organempfängerinnen und -empfänger vergrößern, womit Menschen geholfen werden könnte, die derzeit nicht für eine Allotransplantation infrage kommen. Gleichzeitig könnte dem illegalen Organhandel die Grundlage entzogen werden (Dorling, Riesbeck, Warrens & Lechler, 1997; Sykes, D'Apice & Sandrin, 2003).
- Da die Lebendspende eines Organs mit gesundheitlichen Risiken für die spendende Person verbunden ist, wird Xenotransplantation als ein Mittel zur Eliminierung dieser Risiken gesehen.
- Bei Xenotransplantation ist, anders als bei Allotransplantation, die gezielte genetische Modifikation der «Organquellen» (Tiere) möglich und ethisch vertretbarer. Deshalb besteht die Hoffnung, dass durch gezielte genetische Anpassung der Tiere Abstossungsreaktionen in den empfangenden Personen ohne dauerhafte medikamentöse Immunsuppression verhindert werden können (Cooper, 2015).
- Xenografts könnten engmaschiger und genauer auf Krankheitserreger überprüft werden als Allografts, bei denen die Zeit für Screening und Diagnose stärker eingeschränkt ist (Fishman, ahead of print).

Die erfolgreiche Transplantation zwischen Menschen ist nur bei entsprechender biologischer Passung der spendenden und empfangenden Person möglich. Der Xenotransplantation stellt sich dieses Problem verstärkt: aufgrund der evolutionären Entwicklung weisen verschiedene Säugetierarten deutliche Unterschiede in ihrem Erscheinungsbild, ihrer Anatomie und Physiologie auf. Je nach evolutionärer Nähe zueinander fallen diese grösser oder kleiner aus und führen zu leichteren bis schwerwiegenden Komplikationen. Das Schwein wurde schon vor mehr als 20 Jahren als passende Organquelle für die Xenotransplantation in den Menschen identifiziert (Sachs, 1994). Zwar weisen Menschenaffen unter Tieren die grösste Nähe zum Menschen auf, jedoch ist die Verwendung der den Menschen ähnlichsten Affen (etwa Schimpansen) gerade wegen dieser Nähe ethisch bedenklich und gesellschaftlich wenig akzeptiert. Sie sind nicht nur vom Aussterben bedroht, sondern ihnen werden aufgrund ihrer kognitiven Fähigkeiten ein besonderer Status und weiterreichende Rechte zugeschrieben.²⁶ Mit der Züchtung und Haltung von Schweinen hat der Mensch bereits umfassende und jahrtausendelange

²⁶ In Bezug auf den «moralischen Status» von Primaten siehe u. a. Kunzmann & Knoepffler (2011).

Erfahrung, sie sind kostengünstiger und einfacher möglich als die von Affen. Schweine haben weitaus mehr und häufiger Nachkommen. Ausserdem ist die Haltung und Tötung des Schweins als Nutztier in einem höheren Ausmass gesellschaftlich akzeptiert als die von Affen. Zwar ist die immunologische Übereinstimmung zwischen Schwein und Mensch ungünstiger als etwa zwischen Affe und Mensch, jedoch entspricht die Grösse der Schweineorgane in vielen Fällen eher denen des Menschen; zum Beispiel hinsichtlich der Pumpleistung des Herzens (Cooper, Gaston et al., 2018). Inwiefern die Unterschiede im Körperbau und daraus resultierende Konstruktions- und Funktionsweisen der Organe Einfluss auf die langfristige Funktionalität von xenotransplantierten Schweineorganen hat, können jedoch nur Langzeitstudien zeigen.

Während Affen nicht als Organquelle für den Menschen in Betracht gezogen werden, werden nicht menschliche Primaten trotzdem in Experimenten eingesetzt. Aufgrund ihrer biologischen Nähe zum Menschen werden ihnen als Versuchstiere Schweineorgane oder -zellen xenotransplantiert. Viele der Erkenntnisse in Bezug auf Xenotransplantation basieren auf derartigen Versuchen. Wie andere Tierversuche werden sie kritisch diskutiert (siehe Abschnitt 3.3).

Infobox 6: Genome Editing zur Herstellung von Tiermodellen in Grundlagenforschung

Genome Editing wird für die Herstellung von Modellorganismen für Grundlagenforschung (z. B. Charakterisierung von Genen) und für anwendungsorientierte Forschung (z. B. Medikamentenentwicklung) genutzt. Durch Ausschalten oder Einbringen von Genen können bestimmte Merkmale (z. B. Erkrankungen) hervorgerufen werden, die deren Erforschung oder die Entwicklung von Therapien ermöglicht. Als Modellorganismen werden Einzeller wie Bakterien und komplexere Lebewesen wie Pflanzen, Pilze oder Tiere verwendet (D. Ma & Liu, 2015; Peng et al., 2014).

Die Maus ist das meistgenutzte Säugetier für die Erforschung von biologischen Zusammenhängen und Erkrankungen. Aufgrund physiologischer Unterschiede sind diese Forschungsergebnisse aber nur eingeschränkt auf den Menschen übertragbar (Perlman, 2016). Die häufige Nutzung von Inzuchtlinien birgt weitere Probleme für die Generalisierbarkeit von Forschungsergebnissen,²⁷ weil die Charakterisierung von Genen vor einem wenig diversen genetischen Hintergrund stattfindet, der nicht der genetischen Diversität beim Menschen entspricht (Sittig et al., 2016). Mit Genome Editing können ganz unterschiedliche Zuchtlinien Ausgangspunkt für zielgerichtete genetische Modifikationen werden, was zuvor aufgrund der eingesetzten Techniken schwerer möglich war. Ebenfalls wurde die «Humanisierung» ganzer DNA-Sequenzen bei verschiedenen Nagetierarten mit Genome Editing einfacher (Birling, Herault & Pavlovic, 2017).

Schweine weisen eine höhere biologische Übereinstimmung zum Menschen auf als Mäuse und ihre Modifikation als Modellorganismen wurde durch Genome Editing-Verfahren vereinfacht und beschleunigt (Berthelsen, Thomsen & Luo, 2018; Yao et al., 2016); siehe Abschnitt 3.4. Auch an der Erzeugung nicht menschlicher Primaten als Modellorganismen wird gearbeitet, weil diese dem Menschen ähnlicher sind als Mäuse und Schweine. Mittlerweile wurden für Forschungszwecke mit Genome Editing-Verfahren in unterschiedlichen Affenarten Gene ausgeschaltet (Sato & Sasaki, 2018). 2018 wurden nicht menschliche Primaten erstmals mittels somatischer Zellkerntransfers geklont und mit CRISPR/Cas9 genetisch verändert (Zhen Liu et al., 2019). Die Erzeugung und Nutzung von Tiermodellen wird aus ethischer Perspektive diskutiert und ist sozial kontrovers (siehe Infobox 9, Seite 111).

²⁷ Gleichzeitig erleichtert es die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit von Versuchen.

3.2. Herausforderungen und Risiken der Xenotransplantation

Xenotransplantation birgt medizinische Herausforderungen und Risiken, von denen sich manche mit denen der Alлотransplantation decken. Im Zentrum der Forschung stehen die Überwindung von Abstossungsreaktionen und die Verhinderung von Infektionen; darüber hinaus ist die anatomische und physiologische Passung von Xenografts für den langfristigen Erfolg der Xenotransplantation wichtig.

3.2.1 Abstossung des Xenografts

Bei der Transplantation von fremden Zellen, Geweben und Organen erkennt der Körper das Transplant als Fremdkörper und setzt eine Immunreaktion in Gang.²⁸ Die Wirkmechanismen der Reaktion des Körpers auf das Transplant sind dabei unterschiedlich und aktivieren je nach Art der Transplantation die spezifische und/oder unspezifische Immunabwehr (siehe Infobox 7). Die Abstossungsreaktionen auf Xenografts unterscheiden sich von denen auf Allografts und stellen eine besondere Herausforderung dar.

Infobox 7: Das Immunsystem und dessen Rolle bei der (Xeno-)Transplantation von Organen

Das Immunsystem schützt Menschen normalerweise vor schädlichen Krankheitserregern und Fremdkörpern. Es werden das angeborene, unspezifische Immunsystem und das adaptive, spezifische Immunsystem unterschieden, die in Verbindung mit mechanischen Barrieren (z. B. Haut) die körpereigene Abwehr von als fremd identifizierten Stoffen, Strukturen oder Organismen bewerkstelligen:

- Das angeborene Immunsystem kann zur Abwehr von Fremdkörpern zelluläre Abwehrmechanismen einsetzen, etwa verschiedene Typen von Phagocyten («Fresszellen») oder natürliche Killerzellen, genauso wie humorale Abwehrmechanismen, beispielsweise das Komplementsystem oder Lysozym. Es ist sofort aktivierbar, aber nicht anpassungs- beziehungsweise lernfähig.
- Demgegenüber bildet sich im Laufe des Lebens das adaptive Immunsystem heraus, welches sich an Krankheitserreger anpasst und bei einer Wiederinfektion schneller und stärker reagieren kann. Es ist komplexer und effizienter und bildet eine hohe Anzahl verschiedener Antikörper (Immunglobuline) sowie B- und T-Zellen als Antwort auf eindringende Antigene heraus (Kruse, 2015).

Während bei der Alлотransplantation die Reaktion des Immunsystems durch Medikamente (Immunsuppressiva) mittlerweile unterdrückt werden kann, treten bei Xenotransplantation andersartige und stärkere Reaktionen auf. Denn der Mensch verfügt über Antikörper gegen Stoffe, die im Körper von Schweinen und deren Organen vorkommen (sogenannte Antigene), beim Menschen aber nicht vorhanden sind.

Es gibt vier Phasen der Abstossung eines Xenografts, 1.) die hyperakute vaskuläre, 2.) die akute vaskuläre, 3.) die akute T-Zell-vermittelte sowie 4.) die chronische Abstossung. Für eine erfolgreiche Xenotransplantation sind alle diese Phasen zu berücksichtigen, während bei der Alлотransplantation «nur» die akute T-Zell-vermittelte und chronische Abstossungsreaktionen therapiert werden müssen (Beckmann et al., 2000, S. 144–155).

²⁸ Herzklappen von Schweinen oder Rindern werden bereits in Menschen transplantiert. Dabei werden die Herzklappen dezellularisiert, das heisst, die tierischen Zellen werden entfernt. Dadurch findet keine Abstossung statt.

Die hyperakute vaskuläre Abstossung des Xenografts tritt bei diskordanter Xenotransplantation²⁹ auf. Sie wird durch eine angeborene Immunantwort von im Blut des Menschen vorhandenen Antikörpern auf Stoffe hervorgerufen, die in den Organen der Schweine vorkommen. Insbesondere das Kohlehydratmolekül Gal α (1,3)-Gal-Epitop steht im Fokus der Forschung. Dieses ist an der Oberfläche von Endothelzellen³⁰ vieler Säugetierarten zu finden, nicht jedoch beim Menschen, der hohe Antikörperzahlen dagegen aufweist. Das Immunsystem aktiviert bei der Identifikation dieses Stoffes das Komplementsystem und setzt eine Reaktionskette in Gang, die zur Zerstörung der Endothelzellverbindungen des Xenografts und dem Austritt von Blut in das umgebende Gewebe führt. An der Oberfläche der Endothelzellen bilden sich zudem Moleküle aus, welche die Bildung von Thrombosen fördert. Schliesslich kommt es zum Erliegen der Zirkulation des Blutes und das Organ wird rasch durch mangelnde Blutzufuhr zerstört (Beckmann et al., 2000, S. 145–149; Schuurman, Cheng & Lam, 2003). Neben Gal α (1,3)-Gal-Epitop wurden mittlerweile weitere derartige Antigene identifiziert (Byrne, Du, Stalboerger, Kogelberg & McGregor, 2014; Lutz et al., 2013).

Die akute vaskuläre Abstossung tritt bei konkordanter Xenotransplantation und nach erfolgreicher Überwindung der akuten vaskulären Abstossung bei diskordanten Xenografts auf. Sie manifestiert sich einige Stunden oder Tage nach der Transplantation. Bei dieser Abstossungsreaktion spielen sowohl das spezifische Immunsystem als auch das adaptive Immunsystem und die dadurch produzierten Antikörper (Immunglobuline) eine Rolle. An der Endotheloberfläche befindliche Antigene bewirken eine Synthese von entzündungsfördernden Molekülen. Ausserdem werden Moleküle gebildet, die eine Verbindung zwischen Leukozyten, Thrombozyten und dem Endothel des transplantierten Organs begünstigen. Durch Synthese von Regulatormolekülen wird zusätzlich die Entstehung von Thrombosen gefördert. Wie bei der hyperakuten vaskulären Abstossung tritt letztendlich eine Durchblutungsstörung auf, die das Xenograft zerstört (Beckmann et al., 2000, S. 149–151; Hryhorowicz, Zeyland, Słomski & Lipiński, 2017).

Die akute T-Zell-vermittelte Abstossung findet einige Tage nach der Transplantation statt und stellt bei der Allotransplantation die zentrale akute Abstossungsreaktion dar. An ihr sind verschiedene körpereigene Zellen beteiligt, insbesondere T-Zellen und B-Zellen, aber auch natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und plasmacytoide Zellen. Diese greifen das Transplantat an und zerstören es. Da bereits die vaskuläre Abstossung bei Xenografts sehr stark ist, war eine Beobachtung und Untersuchung der akuten T-Zell-vermittelten Abstossungsreaktionen lange Zeit nicht möglich (Cooper, Ekser & Tector, 2015; Hryhorowicz et al., 2017). Mit der Überwindung der hyperakuten und akuten vaskulären Abstossungsreaktionen durch die genetische Modifikation der Tiere (siehe Abschnitt 3.4.1) ist die T-Zell-vermittelte Abstossung verstärkt in den Blick der Forschung zur Xenotransplantation gerückt.

²⁹ Xenotransplantation zwischen evolutionär weiter entfernten Spezies, zum Beispiel Schwein und Mensch. Bei der konkordanten Xenotransplantation, das ist eine Xenotransplantation zwischen evolutionär näher stehenden Spezies, zum Beispiel Menschenaffe und Mensch, kommt es zu keiner hyperakuten vaskulären Abstossung.

³⁰ Endothelzellen kleiden Blut- und Lymphgefässe auf deren Innenseite aus und sind für den Stoffaustausch zwischen Blut und Gewebe sowie die Regulation von Blutdruck und Blutgerinnung funktional.

Die chronische Abstossung läuft über Monate und Jahre hinweg ab. Sie ist ein komplexer und vieldimensionaler Prozess, dessen Einflussfaktoren und Wirkungsweisen sowohl bei Allotransplantation wie auch bei Xenotransplantation nicht vollständig geklärt sind (Libby & Pober, 2001). Reaktionen des Immunsystems und andere Einflussfaktoren (Toxizität von Immunsuppressiva, Bluthochdruck, Infektionen, physiologische Passung etc.) werden als mitverantwortlich für sie angesehen. Bei der Allotransplantation kann die chronische Abstossung selbst durch Gabe von Immunsuppressiva nicht immer verhindert werden und macht gegebenenfalls ein Ersetzen des Allografts notwendig. Bei der Xenotransplantation konnten chronische Abstossungsreaktionen bislang kaum beobachtet werden, da andere Abstossungsreaktionen das Xenograft bereits früher zerstören (Hryhorowicz et al., 2017).

Neben diesen Abstossungsreaktionen gibt es Gerinnungsstörungen, die zwar mit den Immunreaktionen in Verbindung stehen, insbesondere aber aus mangelnder Passung der Gerinnungssysteme verschiedener diskordanter Spezies auf molekularer Ebene entstehen. Die Gerinnungsstörungen führen zur Bildung von Gefässverschlüssen, welche die normale Durchblutung des Xenografts verhindern. Bei der Xenotransplantation sind diese Inkompatibilitäten stärker ausgeprägt als bei der Allotransplantation. Die medikamentöse Behandlung dieser Reaktionen hat sich als nicht effektiv genug erwiesen; der genetischen Modifikation der Tiere wird das grösste Potenzial zugesprochen (Cowan, Robson & d'Apice, 2011). Entzündungsprozesse infolge von Xenotransplantation sind wenig erforscht, jedoch wird ihnen eine wichtige Rolle in Bezug auf Abstossungsreaktionen attestiert, da diese mit der Gerinnungsregulation interagieren (Ezzelarab et al., 2015).

3.2.2 Übertragungen von Krankheitserregern

Bei der Xenotransplantation stellt die Übertragung von Krankheitserregern – die Xenozoonose – ein Gesundheitsrisiko dar, welches ein zentrales Argument für ein Moratorium der Xenotransplantationsforschung Ende der 1990er-Jahre war (Bach & Fineberg, 1998). Da normalerweise wirksame Barrieren gegen Erreger bei der Xenotransplantation umgangen werden und das Immunsystem der organempfangenden Person geschwächt ist, erscheint das Risiko für eine Übertragung erhöht (Magre, Takeuchi & Bartosch, 2003). Bakterien, Pilze und Parasiten, die in den Xenografts von Schweinen vorkommen, können durch Hygienemassnahmen, Impfungen und Screenings vorgebeugt oder bei Infektionen durch Medikamentengabe behandelt werden. Anders verhält es sich bei Viren, für die es keine antiviralen Mittel oder Impfungen gibt. Ob und wie eine Übertragung infolge einer Xenotransplantation geschieht und welche Auswirkungen dies haben kann, ist bei vielen Viren noch unklar. Die Übertragung und Gesundheitsauswirkungen des Hepatitis-E-Virus vom Schwein auf den Menschen sind dagegen etwa bekannt³¹ und stellen ein Risiko bei Xenotransplantation³² dar. Andere Pathogene wie das Porcine Cytomegalovirus stehen im Verdacht, indirekte negative Auswirkungen auf das Transplant zu haben (Denner, 2017c).

³¹ Die Übertragung kann auch durch den Verzehr von rohem Schweinefleisch und dann auch zwischen Menschen (etwa durch Bluttransfusion) stattfinden, wobei die Infektion normalerweise asymptomatisch verläuft.

³² Bei Immunsuppression kann es zu chronischen Entzündungen kommen.

Infobox 8: Übertragung von Krankheitserregern bei Transplantationen

Die Transplantation von Organen oder Zellen beinhaltet immer ein Risiko der Übertragung von Krankheitserregern. Die Einnahme von Immunsuppressiva kann ausserdem die Übertragung von Erregern und den Ausbruch von Erkrankungen begünstigen. Bei Alлотransplantationen wurde so beispielsweise die Übertragung von Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Viren, Tuberkuloseerregern, Herpesviren, Candida, West-Nil-Virus oder HI-Viren und damit verbunden eine höhere Sterblichkeit festgestellt (Fishman, Greenwald & Grossi, 2012; Kirchner & Pruett, 2016). Zwar existieren keine genauen Fallzahlen, aber eine Studie hat eine Inzidenzrate von knapp unter 1 % für unerwartete Übertragungen bei Organtransplantationen kalkuliert (Ison et al., 2009), eine andere eine Inzidenzrate von 0,2 % bei Lebertransplantationen (Echenique & Ison, 2013).

Insbesondere die Übertragung porciner endogener Retroviren (PERVs) wird als Gefahr gesehen. Varianten von PERVs kommen bei allen Schweinearten vor (Tacke, Kurth & Denner, 2000), sie sind in der Keimbahn der Tiere eingeschrieben und werden von den Elterntieren an ihre Nachkommen weitergegeben. Zwar zeigen sich keine negativen Auswirkungen bei den Tieren, jedoch besteht das Risiko, dass PERVs bei der Übertragung auf den Menschen gesundheitliche Auswirkungen haben. Würden PERVs von Schweinen auf den Menschen durch Xenotransplantation übertragen, bestünde die Gefahr einer Epidemie, so die Befürchtung (Denner, 2011). PERVs können sich ausserdem rekombinieren, wodurch pathogene neue Retroviren entstünden, die eine höhere Infektiosität und Reproduktionsrate haben könnten. Solche Rekombinationen wurden in Schweinen nachgewiesen und stellen für Xenotransplantation ein Risiko dar (Bartosch et al., 2004; Harrison, Takeuchi, Bartosch & Stoye, 2004; S. I. Martin, Wilkinson & Fishman, 2006). Da Untersuchungen die Übertragung von PERVs in Zellkulturen zeigten (U. Martin et al., 1998; Patience, Takeuchi & Weiss, 1997), wurden weitere Untersuchungen vorgenommen, um die Übertragung und Risiken zu erforschen.

In Tierversuchen wurde eine Übertragung von PERVs festgestellt (Laan et al., 2000). Andere Forschende stellen diese Ergebnisse und ihre Gültigkeit für den Menschen jedoch infrage, da die beobachtete Infektion von PERVs auch als Folge einer spezifischen Wechselwirkung der PERVs mit einem anderen, in den Versuchstieren vorkommenden Virus interpretiert werden kann (Martina et al., 2005; Y.-G. Yang et al., 2004). Ein weiterer Versuch, in dem menschliche und porcine Nierenzellen gemeinsam inkubiert wurden, zeigte eine Übertragung von PERVs und in weiterer Folge eine Übertragung zwischen menschlichen Zellen. Ob eine Übertragung abseits dieser Laborsettings stattfindet, ist mangels langfristiger Erfahrungswerte in Bezug auf Xenotransplantation von ganzen Organen unklar (Denner, 2008, 2017a; D. Niu et al., 2017). Studien, in denen Zellen von Schweinen in den Menschen transplantiert wurden, haben zwar keine Übertragung von PERVs gezeigt (Dinsmore, Manhart, Raineri, Jacoby & Moore, 2000; Elliott et al., 2000; Heneine et al., 1998; Irgang et al., 2003; Morozov et al., 2017), jedoch müssen diese Ergebnisse nicht zwingend für Xenografts von gentechnisch an das menschliche Immunsystem angepassten Tieren gelten (Magre et al., 2003). Werden Inselzellen ausserdem eingekapselt transplantiert, was in einigen Studien der Fall war, resultiert dies zusammen mit der niedrigeren Expression von PERVs in Inselzellen in ein geringeres Risiko der Übertragung (Elliott et al., 2000; Morozov et al., 2017). Erkenntnisse aus Studien mit nicht menschlichen Primaten sind darüber hinaus keine Indikatoren für die Nichtübertragung von PERVs, da die

Rezeptoren für PERVs in nicht menschlichen Primaten nicht funktional sind (Denner, Scobie & Schuurman, 2018).

3.2.3 Anatomische und physiologische Passung

Die Gewährleistung der normalen Funktion von Xenografts ist nicht nur von der Unterdrückung der Immunantwort abhängig. Die anatomische und physiologische Passung von Schweineorganen für den Menschen ist je nach Zelle, Gewebe oder Organ unterschiedlich. Das Herz des Schweins ähnelt dem des Menschen in ausreichendem Ausmass, um prinzipiell als Xenograft infrage zu kommen. Demgegenüber sind Niere und Leber von Schwein und Mensch weniger kompatibel: die darin produzierten Stoffe unterscheiden sich so sehr, dass ein Überleben des Transplants und des Menschen mitunter nicht ohne weitere Therapie möglich ist. Diese Inkompatibilitäten könnten durch die genetische Modifikation der Tiere als Organquellen reduziert werden; viele Aspekte sind aber noch wenig erforscht (Hammer, 2003).

Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen ist nicht klar, inwiefern die Organe von Schweinen aufgrund der unterschiedlichen Anatomie und Physiologie langfristig und ausreichend funktional im Menschen funktionieren. So weisen Beckmann et al. (2000, S. 118–120) auf mögliche Probleme hin, die sich aus der horizontalen Körperhaltung der Schweine als Organquellen und der vertikalen Körperhaltung des aufrecht gehenden Menschen ergeben könnten. Sie bringen das Beispiel der Schweinelunge auf, die aufgrund der horizontalen Lagerung in einem gewissen Ausmass anders arbeitet als die des Menschen. Ob derartige Faktoren relevant sind, wird sich erst bei klinischen Versuchen mit Xenotransplantation zeigen, bei denen längere Überlebenszeiten erreicht werden.

Unabhängig von antikörperinduzierten Abstoßungsreaktionen kann es aufgrund physiologischer Unterschiede in der Blutgerinnungsregulation zwischen verschiedenen Arten zu Gerinnungsstörungen, Entzündungsreaktionen und Thrombosebildungen kommen. Verschiedene Organe zeigen diesbezüglich unterschiedliche Schweregrade, wobei Herz und Nieren weniger stark betroffen scheinen als Leber und Lunge. Auch hier wird die genetische Modifikation der Tiere als Lösungsweg gesehen, die durch entsprechende Immunsuppression und entzündungshemmende Therapie begleitet werden müsste (Cowan & Robson, 2015; Cowan et al., 2011). Manche zunächst als derartige Inkompatibilitäten wahrgenommene Reaktionen wurden aber mit fortschreitendem Kenntnisstand schliesslich ebenfalls als Immunreaktionen eingestuft (Cooper, Gaston et al., 2018).

3.3. Ethische und soziale Aspekte der Xenotransplantation

Neben diesen medizinisch-technischen Herausforderungen existiert eine Reihe ethischer und sozialer Aspekte, die einerseits mit der medizinisch-technischen Machbarkeit der Xenotransplantation eng verknüpft sind (z. B. Gesundheitsrisiken), andererseits unabhängig von diesen bestehen. Die gesellschaftliche und fachliche Diskussion zeigt divergierende Positionen in un-

terschiedlichen Bereichen. Eine Auflösung dieser Gegensätze wird im Folgenden nicht angestrebt; vielmehr erscheint eine gesellschaftliche Auseinandersetzung angezeigt.³³

Das Risiko der Übertragung von Krankheitserregern und insbesondere PERVs wirft die Frage nach einem akzeptablen Verhältnis von individuellem Nutzen und gesellschaftlichem Risiko auf. Neben technisch-medizinischen Sicherheitsmassnahmen wären mitunter weitere soziale Massnahmen zur Minimierung von Risiken erforderlich. Um die Übertragung von Krankheitserregern frühzeitig zu erkennen und eine Ausbreitung einzugrenzen, wären regelmässige, lebenslange, verpflichtende Gesundheitsuntersuchungen notwendig. Eine solche Verpflichtung stünde aber in Kontrast zur autonomen Entscheidung in medizinischen Belangen. Gerade das ethische Grundprinzip, die informierte Einwilligung zur Teilnahme an einer Studie jederzeit widerrufen zu können (Weltärztebund, 2013), würde mit dieser Gesundheitsüberwachung in Konflikt stehen. Falls eine Infektion aufträte, wäre die Isolation der betreffenden Person notwendig, um eine etwaige Ausbreitung der Pathogene zu verhindern. Dies würde jedoch einen massiven Eingriff in deren Grundrechte darstellen und müsste dementsprechend gut begründet werden. Darüber hinaus wären von den Sicherheitsvorkehrungen auch andere Personen im Nahbereich (etwa Sexualpartnerinnen und -partner) betroffen, die, obwohl unter Umständen nicht unmittelbar in den Prozess der informierten Einwilligung eingebunden, trotzdem in Bezug auf die Übertragung von Krankheitserregern überwacht werden müssten. Insgesamt stellt sich die Frage, inwiefern eine informierte Einwilligung des Umfeldes beziehungsweise der Gemeinschaft eingeholt werden kann (M. Anderson, 2006; Daar, 1997).

Tierrechte sind in der Xenotransplantation, wie etwa auch in Bezug auf Nutztierhaltung und Jagd, ein polarisierendes Thema. Befürworterinnen und Befürworter umfassender Tierrechte treten gegen die Möglichkeit von Xenotransplantation ein. Aus ihrer Perspektive haben Tiere gleiche oder ähnliche Rechte wie Menschen und müssen dementsprechend behandelt werden. Sie führen das Leid und die Tötung von Tieren infolge von Xenotransplantationsstudien an (Haltungsbedingungen, Operationen, Operationsfolgen etc.) sowie die zukünftige Ausbeutung dieser Tiere als Organquellen. Darüber hinaus äussern sie grundlegende Kritik an biomedizinischer Forschung und zweifeln die Übertragbarkeit von Tierversuchsergebnissen auf den Menschen und damit deren Nutzen an (siehe et al. Gericke, 2014). Eine andere Perspektive ist, dass Tiere vom Menschen graduell verschieden sind und ihnen deswegen auch unterschiedliche Rechte zugesprochen werden. Die Nutzung von Menschenaffen für Xenotransplantation kann dementsprechend aufgrund ethischer Gründe abgelehnt werden, weil sie dem Menschen sehr ähnlich sind. Dazu kommt, dass viele Primatenarten vom Aussterben bedroht sind; Artenschutz und Xenotransplantation stünden dementsprechend im Widerspruch zueinander (Daar, 1997). Die Nutzung von Schweinen als Organquellen, die auch sonst als Nutztiere gehalten und getötet werden, erscheint aus dieser Perspektive bei artgerechter Haltung und würdevoller Behandlung hingegen als legitim (Nuffield Council on Bioethics, 1996, S. 50–52; Smetanka & Cooper, 2005).

³³ Beteiligungs- und Diskussionsaktivitäten haben in der Vergangenheit in verschiedenen Ländern – auch in der Schweiz – bereits stattgefunden (Griessler, Biegelbauer, Hansen & Loeber, 2012) und könnten vor dem Hintergrund der Entwicklung von Genome Editing erneut durchgeführt werden.

Infobox 9: Ethische Fragen von Tiermodellen mit Genome Editing

Die Nutzung von Tieren für medizinische Forschung und die Erzeugung von Tiermodellen sind vor dem Hintergrund des Tierwohls und aufgrund der Frage des Nutzens ihrer Resultate ethisch umstritten. In der Schweiz müssen Forschende Tierversuche «auf ein Minimum [...] beschränken» und gegebenenfalls versuchen, zu ersetzen, zu reduzieren und zu verbessern (3R – replace, reduce refine) (Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, 2018a). Zivilgesellschaftliche und politische Initiativen sowie Forschungsförderungsschwerpunkte zielen ausserdem auf eine immer weitere Reduktion belastender Tierversuche ab (Waltersperger, 2019).

Genome Editing und damit zusammenhängende Prozesse rufen bei den Tieren einerseits ungewollte Totgeburten und schwere Schäden hervor – beispielsweise kamen in einem Versuch des Klonens von Affen auf 16 Schwangerschaften fünf Lebendgeburten (Zhen Liu et al., 2019) –, andererseits erwünschte, weil zu erforschende Erkrankungen, die potenziell mit Tierleid zusammenhängen (etwa Muskeldystrophie oder Diabetes). Darüber hinaus ist die «Vermenschlichung» von Versuchstieren durch Genome Editing-Verfahren mit der Frage verbunden, ab welchem Grad der Ähnlichkeit mit dem Menschen Forschung an Tieren ethisch nicht mehr zu rechtfertigen ist, etwa wenn kognitive Fähigkeiten immer weiter denen des Menschen angenähert werden (Neuhaus, 2018).

In der Schweiz ist die Anzahl von Tieren für Tierversuche in den letzten 35 Jahren tendenziell gesunken, wenngleich sie zeitweise niedriger war als heute (etwa in den Jahren 1998–2001 und 2012–2015). 2017 wurden 614 581 Versuchstiere in der Schweiz verwendet, davon u. a. 395 501 Mäuse, 67 387 Ratten, 59 680 Vögel, 59 551 Fische, 9677 Rinder, 5240 Schweine und 181 Primaten (Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, 2018b). In den letzten zehn Jahren kam es dabei zu einer Zunahme von Tierversuchen mit gentechnisch veränderten Mäusen sowie einer Zunahme von Tierversuchen, bei denen eine mittelschwere (Schweregrad 2) oder schwere Belastung der Tiere (Schweregrad 3) vorliegt (bei einer Schweregrad-Skala von 0 bis 3). Die Zunahme von Versuchen mit höherer Belastungsstufe wird mit der gezielten gentechnischen Erzeugung von Tiermodellen für biomedizinische Forschung in Verbindung gebracht (Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, 2018c).

Es ist ungewiss, wie sich die Anzahl und die Qualität von Tierversuchen durch Genome Editing langfristig verändern wird. Einerseits könnten bestimmte Lebewesen eher und vermehrt als Versuchstiere eingesetzt werden (z. B. nicht menschliche Primaten), was von Organisationen, die sich gegen Tierversuche einsetzen, kritisiert wird (Cruelty Free International, 2018). Forschende, die mit Genome Editing arbeiten, sehen wiederum die Chance, die Anzahl von Versuchstieren mit erhöhter Effizienz des Genome Editings zu senken, weil die Züchtung bestimmter Merkmale in weniger Generationen als zuvor ermöglicht wird (Bock, 2019). Ausserdem wird der menschliche Nutzen der Forschung an Versuchstieren identifiziert und mit dem grösseren «Verbrauch» an Tieren in der Landwirtschaft relativiert.

Die Einverleibung von Tieren und tierischen Stoffen zur Ernährung ist Normalität der Mehrheit der Menschen³⁴ und auch im medizinischen Bereich werden Substanzen tierischen Ursprungs für die Behandlung von Erkrankungen verwendet. Die Xenotransplantation überschreitet die Grenze zwischen Tier und Mensch insofern radikaler, als dass Zellen, Gewebe oder ganze Organe dauerhaft in den Körper eingebracht und mit diesem verbunden werden. Dies kann mitunter Ekel und soziale Ablehnung hervorrufen (Cook, 2013), darüber hinaus stellen sich Fragen nach der Würde und der Identität des Menschen. Die menschliche Würde wird von Xenotransplantation einerseits nicht betroffen gesehen, solange die organempfangende Person der Xenotransplantation selbst zugestimmt hat und nicht blosses Objekt eines medizinischen Versuchs wird (Beckmann et al., 2000, S. 245–246). Andererseits werden aber negative Aus-

³⁴ Wobei es gesellschaftliche, kulturelle und religiös bedingte Grenzen gibt. Der Verzehr von Schweinefleisch ist beispielsweise im Judentum und Islam verboten.

wirkungen aufgrund veränderter Eigen- und Fremdwahrnehmung infolge einer Xenotransplantation befürchtet. Inwiefern solche auftreten, ist mangels empirischer Einsichten ungewiss (Cook, 2013; Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich, 2000).

Auch unerwünschte Nebeneffekte und soziale Folgen von Xenotransplantation sind denkbar: Falls Xenotransplantation nur zur Überbrückung der Zeit bis zu einer Allotransplantation genutzt würde oder die Xenografts weniger lang funktionstüchtig wären als Allografts, dann könnte dies zu längeren Wartelisten für menschliche Organe führen (Cook, 2013). Fragen der Monopolisierung von Xenotransplantation durch profitorientierte Unternehmen und die Möglichkeit auf Gewinne sind ausserdem zu diskutieren (Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich, 2000). Derartige Fragen betreffen jedoch nicht ausschliesslich Xenotransplantation, sondern verschiedene gesellschaftliche und wirtschaftliche Bereiche. Die Frage nach den Kosten und wie diese durch Gesundheits- und Versicherungssysteme zu tragen sind, ist ebenfalls offen.

3.4. Genome Editing und Xenotransplantation

Seit einigen Jahren thematisieren Fachpublikationen und Medienberichte die mögliche Realisierung von Xenotransplantation in naher Zukunft. Sie stellen vor allem den in den letzten Jahren gemachten Fortschritt bei der genetischen Modifikation der Schweine als Wendepunkt dar: Während Xenotransplantation in der Vergangenheit immer wieder von Rückschlägen und Stagnation geprägt gewesen sei, würden neue Genome Editing-Verfahren nun die Überwindung der immunologischen Hürden und die Minimierung des Infektionsrisikos ermöglichen. Dementsprechend schreiben die in diesem Gebiet forschenden Personen von einer «Wiederauferstehung der Xenotransplantation»³⁵ (Cowan & Tector, 2017), einer «neuen Ära»³⁶ (Meier et al., 2017, S. 9) und einer «verheissungsvollen Zukunft»³⁷ (Ekser, Li & Cooper, 2017, S. 519) der Xenotransplantation. Xenotransplantation soll innerhalb eines Jahrzehnts zur «klinischen Realität»³⁸ werden (Meier et al., 2017, S. 9–10). Die Genehmigung und der Start erster klinischer Versuche am Menschen wurden von manchen für 2018 vorhergesagt (Pullen, 2017). Wissenschaftsjournalistinnen und -journalisten geben diese Erwartung wieder, es wird das «Comeback» (Perkel, 2016) der Xenotransplantation beschrieben, wenngleich potenziell überhöhte Erwartungen ebenso kritisch angemerkt werden (Waltz, 2017b). Auch in Schweizer Medien wird die nahe Überwindung von Abstossungsreaktionen und die Bannung des Risikos der PERVs vermittelt, gleichzeitig werden aber offene Punkte und ethische Bedenken thematisiert (Charisius, 2017; Niederer, 2017). Mit Stand Januar 2019 lassen sich keine Berichte über klinische Versuche der Xenotransplantation ganzer Organe genetisch veränderter Tiere in den Menschen finden.

³⁵ Im Original: «The Resurgence of Xenotransplantation».

³⁶ Im Original: «The field of xenotransplantation is entering a new era [...]».

³⁷ Im Original: «The future of xenotransplantation is vibrant».

³⁸ Im Original: «We expect that in the next decade, xenotransplantation will not anymore be «the future of transplantation» but a successful clinical reality.»

Die Entwicklung und Anwendung von Genome Editing-Technologien verändert die potenziellen Anwendungsfelder der Xenotransplantation nicht grundsätzlich. Die Forschungs- und Entwicklungsbemühungen zielen weiterhin auf die erfolgreiche Umsetzung von Xenotransplantation zur Verfügbarmachung von ausreichend Spenderorganen, -geweben oder -zellen ab. Das zentrale Argument für die Weiterentwicklung und zukünftige Anwendung von Xenotransplantation bleibt der Organmangel (et al. Cowan & Tector, 2017; Denner, 2017b; Ekser et al., 2017; Zhengzhao Liu et al., 2017; Puga Yung, Rieben, Bühler, Schuurman & Seebach, 2017). Die genetische Modifikation der Schweine als Organquellen wird dabei zum wichtigsten Element in der Ermöglichung von Xenotransplantation (Cooper, Ekser et al., 2016).

Inwiefern die hohe Erwartungshaltung gerechtfertigt ist, kann letztendlich nur die Zeit weisen. Jedoch wurden bereits in der Vergangenheit ähnliche, nah bevorstehende Durchbrüche in Bezug auf Xenotransplantation verkündet. Diese realisierten sich bisher jedoch nicht in dem angekündigten Ausmass (Brown & Michael, 2003).

3.4.1 Verringerung oder Verhinderung von Abstossungsreaktionen

In der Fachliteratur wird die genetische Modifikation der Tiere als Organquellen als wichtigste Strategie gegen Abstossungsreaktionen genannt (weitere Strategien siehe Infobox 10). Bereits Mitte der 1990er-Jahre wurde die Ausschaltung (Knock-out) des Gens (α 1,3GT beziehungsweise GGTA1), welches für die Produktion des Gal α (1,3)-Gal-Epitops verantwortlich ist, als zentrale Lösung für das Problem der Abstossung identifiziert (Cozzi & White, 1995). Derart modifizierte Schweine (GTKO-Schweine) produzieren das entsprechende Antigen nicht mehr, wodurch bei einer Xenotransplantation die hyperakute vaskuläre Abstossungsreaktion ausbleibt oder abgeschwächt wird. Alternativ kann die Produktion von Gal α (1,3)-Gal durch die transgene Einbringung von α 1,2-Fucosyl-Transferase verhindert werden. Darüber hinaus wird versucht, die Komplementaktivierung durch genetische Veränderungen zu unterdrücken (Beckmann et al., 2000, S. 158–159; Cooper et al., 2015; Hryhorowicz et al., 2017).

Bereits vor der Entwicklung von neueren Genome Editing-Methoden wie ZFN, TALEN oder CRISPR wurden Tiere mittels unterschiedlicher biotechnologischer Ansätze genetisch so verändert,³⁹ dass sie die entsprechenden Antigene nicht mehr produzierten (Klymiuk, Aigner, Brem & Wolf, 2010). Anfang der 2000er-Jahre wurden mittels somatischen Zellkerntransfers und homologer Rekombination Schweine produziert, bei denen ein Allel des α 1,3GT Gens ausgeschaltet ist (Y. Dai et al., 2002; Lai et al., 2002). Beim somatischen Zellkerntransfer werden somatische Zellen in eine entkernte und noch unbefruchtete Eizelle eingebracht und einer spezifischen Behandlung unterzogen, welche die Entwicklung eines Embryos initiiert. Damit wird ein Klon des Lebewesens hergestellt, dem die somatische Zelle zuvor entnommen wurde.⁴⁰ Später wurden durch somatischen Zellkerntransfer und gezielte Selektion von Zellen mit entsprechenden Punktmutationen Schweine hergestellt, deren α 1,3GT Gen insgesamt (beide Allele) ausgeschaltet ist (Phelps et al., 2003). Ebenfalls realisiert wurde die weitere Vermehrung und Züchtung von so produzierten GTKO-Schweinen (Nottle et al., 2007).

³⁹ Durch systematische Züchtung wurden bereits davor mehr oder weniger zielgerichtet bestimmte Merkmale von Tieren selektiert und verstärkt, basierend auf natürlichen genetischen Variationen.

⁴⁰ Das Kloneschaf Dolly ist das Ergebnis dieser Vorgehensweise (K. H. Campbell, McWhir, Ritchie & Wilmut, 1996).

Infobox 10: Weitere Strategien gegen Abstossungsreaktionen

Immunsuppressiva sind bei Xenotransplantation wegen der grösseren Inkompatibilität der Organismen weniger wirksam als bei Allotransplantation, eine höhere Dosierung würde jedoch mitunter mit Vergiftung und Tod der betroffenen Person einhergehen. Ausserdem setzt die Immunsuppression zu spät an, die hyperakute und akute vaskuläre Abstossung können aufgrund ihrer Wirkmechanismen mit diesen nicht verhindert werden (Beckmann et al., 2000, S. 166; Hammer, 2002).

Mittels verschiedener Methoden wird versucht, eine Reduktion der Antikörper im Organismus zu erreichen. Sie erbringen jedoch nur eine temporäre Reduktion des Antikörperspiegels und sind keine dauerhafte Lösung gegen die Abstossung (Cooper et al., 2015; Grimm, 2003).

Der Thymus ist massgeblich an der Entwicklung von T-Zellen im Körper beteiligt. Durch die gleichzeitige Xenotransplantation des Thymus mit dem eigentlichen Xenograft soll eine Toleranzinduktion herbeigeführt werden. In Tierversuchen hat sich die Abstossung von Xenografts durch diese Strategie verzögern lassen (Yamada, Sykes & Sachs, 2017). In einigen Fällen zeigten sich jedoch Autoimmunreaktionen als Folgen der Thymustransplantation, die bis zum Tod der Versuchstiere führten (Xia, Goebels, Rutgeerts, Vandeputte & Waer, 2001; Yan et al., 2003). Dies konnte durch die Kombination der transplantierten Thymuszellen mit anderen Zellen verhindert werden (Fudaba et al., 2008). Auch mit der Ko-Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen wird experimentiert⁴¹ (Sachs, Kawai & Sykes, 2014; Yamada, Sykes et al., 2017).

Bei der Verkapselung werden Zellen in eine künstliche Membran eingeschlossen und damit vom empfangenden Organismus physisch isoliert. Stoffe, die eine Immunreaktion und Abstossung hervorrufen könnten, sollen abgehalten werden, während erwünschte Stoffe – z. B. Insulin oder Sauerstoff – passieren können. Probleme dieses Ansatzes sind die Biokompatibilität des Materials, mangelnde Sauerstoffversorgung des Transplants, verlangsamte Abgabe von erwünschten Stoffen oder die Durchlässigkeit für andere Moleküle der Immunantwort. Die Herstellung eines Materials mit dafür optimalen Eigenschaften wird angestrebt (H. K. Yang & Yoon, 2015). Die Methode wurde mit porzinen Inselzellen zur Behandlung von Typ-1-Diabetes bereits erfolgreich getestet, wobei der therapeutische Effekt zwar nicht dauerhaft anhielt, aber auch keine Nebenwirkungen beobachtet wurden (Elliott et al., 2007).

An immunprivilegierten Orten (Gehirn, Augenkammer, Hoden) ist die Erkennung von Fremdkörpern gehemmt, weshalb Immunantworten auf Xenografts verzögert oder schwächer ausfallen. Bestimmte Zellen vermindern ausserdem Immunreaktionen; indem sie gemeinsam transplantiert werden, können sie Zell-Xenografts vor Immunreaktionen schützen (Mital, Kaur & Dufour, 2010; Wright, Dziuk, Mital, Kaur & Dufour, 2016).

Der somatische Zellkerntransfer und die Veränderungen, basierend auf dem Prinzip der homologen Rekombination, erlaubten präzisere, schnellere und effizientere Veränderungen des Genoms von Tieren als Vorgängertechnologien. Der somatische Zellkerntransfer wird bereits als «Durchbruch» bezeichnet (E. Wolf et al., 2018, S. 67). Vor dem Hintergrund neuer Genome Editing-Verfahren wird aber auch dieser als immer noch sehr langsam und wenig effizient beurteilt (Niemann & Petersen, 2016; Ryu, Prather & Lee, 2018). Noch 2011 identifiziert ein Überblicksartikel den Mangel an Zeit und Ressourcen als zentral limitierenden Faktor für die genetische Modifikation von Schweinen und verschiedene technische Hürden für die gleichzeitige multiple Veränderung von Genen (Gock, Nottle, Lew, d'Apice & Cowan, 2011). Nach der Ent-

⁴¹ Diese Toleranzinduktion kann auch bei Allotransplantation beobachtet werden, bei denen von derselben Spenderin beziehungsweise demselben Spender zunächst Knochenmark und später eine Niere in dieselbe empfangende Person transplantiert wird. Ausserdem ist bei genauer biologischer Passung (Zwillinge) eine medikamentöse Immunsuppression nicht notwendig.

wicklung neuer Genome Editing-Verfahren wurden diese dementsprechend rasch mit dem Ziel der genetischen Modifikation von potenziellen Tieren als Organquellen eingesetzt. In Bezug auf die Überwindung von Abstossungsreaktionen hat Genome Editing die damit verbundene Strategie nicht grundlegend verändert. Was sich verändert hat, ist die Einfachheit, Präzision und Geschwindigkeit des Vorgehens: «Nuklease-basiertes Genome Editing hat es ermöglicht, homozygote Knock-out-Schweine in einem einzigen Schritt zu erschaffen (4 Monate); und eben nicht die Erschaffung von heterozygoten Knock-out-Schweinen gefolgt durch die Zucht zu Homozygotie abzuwarten, einem 36-monatigen Prozess» (P. Li et al., 2015a, S. 21, eigene Übersetzung⁴²).

In den letzten Jahren wurde mit unterschiedlichen Genome Editing-Verfahren eine ganze Reihe von genetisch veränderten Schweinen geschaffen. Über die Ausschaltung von $\alpha 1,3$ GT hinaus wurden Modifikationen vorgenommen, die darauf abzielen,

- die Produktion von Gal- und anderen Antigenen zu verhindern,
- die Komplementaktivierung im menschlichen Körper abzuschwächen oder zu unterdrücken,
- die zelluläre Immunantwort zu unterdrücken,
- die Blutgerinnung günstig zu erhalten und Thrombosebildung zu vermeiden,
- Entzündungen zu verhindern
- oder PERVs im Erbgut der Tiere auszuschalten (Meier et al., 2017).

Das Ausschalten des $\alpha 1,3$ GT Gens und die so abgeschwächte oder vermiedene hyperakute Abstossungsreaktion unterstrich in Tierversuchen die Bedeutung von anderen Antigenen oder physiologischen Inkompatibilitäten, die zur Zerstörung des Xenografts führen können (Niemann & Petersen, 2016). Mit dem Überwinden einer Hürde kamen damit weitere Hürden zum Vorschein. Die gentechnisch hergestellten GTKO-Schweine stellen einen «Grundstock für weitere genetische Veränderungen» (Reichart et al., 2018, S. 37) dar (siehe auch Fischer et al., 2016; Nottle et al., 2017). Es besteht die Annahme, dass mehrfache genetische Veränderungen notwendig sind und sich positiv auf die Überlebensdauer des Xenografts auswirken (D. G. Harris et al., 2015; E. Wolf et al., 2018).

Infobox 11: Xenotransplantationsforschung in der Schweiz

Interviewte Experten schätzen die Schweizer Xenotransplantationsforschung in Bezug auf Grundlagenforschung als positiv ein. Klinische Versuche von Xenotransplantation werden aber mangels gesellschaftlicher und politischer Akzeptanz als unrealistisch gesehen. In der Schweiz gibt es unterschiedliche Forschungstätigkeiten zu Xenotransplantation (ergänzte Liste basierend auf Puga Yung et al., 2017):

- An der Universität Genf beschäftigt sich die Forschungsgruppe *Cell Cultures and Transplantation* (Prof. Dr. Leo Bühler) u. a. mit der Transplantation von Leberzellen (Université de Genève – Department of Surgery, o. J.). Ausserdem untersucht das *Laboratory of Translational Immunology* (Prof. Dr. Jörg Seebach) die Interaktion zwischen menschlichen Blutzellen und den Endothelzellen von Schweinen (Université de Genève – Department of Internal Medicine Specialties, o. J.).

⁴² «Nuclease-based genome editing made it possible to create homozygous knockout pigs in a single step (4 months) rather than relying on the creation of heterozygous knockout pigs followed by breeding to homozygosity, a 36-month process.»

- An der École Polytechnique Fédérale de Lausanne forscht die *Group for Functionalized Biomaterials* unter Leitung von Prof. Dr. Gerber an Materialien zur Einkapselung von Zellen (Ecole polytechnique fédérale de Lausanne, o. J.).
- An der Universität Bern wird im *Cluster for Cardiovascular Research* unter Leitung von Prof. Dr. Rieben an der Rolle von Antikörpern und Komplement und daran beteiligten regulierenden Stoffen und Mechanismen geforscht (Universität Bern, 2015).
- Die Gruppe von Prof. Dr. Müller erforscht am Universitätsspital Zürich in der Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene u. a. Infektionen bei Allo- und Xenotransplantation (UniversitätsSpital Zürich, o. J.)

Der Pharmakonzern Novartis arbeitete in den 1990er-Jahren an der Umsetzung von Xenotransplantation, beendete diesen Forschungs- und Entwicklungsfokus jedoch Ende 2000, mutmasslich aufgrund mangelnder Fortschritte und des Risikos von Xenozoonose. Die Forschung wurde dann in einem Tochterunternehmen (Immerge BioTherapeutics) bis Ende 2004 weitergeführt.

Genome Editing mit ZFN

2011 wurde ZFN erstmals zur genetischen Veränderung von Schweinen für Xenotransplantation genutzt. Ein Forschungsteam produzierte mit ZFN und somatischem Zellkerntransfer GTKO-Schweine, bei denen $\alpha 1,3GT$ auf beiden Allelen ausgeschaltet war. Zunächst wurden somatische Zellen mittels ZFN verändert und dann durch somatischen Zellkerntransfer in Eizellen eingebracht und Klone erzeugt. Letzten Endes konnten neun Schweine geboren werden, die alle über die erwünschte genetische Veränderung verfügten. Die Forscherinnen und Forscher berichten von keinen Off-Target-Effekten.⁴³ Ein Prozent der behandelten Zellen wies eine komplette Ausschaltung des entsprechenden Gens auf, was einer etwa 10 000-fach höheren Effizienz als in Versuchen mittels homologer Rekombination entspricht (Hauschild et al., 2011). 2013 erschuf ein Forschungsteam in einem mehrstufigen Prozess Double-Knock-out-Schweine, bei denen zwei unterschiedliche Gene ausgeschaltet wurden, $\alpha 1,3GT$ und CMAH, welches für die Produktion eines weiteren Antigens (Neu5Gc) verantwortlich ist. Zunächst wurden nacheinander diese Gene in Zellkulturen mittels ZFN ausgeschaltet. Diese Zellkulturen dienten als Basis für Föten, aus deren Zellen mittels somatischer Zellkerntransfers Schweine hergestellt wurden. Insgesamt vier lebende und sich normal entwickelnde Ferkel wurden geboren (Lutz et al., 2013). Der Versuch wird als wichtiger Entwicklungsschritt gewertet, da er zeigte, dass eine mehrfache genetische Veränderung von Schweinen möglich ist (Butler, Ladowski, Martens, Tector & Tector, 2015).

Die einfachere Editierung mit TALEN

2012 erzeugte ein Forschungsteam erstmals mit TALEN Knock-outs in Schweinen (Carlson et al., 2012). Mit der Kombination aus TALEN und somatischem Zellkerntransfer konnten nicht nur GTKO-Minis Schweine hergestellt werden (Cheng et al., 2016; Xin et al., 2013), sondern ebensolche mit zusätzlich eingebauten Genen, die komplementregulierende Proteine exprimieren (J.-T. Kang et al., 2016). 2017 informierte eine südkoreanische Forschungsgruppe über die erfolgreiche Herstellung von Schweinen mittels TALEN und somatischem Zellkerntransfer, die

⁴³ Es wurden die zehn Stellen der DNA analysiert, an denen Off-Target-Effekte auftreten könnten. Die Forschenden kommen zu dem Schluss, dass Off-Target-Effekte an anderen, nicht überprüften Stellen unwahrscheinlich sind, da die Schweine sich physiologisch unauffällig entwickelten (Hauschild u. a., 2011, S. 12015).

bereits vier genetische Veränderungen aufwiesen. Neben $\alpha 1,3$ GT wurde CMAH ausgeschaltet sowie zwei Transgene wurden eingeführt, die entzündungshemmende Stoffe exprimieren oder dem Zelltod entgegenwirken (HO1, shTNFRI-Fc). Zellen von bereits genetisch modifizierten Schweinen wurden dabei mittels TALEN weiter genetisch verändert (G. A. Kim et al., 2017). Mit TALEN wurden erstmals Schweine ohne somatischen Zellkerntransfer modifiziert, sondern in einem spezifischen Entwicklungsstadium direkt mittels Genome Editing genetisch verändert. Da der somatische Zellkerntransfer zu Entwicklungsstörungen der Schweine führen kann, ist dies von Vorteil. Studien berichten alle von der einfacheren und effektiveren Anwendung von TALEN im Vergleich zum ZFN (Ryu et al., 2018).

Schnellere multiple Veränderungen mit CRISPR

2014 wurde erstmals beschrieben, wie mittels CRISPR/Cas9 eine direkte genetische Veränderung der Zygote vorgenommen werden kann (Hai, Teng, Guo, Li & Zhou, 2014), was später durch andere Studien bestätigt wurde (Petersen et al., 2016). Nichtsdestotrotz wurde CRISPR auch in Kombination mit somatischem Zellkerntransfer genutzt.

Die mittels ZFN hervorgerufene gleichzeitige Ausschaltung von $\alpha 1,3$ GT und CMAH sowie zusätzlich des iGb3S Gens wurde ebenfalls mittels CRISPR durchgeführt. Zwischen den verschiedenen Genome Editing-Verfahren zeigten sich signifikante Unterschiede. Bis zur Geburt eines genetisch veränderten Ferkels dauert es mit ZFN rund 210 Tage, mittels CRISPR/Cas9 nur rund 135 Tage. Ausserdem sind die Elemente für den Einsatz von CRISPR/Cas9 einfacher herzustellen und anzuwenden (P. Li et al., 2015a). Neben Cas9 können ebenso andere Nukleasen wie FokI-dCas9 erfolgreich und effizient zur Einbringung grosser Transgene in das Schweinengenom angewendet werden (Nottle et al., 2017). Durch die Kombination verschiedener Genome Editing-Verfahren (CRISPR/Cas9 und ZFN), sequenziellem Einbringen von Transgenen und seriellen somatischen Zellkerntransfer wurden mittlerweile Schweine mit bis zu sieben Modifikationen erzeugt. Bei diesen sind $\alpha 1,3$ GT und CMAH ausgeschaltet, menschliche komplementregulierende Proteine (CD46, CD55, CD59) sowie Genkassetten für die menschlichen Gene A20 und HO1 eingebracht, die entzündungshemmend sind und dem Zelltod entgegenwirken. Manche Gene (HO1) finden sich dabei jedoch nur in bestimmten Zellen (Herz, Haut, Muskeln), nicht jedoch in anderen (Lunge). Trotz dieser bereits umfassenden Modifikationen wird angenommen, dass weitere genetische Veränderungen für die vollständige Überwindung von Abstossungsreaktionen notwendig sind (Fischer et al., 2016).⁴⁴

Über die Verhinderung von Abstossungsreaktionen hinaus wird Genome Editing dazu eingesetzt, Xenografts an den menschlichen Organismus anzupassen. Inselzellen von Schweinen werden etwa derart verändert, dass die Insulinproduktion der des Menschen stärker gleicht (Mourad & Gianello, 2017) oder das produzierte Insulin selbst nicht von Abstossungsreaktionen zerstört oder dessen Wirkung gemindert wird (Y. Yang et al., 2016).

⁴⁴ Es gibt noch eine ganze Reihe weiterer mit CRISPR veränderte Schweine, auf die hier nicht gesondert eingegangen werden kann (u. a. Joanna u. a., 2018; W. Zhang u. a., 2017).

3.4.2 Verlängerte Überlebensdauer (auch) durch Genome Editing

In Tier- und Laborversuchen zeigen sich je nach Typ des Xenografts und genetischer Modifikation unterschiedliche Ergebnisse, wobei mit Organen aus genetisch veränderten Tiere zumeist längere Überlebenszeiten erreicht werden (Meier et al., 2017). Die genetische Modifikation hat dabei zwar einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit, aber nichtsdestotrotz sind Immunsuppression und Ko-Stimulierungs-Blockade-Mittel notwendig und haben positive Auswirkungen auf das Ergebnis (Samy, Butler, Li, Cooper & Ekser, 2017).

Unter allen xenotransplantierten Organen haben heterotop transplantierte Herzen⁴⁵ die bislang längsten Überlebenszeiten erreicht. Herzen von mehrfach genetisch modifizierten Schweinen haben in Pavianen in Einzelfällen bis zu 945 Tage und im Median 298 Tage überdauert; dies wurde auch mit dem Einsatz verschiedener Immunsuppressiva, entzündungshemmender und gerinnungsfördernder Mittel und Antibiotika erreicht (Mohiuddin et al., 2016). Gerade die Immunsuppression dieses Versuchs – insbesondere Mittel zur Ko-Stimulations-Blockade – wird als «Meilenstein», der zum «erneuten Boom der Xenotransplantation» beigetragen hat, beschrieben (Reichart et al., 2018, S. 38). Auch an heterotoper Herztransplantation, bei der das Herz-Xenograft eine das eigene Herz unterstützende Pumpleistung erbringt, wird geforscht; Versuche dieser Art hatten jedoch kürzere Überlebenszeiten, was auf eine mangelhafte Immunsuppression zurückgeführt wird (Abicht et al., 2015).

Die orthotope Transplantation von Herz-Xenografts – dabei ersetzt das Xenograft das eigene Herz und dessen Funktion – hat in Tierversuchen mit nicht menschlichen Primaten lange Zeit Überlebensdauern von bis zu 57 Tagen erreicht, wobei das Versagen des Transplants auf allgemeine postoperative Komplikationen zurückgeführt wird und nicht auf hyperakute oder akute Abstossung (Byrne & McGregor, 2012; McGregor & Byrne, 2017; Mohiuddin, Reichart, Byrne & McGregor, 2015). Weitere Verbesserungen des Transplantationsprozesses – etwa hinsichtlich der Kühlung und Durchblutung des Xenografts – und der Anpassung der medikamentösen Behandlung nach der Transplantation erbrachten in Versuchen mit mehrfach genetisch veränderten Schweinen als Organquellen und Paviane als organempfangende Tiere eine Überlebensrate von 90 bis zu 195 Tagen (Längin et al., 2018).

Bei Nieren konnte durch die Herstellung und Nutzung genetisch veränderter Schweine sowie Immunsuppression und Gabe entzündungshemmender Medikamente das Überleben der Xenografts in Pavianen in Einzelfällen auf über 300 Tage gesteigert werden⁴⁶ (Cooper, Iwase et al., 2018; Iwase et al., 2017). Proteinurie stellt ein potenzielles Problem bei Nieren-Xenografts dar, welches mitunter durch das Einbringen von Transgenen in die Schweine als Organquellen verhindert werden kann. Darüber hinaus wurde ein Wachstum der Niere nach ihrer Xenotransplantation beobachtet, was negative Effekte auf das Organ haben kann. Die Gründe für dieses Wachstum sind noch unklar (Shah et al., 2018; Yamada, Shah, Tanabe, Lanaspa & Johnson, 2017).

⁴⁵ Im Bauchraum eingesetzt, durchblutet und schlagend, aber ohne Pumpleistung zu erbringen.

⁴⁶ Ein Team berichtete auf einer Konferenz 2017 bereits von einer Überlebensdauer von über 400 Tagen (S. Kim u. a., 2017).

Mit der Xenotransplantation der Leber sind höhere Hürden verbunden als mit der von Herz und Niere. Zwar haben in Tierversuchen Leber-Xenografts von genetisch modifizierten Schweinen höhere Überlebensdauern als nicht modifizierte Organe gezeigt, dennoch liegen die Überlebenszeiten weit unter denen von Herz- und Nieren-Xenografts (Cooper, Dou et al., 2016). 2017 wurde in Tierversuchen mit genetisch modifizierten Schweinen als Organquellen und Pavianen als organempfangende Tiere in einem Fall eine maximale Überlebensdauer von 29 Tagen erreicht. Neben der genetischen Modifikation werden vor allem Mittel zur Ko-Stimulations-Blockade, das Einbringen menschlicher Gerinnungsfaktoren und die Auswahl von Schweinen, die nicht über das porcine Cytomegalovirus verfügen, als Faktoren für die längere Überlebensdauer identifiziert (Shah et al., 2017).

Die Lunge stellt aufgrund ihrer Struktur ein Organ dar, dessen Transplantation ebenfalls eine grössere Herausforderung ist. Die Überlebensdauer bei Lungen-Xenotransplantation lag in Tierversuchen noch vor wenigen Jahren bei einigen Minuten oder Stunden, nun bei wenigen Tagen (Laird, Burdorf & Pierson, 2016; Sahara, Watanabe, Pomposelli & Yamada, 2017). Die bislang längste Überlebensdauer eines Lungen-Xenografts wurde 2017 mit zehn Tagen unter anderem durch das Einbringen eines menschlichen Transgens (hCD47) erreicht (Watanabe et al., 2018).

Inselzellen zur Bekämpfung von Diabetes können sowohl eingekapselt (Infobox 10, S. 114) als auch frei übertragen werden. Die Xenotransplantation von Inselzellen wird als die wahrscheinlich erste klinische Anwendung der Xenotransplantation gesehen (E. Wolf et al., 2018, S. 76–78). Die Herausforderung bei xenotransplantierten Inselzellen ist eine sofortige blutvermittelte Entzündungsreaktion, welche die eingebrachten Zellen zerstört.⁴⁷ Mit Inselzellen von nicht genetisch modifizierten Schweinen in Kombination mit Immunsuppression wurden bei diabetischen nicht menschlichen Primaten bereits langfristige Erfolge erzielt: Es konnte eine Normalisierung des Blutzuckerspiegels über 1000 Tage erreicht werden; erst das Absetzen der Immunsuppressiva rief eine Abstossungsreaktion hervor (J.-S. Shin et al., 2016). Der genetischen Modifikation von Schweinen wird auch für die Xenotransplantation von Inselzellen Bedeutung zugeschrieben, nicht nur um die Abstossung oder Zerstörung der Zellen zu verhindern, sondern auch um die Insulinproduktion an die des Menschen anzupassen (Zhengzhao Liu et al., 2017; Mourad & Gianello, 2017; van der Windt et al., 2012). Daneben wurden mit der Verkapselung von Inselzellen positive Ergebnisse erreicht. In eine künstliche Bauchspeicheldrüse eingekapselte Inselzellen von Schweinen überlebten in nicht menschlichen Primaten ohne Immunsuppression und regulierten den Blutzuckerspiegel. Die externe Insulingabe konnte zwar nicht vollständig eingestellt, aber verringert werden (B. Ludwig et al., 2017).

Zur Behandlung von Parkinson wurden neuronale Zellen aus Schweinen in die entsprechenden Gehirnregionen von Erkrankten transplantiert. In einer klinischen Studie zeigte sich eine Verbesserung von rund 19 % bei der Messung von Parkinson-Symptomen und es konnte keine Übertragung von Krankheitserregern festgestellt werden (Fink et al., 2000; Schumacher et al., 2000). Ein Versuch, in dem die Wirksamkeit der Xenotransplantation von neuronalen Zellen mit

⁴⁷ Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass diese Reaktion einem anderen Wirkmechanismus als die hyperakute Abstossungsreaktion bei Organen folgt. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass auch bei Inselzellen die Abstossungsreaktion aufgrund von Antikörpern gestartet wird (Van Der Windt u. a., 2012).

einer Placebo-Operation verglichen wurde, zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. In beiden kam es zu positiven Effekten; der zugrunde liegende Wirkmechanismus ist unklar (Björklund et al., 2003). In Tierversuchen, in denen neuronale Zellen von genetisch veränderten transgenen Schweinen⁴⁸ in an Parkinson leidenden nicht menschlichen Primaten transplantiert wurden, zeigten sich positive Auswirkungen auf die motorische Aktivität der Tiere über sechs Monate hinweg. Die genetische Veränderung alleine war jedoch unzureichend, um eine Abstossung zu verhindern; nur durch zusätzliche Immunsuppression konnte das Xenograft überleben (Badin et al., 2016).

Haut-Xenografts könnten zur Behandlung bei Brandwunden oder anderen Schädigungen der Haut eingesetzt werden. Haut-Xenografts von genetisch veränderten, transgenen Schweinen überlebten bis zu 53 Tage in nicht menschlichen Primaten (Tena et al., 2017). Auch weitere Studien zeigten, dass die genetische Modifikation die Überlebensdauer erhöht. Untersuchungen erbrachten, dass sich das Aufbringen eines Haut-Xenografts nicht negativ auf folgende Allografts auswirkt. So könnte die Xenotransplantation auch übergangsweise angewendet werden (Yamamoto, Iwase, King, Hara & Cooper, 2018).

3.4.3 Inaktivierung von Retroviren durch Genome Editing

Das Ausschalten von PERVs im Genom der Schweine als Organquellen ist ein weiteres Anwendungsgebiet von Genome Editing-Verfahren. Das Risiko der PERVs-Übertragung ist durch andere Strategien nicht vollends auszuschliessen (siehe Infobox 12), wenngleich nicht geklärt ist, ob PERVs überhaupt durch Xenotransplantation auf den Menschen übertragen und dem Menschen dadurch gefährlich werden können (siehe Abschnitt 3.2.2).

Infobox 12: Weitere Strategien gegen die Übertragung von Krankheitserregern

Eine Verhinderung der Übertragung von Krankheitserregern im Zuge der Xenotransplantation ist durch spezifisch pathogenfreie Haltungsbedingungen (SPF), Screenings, Impfungen, Medikamentengabe und gezielte Auswahl der Tiere als Organquellen sicherzustellen (Denner, 2008). SPF beinhaltet unter anderem den baulichen Abschluss des Haltungsbereiches von der Umwelt, Überdrucklüftung und Luftfilter, Zugangsregelungen und Sterilisationsschleusen, Gesundheitsüberprüfungen der Tiere etc. (Beckmann et al., 2000, S. 131–135).

Das Screening der Person, die ein Xenograft empfangen hat, ist nichtsdestotrotz notwendig, wobei verschiedene Diagnoseverfahren angewendet werden müssen, um die ganze Bandbreite an Infektionsmöglichkeiten abzudecken (Denner, 2011). Diese Personen müssten sich regelmässigen und womöglich lebenslangen Gesundheitsuntersuchungen unterziehen. Darüber hinaus müssten auch nahestehende Personen und Sexualkontakte des Organempfängers oder der -empfängerin und ebenso Gesundheitsdienstleisterinnen und -leister überprüft werden, um die potenzielle Verbreitung von Krankheitserregern zu erkennen (Fishman, Scobie & Takeuchi, 2012).

Erste Versuche, PERVs mittels Genome Editing auszuschalten, griffen auf ZFN zurück; diese scheiterten jedoch, es bildete sich starke Zytotoxizität in den behandelten Zellen heraus, die Zellen zerstörte (Semaan, Ivanusic & Denner, 2015). 2015 berichtete jedoch eine Forschungsgruppe von der Ausschaltung aller PERVs in Zellkulturen von Nierenzellen. Mittels CRISPR/

⁴⁸ Das CTLA4-Immunoglobulin, das in das Schweinegenom eingebracht wurde, moduliert die T-Zellen-Aktivität.

Cas9 wurden simultan 62 zuvor identifizierte Stellen des Genoms von Schweinen verändert, die in Zusammenhang mit PERVs stehen. Die darauffolgende Ko-Kultivierung von menschlichen Zellen entweder mit PERVs-tragenden oder mit genetisch veränderten PERVs-freien Schweinezellen zeigte, dass die Übertragung von PERVs durch die genetische Veränderung der Schweinezellen um das bis zu 1000-Fache reduziert wurde (L. Yang et al., 2015). 2017 beobachtete ein Forschungsteam die Übertragung von PERVs von infizierten menschlichen Zellen zu bislang nicht infizierten menschlichen Zellen im Labor, womit sie die Wichtigkeit einer Inaktivierung der PERVs unterstrichen (D. Niu et al., 2017). Dieses Team erschuf durch CRISPR/Cas9 und somatischem Zellkerntransfer gesunde und lebensfähige Schweine, in deren Genom PERVs vollständig deaktiviert sind (D. Niu et al., 2017). Vor dem Hintergrund dieses Ergebnisses wird das Risiko einer PERVs-Infektion von manchen als praktisch nicht mehr vorhanden identifiziert (Denner, 2017c).

Diese Vorkehrungen mittels Genome Editing betreffen jedoch nur bereits bekannte Krankheitserreger. Die Übertragung bislang unbekannter Pathogene kann damit nicht ausgeschlossen werden. Das historische Beispiel der Übertragung von HIV durch Allografts, bevor Diagnosemethoden das zuvor unbekannte Virus in den gespendeten Organen erfassen konnten (Simonds, 1993), kann als Parallele gesehen werden. Grundsätzlich stellt sich die Frage, inwiefern durch die angewandten Analysemethoden immer alle relevanten Krankheitserreger identifiziert werden können (Denner, 2017c). Letztendlich bleibt das «absolute Risiko für Infektionen [...] in Ermangelung von Studien am Menschen unbekannt» (Fishman, ahead of print). Gleichzeitig besteht dieses immer auch bei Allotransplantation, bei der für umfangreiche Testungen meist keine Zeit bleibt. Würde in die Testung der Schweine als Organquellen genügend investiert werden, dann könnte die Xenotransplantation in Bezug auf die Übertragung von Krankheitserregern sicherer als die Allotransplantation sein (Interview mit J. Denner).

3.4.4 Klinische Studien am Menschen?

Mit zellulärer Xenotransplantation gab es bereits klinische Versuche. Eine Studie am Menschen, bei der Inselzellen von Schweinen eingekapselt transplantiert wurden, zeigte zwar keinen dauerhaften therapeutischen Effekt, aber auch keine Nebenwirkungen oder Übertragung von PERVs (Elliott et al., 2007). Eine grösser angelegte Studie mit verkapselten porcinen Inselzellen in Neuseeland mit PERVs-freien Schweinen und 14 Patientinnen und Patienten zeigte keine Anzeichen etwaiger PERVs-Übertragungen und eine Reduktion hypoglykämischer Episoden bei einem Teil der Patientinnen und Patienten (Garkavenko et al., 2012; Wynyard, Nathu, Garkavenko, Denner & Elliott, 2014). Weitere Studien mit verkapselten porcinen Inselzellen wurden in Argentinien und Russland durchgeführt und erbrachten ähnliche, vorläufige Ergebnisse, wobei die Wirksamkeit der Massnahme inkonsistent und gering ausfiel. Unabhängigkeit von externer Insulinzufuhr konnte in keinem Fall erreicht werden (Cooper, Matsumoto et al., 2016; Pellegrini, Cantarelli, Sordi, Nano & Piemonti, 2016). Die Berichtslegung dieser Studien wird als zu wenig umfassend eingestuft, wodurch eine Beurteilung ihrer Ergebnisse erschwert wird (Zhengzhao Liu et al., 2017).

Einzelne Versuche der Xenotransplantation von Organen mit Menschen sind bereits in der Vergangenheit erfolglos durchgeführt worden (Deschamps et al., 2005). In den letzten Jahr-

zehnten konzentrierte sich die Forschung vor allem auf präklinische Tierversuche.⁴⁹ Vor dem Hintergrund der weiter verbesserten Verhinderung von Abstossungsreaktionen und der Ausschaltung von PERVs im Schweinegenom stellt sich die Frage, inwiefern und wie klinische Studien mit Organen am Menschen durchgeführt werden sollten. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat bereits 2008 Prinzipien und Empfehlungen für klinische Xenotransplantationsstudien festgehalten (World Health Organization, 2008, 2011). In Bezug auf klinische Studien identifiziert sie eine zielgerichtete Auswahl pathogenfreier Tiere, eine kontinuierliche Gesundheitsüberprüfung der Patientinnen und Patienten sowie von deren Angehörigen und engen Kontaktpersonen und eine positive Risiko-Nutzen-Analyse als Voraussetzungen. Die klinischen Studien müssen den letzten Stand der Forschung berücksichtigen und für die Archivierung von biologischen Proben der Tiere und der behandelten Menschen sorgen. Die Patientinnen und Patienten sowie Angehörige müssen umfassend informiert werden und es müssen Einwilligungen eingeholt werden. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer sollten alle anderen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft haben. Ausserdem müssen entsprechende gesetzliche, institutionelle und organisatorische Rahmenbedingungen vorhanden sein.

Die Auswahl erster Patientinnen und Patienten für klinische Studien sollte sich nicht nur an den obigen Punkten orientieren. Je nach Organ sind es ganz konkrete medizinische Voraussetzungen, die eine Xenotransplantation angemessen erscheinen lassen, etwa die Abstossung eines bestehenden Allografts, eine Allsensibilisierung oder andere Gründe, die eine Allotransplantation verhindern (Cooper, Gaston et al., 2018; Cooper, Wijkstrom et al., 2017). Das Risiko der PERVs-Übertragung, welches lange Zeit als ein zentrales Argument gegen klinische Studien identifiziert wurde, wird von Proponentinnen und Proponenten von Xenotransplantation vor dem Hintergrund der Ausschaltung von PERVs sowie empirischer Einsichten aus Tierversuchen als minimal identifiziert. Vor dem Hintergrund neuerer Erkenntnisse zu PERVs und deren Ausschaltung im Genom der Schweine wird das lebenslange Monitoring von den Patientinnen und Patienten und von deren Angehörigen von manchen Forscherinnen und Forschern ebenfalls als nicht mehr notwendig angesehen (Cooper, Pierson et al., 2017; Ekser et al., 2017; Ellis & Korbitt, 2015).

Infobox 13: Blastozysten Komplementation

Bei der Blastozysten Komplementation wird die Züchtung von menschlichen Organen in Tieren angestrebt. Zunächst werden Blastozysten des Tieres so verändert, dass sich in der embryonalen Entwicklung das entsprechende Organ nicht herausbildet. In die dadurch entstehende «Nische» werden menschliche induzierte pluripotente Stammzellen eingebracht. Die herangereiften Tiere sollen dann über ein Organ verfügen, welches genetisch dem Menschen entspricht. Wenn die induzierten pluripotenten Stammzellen von der empfangenden Person selbst stammten, könnte Immunsuppression verringert oder gänzlich unnötig werden, da das Organ nicht mehr als Fremdkörper, sondern als körpereigen erkannt wird (Oldani, Peloso, Lacotte, Meier & Toso, 2017).

2017 wurde erstmals ein chimärischer Embryo durch Einbringung menschlicher Stammzellen in eine Schweineblastozyste erzeugt, jedoch integrierte sich nur ein geringer Anteil der menschlichen Zellen tatsächlich in den Embryo. Die Embryonen in dieser Studie bildeten sich nur bis zu einem gewissen Stadium, danach wurde aufgrund der Gesetzeslage in den USA das Experiment abgebrochen (J. Wu et al., 2017). Bei Versuchen mit Mäusen und Ratten

⁴⁹ Abseits von Versuchen mit neuronalen Zellen oder Inselzellen am Menschen.

konnten chimäre Inselzellen hergestellt und in Mäusen mit Typ-1-Diabetes eingepflanzt werden: die Versuchstiere überlebten für über 370 Tage ohne langfristige Immunsuppression und mit normalisiertem Blutzuckerspiegel (Yamaguchi et al., 2017). Mäuse und Ratten sind jedoch enger verwandt als etwa Schweine und Menschen.

Insgesamt bestehen viele offene Fragen zur medizinischen Machbarkeit, zu Nebeneffekten, zur ethischen Beurteilung und sozialen Erwünschtheit dieses Ansatzes (Freedman, 2017; J. Wu & Izpisua Belmonte, 2015). Ebenso wie Xenotransplantation könnte auch diese Methode von der Anwendung von Genome Editing-Verfahren profitieren, indem der Organismus der Tiere an das menschliche Immunsystem angepasst wird (Feng et al., 2015).

In der Schweiz regelt die Xenotransplantationsverordnung (2007) die Durchführung von Xenotransplantationen. Xenotransplantation ist bei Erfüllung bestimmter Voraussetzungen erlaubt. Neben fachlichen und betrieblichen Aspekten (Art. 3) betreffen diese die Aufklärung und den Schutz von Patientinnen und Patienten (Art. 4–5) sowie die Minimierung des Risikos für eine Übertragung von Krankheitserregern (Art. 17–20) oder deren Ausbreitung (Art. 6–9, 15–16). Klinische Versuche und Behandlung durch Xenotransplantation sind bewilligungspflichtig (Art. 28), wofür das zuständige Bundesamt für Gesundheit Fachgutachten und Stellungnahmen einholt (Art. 29). Die genetische Modifikation der Tiere ist im Gentechnikgesetz (GTG) geregelt und ebenfalls unter bestimmten Bedingungen erlaubt. Zwar ist die «Würde der Kreatur» (Art. 8) zu achten, die durch Eingriffe in «artspezifische Eigenschaften, Funktionen oder Lebensweisen» beeinträchtigt werden würde, jedoch gibt es schutzwürdige Interessen, wie die «Gesundheit von Mensch und Tier» (Art. 8, Abs. 2a), gegen die solche Eingriffe abgewogen werden können. Explizit als solches Interesse genannt wird die gentechnische Veränderung von Wirbeltieren «für den Zweck der Forschung, Therapie und Diagnostik an Menschen» (Art. 9), was die gentechnische Modifikation von Schweinen als Organquellen einschliesst.⁵⁰

3.5. Alternativen zur Xenotransplantation

Xenotransplantation wird von deren Befürworterinnen und Befürwortern als Ergänzung oder Alternative zur Allotransplantation identifiziert. Die Beurteilung von Xenotransplantation und der Einsatz von Genome Editing in diesem Bereich sind deshalb vor dem Hintergrund alternativer Lösungsansätze zu diskutieren.

3.5.1 Gesellschaftliche Strategien gegen Organmangel

Die aktive Umgestaltung und Optimierung des Gesundheits- und Transplantationssystems und Massnahmen zur Beförderung der Spendenbereitschaft können die Anzahl an verfügbaren Organen erhöhen (Shanmugarajah, Villani, Madariaga, Shalhoub & Michel, 2014). Zwischen 1989 und 2018 stieg in Spanien die Anzahl an verstorbenen Organspenderinnen und -spendern von 15 auf 40 pro eine Million Einwohnerinnen und Einwohner.⁵¹ Diese Erhöhung wurde durch eine umfassende Restrukturierung des Organtransplantationssystems erreicht. Massnahmen zielen auf die verbesserte Identifikation von potenziellen Spenderinnen

⁵⁰ Siehe Kapitel 9, Abschnitt 9.1 des vorliegenden Berichtes für eine umfassendere Erörterung der rechtlichen Rahmenbedingungen.

⁵¹ 2015 lag die Anzahl an verstorbenen Organspenderinnen und -spendern in der Schweiz bei 17,4 pro eine Million Einwohnerinnen und Einwohnern.

und Spendern, die Erweiterung von Spendenkriterien und der Möglichkeit einer Organspende nach einem Tod durch Herz-Kreislauf-Stillstand⁵² ab. Auch die Widerspruchslösung ist ein Element dieses Erfolgs (Matesanz, Domínguez-Gil, Coll, Mahillo & Marazuela, 2017; Rodríguez-Arias, Wright & Paredes, 2010). Eine Erhöhung der Spenderate konnte in anderen Ländern beobachtet werden, die sich an dem spanischen Modell orientieren (Matesanz & Domínguez-Gil, 2007). Eine Vergleichsstudie kommt zu dem Schluss, dass durch die Übernahme und Anpassung verschiedener Elemente des spanischen Systems in der Schweiz eine Erhöhung der Spenderzahlen erreicht werden könnte (Manatschal, Thomann, Vatter & Rüefli, 2011).

Das Schweizer Transplantationsgesetz (2004) verankerte eine erweiterte Zustimmungslösung, bei der nur bei Zustimmung der spendenden Person vor ihrem Tod oder der nächsten Angehörigen nach dem Tod der spendenden Person eine Organspende erfolgen darf (Art. 8). Die Spenderate – die Anzahl der Spenderinnen und Spender pro einer Million Einwohnerinnen und Einwohner – betrug 2016 in der Schweiz rund 15,8 bei lebenden und 13,3 bei verstorbenen Organspenderinnen und -spendern (Bundesamt für Gesundheit BAG, 2018b). 2013 lancierte die Schweizer Politik einen vom Bundesamt für Gesundheit koordinierten Aktionsplan zur Erhöhung der Spenderzahlen. Dieser konnte zwar eine Steigerung erreichen, jedoch nicht in dem erhofften Ausmass (Bundesamt für Gesundheit BAG, 2018a). 2017 wurde eine Volksinitiative gestartet, die eine Verfassungsänderung hin zu einer Widerspruchslösung anstrebt, um die Anzahl an Spenderorganen zu erhöhen. Damit wäre eine Organentnahme bei toten Personen möglich, wenn diese zuvor nicht aktiv widersprochen haben (Nicollier, 2017).

Prävention von organschädigenden Krankheiten durch Lebensstiländerungen, Vorsorgeuntersuchungen und frühzeitiger Diagnose und Behandlung von Grunderkrankungen könnten die Notwendigkeit von Organtransplantation reduzieren. Präventionsmassnahmen sind aber nur bei lebensstilbedingten oder von kontrollierbaren Einflüssen hervorgerufenen Erkrankungen wirksam, nicht jedoch bei genetisch bedingten oder durch Infektion oder Verletzungen hervorgerufenen Schädigungen von Organen. In diesen Fällen ist das Ersetzen der zerstörten oder dysfunktionalen Organe mitunter unumgänglich (Beckmann et al., 2000, S. 37–39).

3.5.2 Biotechnologische Alternativen zur Xenotransplantation

Neben Xenotransplantation gibt es weitere, mitunter eng verzahnte Forschungs- und Entwicklungsfelder, welche die biotechnologische Herstellung von transplantationsfähigen Geweben und Organen zum Ziel haben.⁵³

An der Herstellung von Gewebe im Labor mittels Tissue Engineering wird seit Längerem geforscht. Dabei werden Zellen durch äussere Einflüsse dazu angeregt, sich entlang eines Gerüsts oder einer Struktur zu vermehren und so ein Gewebe zu bilden. Verschiedene Arten von Zellen können dafür verwendet werden, bevorzugt aber Zellen von den Betroffenen selbst.⁵⁴ Insbesondere «einfachere» Gewebe wie Haut oder Knorpel konnten bereits mit Tissue Engi-

⁵² Im Gegensatz zur Spende nach einem Hirntod.

⁵³ Bei einigen Erkrankungen wie Diabetes, Nierenversagen oder Herzinsuffizienz bestehen ausserdem erprobte Therapien (Insulingabe, Dialyse, Herzschrittmacher), die weiterentwickelt und angewendet werden.

⁵⁴ Dadurch werden Immunreaktionen vermieden.

neering hergestellt und klinisch angewendet werden (Mhanna & Hasan, 2017). Daneben wird an der Herstellung komplexer Gewebe wie Herz, Leber, Niere, Nerven, Lungen, Pankreas oder Blutgefäße gearbeitet (Hasan, 2017). Herausforderungen dieses Ansatzes sind die Auswahl und/oder Herstellung geeigneter Gerüste⁵⁵ und Zellen, die Bereitstellung einer ausreichenden Anzahl an Zellen als Grundlage, deren möglichst schnelles und genaues Wachstum sowie die Verbindung mit dem empfangenden Körper. Die erzeugten Gewebe müssen mit den Gefäßsystemen des Körpers verbunden sein, damit die Durchblutung und der Abtransport von zellulären Abfallstoffen gewährleistet sind (Mhanna & Hasan, 2017).

Infobox 14: Embryonale und induzierte pluripotente Stammzellen

Pluripotente Stammzellen besitzen die Fähigkeit, sich in unterschiedliche Zellen und Gewebe auszudifferenzieren. Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) sind zentral für die embryonale Entwicklung und es besteht die Hoffnung, dass sie zur Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen eingesetzt werden können. Forschung und Therapien mit menschlichen ES-Zellen sind jedoch umstritten: durch künstliche Befruchtung geschaffenen, überzähligen Embryonen werden Zellen entnommen und die Embryonen damit zerstört. Mittlerweile können induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) aus somatischen Zellen erzeugt werden (Takahashi et al., 2007; J. Yu et al., 2007). Zwar ähneln sich iPS- und ES-Zellen in vielen Belangen, jedoch weisen sie auch Unterschiede auf, die in Forschung und medizinischer Anwendung berücksichtigt werden müssen (Chin et al., 2009; Robinton & Daley, 2012).

Die Stammzellenforschung (Infobox 14) versucht mittels unterschiedlicher Ansätze Organe, Gewebe oder Zellen herzustellen. Stammzellen besitzen die Fähigkeit, im Labor komplexere Strukturen selbstorganisiert herauszubilden, wodurch Gewebe oder womöglich ganze Organe im Labor für therapeutische Zwecke hergestellt werden könnten. Derartige Gewebe oder auch Mini-Organe könnten insbesondere für Grundlagenforschung oder Krankheitsmodelle nützlich sein (Francipane & Lagasse, 2016; Huch, Knoblich, Lutolf & Martinez-Arias, 2017; Y. Liu, Yang, He & Gao, 2013). Eine zentrale Herausforderung ist die Anregung der Ausdifferenzierung der Stammzellen in das erwünschte Gewebe oder Organ. Dies kann durch die Bereitstellung eines Gerüsts bewerkstelligt werden; das Material muss dabei aber umfassenden Anforderungen genügen (Kenry, Lee, Loh & Lim, 2018). Während in der Stammzellenforschung grosses Potenzial gesehen wird, wird auch vor überzogenen Erwartungen gewarnt (Caulfield, Sipp, Murry, Daley & Kimmelman, 2016; Marks, Witten & Califf, 2017).

Die Erzeugung von Organen und Geweben mittels 3-D-Bioprinter wird ebenfalls vorangetrieben. Deren grösste Herausforderung ist die Ausbildung von Gefäßsystemen und Nervenverbindungen, welche die Versorgung des Gewebes im Empfängerorganismus sicherstellen. Ebenso muss das komplexe Zusammenspiel verschiedener Zelltypen innerhalb von Geweben besser verstanden werden, bevor ein solches hergestellt werden kann. Weiters sind technische Hürden hinsichtlich der verwendeten Materialien und Drucktechnik zu überwinden. Wann mit 3-D-Bioprintern hergestellte Gewebe oder Organe klinisch eingesetzt werden, ist noch weitgehend ungewiss (Aljohani, Ullah, Zhang & Yang, 2018; Bishop et al., 2017; Y. Luo, Lin & Huang, 2018; Murphy & Atala, 2014; Ozbolat, 2015).

⁵⁵ Als Gerüste können auch dezellularisierte Organe von Menschen oder Tieren verwendet werden.

Mechanische künstliche Herzen werden seit Jahrzehnten entwickelt und zur Behandlung von Herzinsuffizienzen und Herzversagen eingesetzt, derzeit vor allem zur Überbrückung bis zu einer Allotransplantation und in einzelnen Fällen als permanente Lösung (Gerosa, Gallo, Bottio & Tarzia, 2016; Minhas et al., 2017). Die unterschiedlichen Maschinen übernehmen oder unterstützen die Pumpleistung des Herzens. Die Haltbarkeit, Grösse und Energieversorgung der Maschinen, ihre Geräusch- und Hitzeentwicklung, die genaue Anpassung der Leistung und Art des Pumpvorgangs an die körperlichen Bedingungen sowie die Vermeidung von Gerinnungsstörungen sind Herausforderungen bei der Entwicklung und Einsetzung künstlicher Herzen (Cohn, Timms & Frazier, 2015; Goerlich, Frazier & Cohn, 2016). Mittlerweile werden ausserdem Versuche unternommen, mit 3-D-Druckern und neuen Materialien komplexe Herzstrukturen zu reproduzieren (Cohrs et al., 2017). Die Herstellung anderer künstlicher Organe ist weniger weit fortgeschritten; es wird etwa an künstlichen Lungen oder Luftröhren gearbeitet (Ota, 2010; D. Wang et al., 2007; Zwischenberger et al., 2001).

3.6. Diskussion: Neubewertung von Xenotransplantation?

Die genetische Modifikation von Tieren als Organquellen wurde und wird durch die Nutzung von Genome Editing-Technologien wesentlich vereinfacht und beschleunigt. Insbesondere die Anwendung von CRISPR/Cas9 ermöglichte einfachere, schnellere und umfassendere Modifikationen, das heisst die gleichzeitige Veränderung mehrerer verschiedener Gene (P. Li et al., 2015a). Da gerade die mehrfache genetische Modifikation der Tiere als Organquellen als Voraussetzung gesehen wird, besteht dementsprechend grosse Hoffnung unter den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, dass bald klinische Studien mit Organen umgesetzt werden können. Die Anwendung von Genome Editing-Verfahren ist dabei nicht alleinig für die Fortschritte von Xenotransplantation verantwortlich. Darüber hinaus spielt auch die beschriebene Verbesserung von Immunsuppressiva und komplementregulierenden Mitteln eine gewichtige Rolle.

Befürworterinnen und Befürworter der Xenotransplantation vermitteln ein positives Bild der weiteren Entwicklung. Vor dem Hintergrund verbesserter Verfahren des Genome Editings erscheint ein solcher Optimismus in einem gewissen Mass verständlich. Gleichzeitig lässt die vergangene Entwicklung keine definitiven Prognosen für die Zukunft zu; ob und wann die medizinisch-technischen Herausforderungen gemeistert werden, bleibt letztendlich ungewiss. Vor dem Hintergrund vergangener, zum Teil hoher Erwartungen, die sich nicht realisierten, erscheint Vorsicht in der Beurteilung dieser erneut optimistischen Erwartungen angebracht. In den letzten Jahren zeigte sich, dass die Überwindung einer Hürde zumeist eine weitere Hürde zum Vorschein gebracht hat. Zwar wurden einerseits Verbesserungen erzielt (etwa in Bezug auf die Abstossungsreaktionen oder die Ausschaltung von PERVs), gleichzeitig wurden immer weitere Aspekte identifiziert, die vor einem klinischen Einsatz zu bedenken sind (weitere Antigene, Physiologie etc.).

Der gegenwärtige Forschungsstand macht deutlich, dass es zwischen verschiedenen Zellen, Geweben oder Organen Unterschiede hinsichtlich ihrer Nutzung als Xenograft geben dürfte. Für manche Organe (Herz und Nieren) und Zellen (Inselzellen) ist eine erfolgreiche Xenotransplantation wahrscheinlicher als für andere (Lunge, Leber); es erscheint deswegen angezeigt, in

der Diskussion über die technische Machbarkeit und medizinische Sicherheit zwischen verschiedenen Anwendungsfällen zu unterscheiden.

Off- oder On-Target-Effekte von Genome Editing-Verfahren haben bei Xenotransplantation «nur» Auswirkungen auf die Tiere, deren Entwicklung dann gestört sein könnte. Die allermeisten Studien dazu beschreiben etwa Fehlgeburten, Totgeburten oder postnatale Todesfälle von genetisch veränderten Schweinen. Da vor einer Xenotransplantation jedoch zusätzlich die korrekt modifizierten Tiere untersucht und ausgewählt werden würden, hätten derartige Off-Target-Effekte wahrscheinlich keine gesundheitlichen Auswirkungen auf den Menschen, der das Xenograft erhält (Interview J. Denner).

Andere durch Xenotransplantation aufgeworfene Fragen sind nicht technologisch zu adressieren. Die ethische Beurteilung von Xenotransplantation würde durch die erfolgreiche medizinische Realisierung nicht vereinfacht werden. Zwar verändert sich die Abwägung von Nutzen und Risiken durch die Verringerung des Risikos für die Übertragung von Krankheitserregern oder von Abstossungsreaktionen mit dem medizinisch-technischen Fortschritt. Jedoch sind ethische Fragen und Tierrechte, die Identität von Menschen und Tieren, soziale Effekte oder die soziale Akzeptanz nicht vom Stand der Technik abhängig. Die Herstellung von gentechnisch veränderten Schweinen, deren Haltung in spezifisch pathogenfreien Umgebungen und Tötung zur Gewinnung von Organen ist je nach weltanschaulicher Position unproblematisch bis hin zu unmoralisch. Genome Editing hat diese grundlegenden sozialen und ethischen Fragen der Bewertung nicht verändert. Xenotransplantation wurde in der Vergangenheit kritisch diskutiert. Auch die Stiftung TA-SWISS beziehungsweise deren Vorgängerinstitution hat sich dem Thema sowohl im Rahmen einer Expertinnen- und Expertenstudie zu zellulärer Xenotransplantation (Hüsing et al., 2001) als auch im Rahmen eines PubliForums zur Transplantationsmedizin gewidmet (Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung, 2001). Derartige und breitere gesellschaftliche Auseinandersetzungen scheinen grundsätzlich kontinuierlich notwendig zu sein, um auf etwaige technologische Entwicklungen, aber insbesondere gesellschaftliche Wandlungserscheinungen reagieren zu können, die auch eine Veränderung in der Haltung zu den ethischen und sozialen Aspekten der Xenotransplantation umfassen können.

Darüber hinaus sind Alternativlösungen für das Problem der Knappheit von Spenderorganen, welches hier durch Xenotransplantation gelöst werden soll, relevant. Die Herstellungsmöglichkeiten von Organen im Labor durch die Nutzung von Stammzellen, mittels 3-D-Drucker oder durch Re-Zellularisierung erscheinen dabei als interessante Ansätze, mit denen weniger ethische Probleme verbunden sein dürften als mit der Xenotransplantation. Sie sind aber weitgehend in einem experimentellen Stadium. Grundsätzlich stellt sich aber die Frage, inwiefern eine technische Lösung zu einem in einem gewissen Grad sozialen Problem gesucht werden sollte oder ob es weitere Präventions- oder Lösungsmassnahmen für den Spenderorganmangel gibt. In anderen Ländern verbreitete und erprobte gesetzliche und organisatorische Strategien – etwa die Widerspruchslösung oder Verbesserung von Transplantationssystemen – könnten das Problem des Organmangels wenn schon nicht vollumfänglich, so doch in einem gewissen Rahmen adressieren und entschärfen. Gesellschaftliche Verbesserungen und Aktivitäten hinsichtlich der Prävention von Krankheiten könnten nicht nur den Bedarf an Spenderorganen reduzieren, sondern hätten womöglich positive Auswirkungen auf die Gesundheit der Bevölkerung insgesamt.

4. Somatische Gentherapie und Genome Editing

Helmut Hönigsmayer, Milena Wuketich, Alexander Lang und Erich Griessler

Kurz & knapp

- Veränderungen im Erbgut können zu Störungen des Organismus und Krankheiten führen. Somatische Gentherapie zielt auf eine grosse Palette unterschiedlicher Krankheiten, die durch derartige Veränderungen hervorgerufen werden.
- Ansätze von somatischer Gentherapie gehen bis in die 1970er-Jahre zurück. Ihr therapeutischer Einsatz beim Menschen war bislang unterschiedlich erfolgreich.
- Genome Editing-Verfahren können im Rahmen somatischer Gentherapie für die Behandlung eingesetzt werden. Sie können gezielter als Verfahren zuvor in die DNA eingreifen, um eine therapeutische Wirkung hervorzurufen.
- So vorgenommene genetische Veränderungen von somatischen Zellen werden nicht an folgende Generationen weitergegeben.
- Off- und On-Target-Effekte der Genome Editing-Systeme sowie die zielgerichtete und ausreichende Einbringung von Genome Editing-Systemen in die erwünschten Körperzellen mittels Vektoren stellen medizinische Herausforderungen dar.
- Darüber hinaus stellen sich Fragen nach der Finanzierung von somatischen Gentherapien.

Eine Reihe von Erkrankungen und Störungen des Organismus wird durch Varianten oder Veränderungen von Genen hervorgerufen oder beeinflusst. Die sogenannte somatische Gentherapie zielt auf die Linderung des Verlaufs oder die Heilung derartiger Erkrankungen ab. Dabei werden die für eine Störung oder Erkrankung verantwortlichen Gene in den betroffenen Zellen mittels gentechnischer Verfahren geändert. Durch diese «Korrektur» der Erbinformation wird eine übliche Funktion der Zellen, etwa in Bezug auf die Produktion von bestimmten Proteinen, hergestellt. Darüber hinaus können andere Erkrankungen, etwa Krebs, durch gezielte genetische Veränderungen behandelt werden (Graumann, 2000; Kupatt et al., 2009; Luger et al., 2017). Im Unterschied zur Keimbahntherapie (siehe Lang und Griessler in Kapitel 5 der vorliegenden Studie) werden bei der somatischen Gentherapie die durchgeführten therapeutischen Veränderungen nicht an die Nachkommen der behandelten Personen weitergegeben (W.-J. Dai et al., 2016; L. Guan, Han, Zhu & Lin, 2016; Luger et al., 2017).

An somatischer Gentherapie wird bereits seit einiger Zeit geforscht. Bis November 2017 wurden weltweit 2597 klinische Studien zur somatischen Gentherapie genehmigt. Diese befassen sich mit einem sehr breiten Spektrum unterschiedlicher Erkrankungen. Sie umfassen 44 unterschiedliche monogene Erkrankungen, 15 Nervenerkrankungen, zwölf verschiedene Infektionskrankheiten, zwölf Arten von Krebserkrankungen, zehn kardiovaskuläre Erkrankungen, zehn Formen von Augenerkrankungen, vier Formen chronischer Entzündungen sowie dreizehn andere Krankheiten, von Erektionsstörungen bis zur Wundheilung (Ginn, Amaya, Alexander, Edelstein & Abedi, 2018).

Die Möglichkeit somatischer Gentherapie von Erbkrankheiten wurde bereits in den 1970er-Jahren diskutiert und konzeptualisiert. Die ursprünglichen Ansätze sahen die ursächliche Heilung monogener Erbkrankheiten durch Einbringen intakter DNA vor. Der Ansatz weitete sich später auf andere, auch erworbene Erkrankungen oder Immuntherapien bei Krebs aus (Dunbar et al., 2018). Die erste erfolgreiche somatische Gentherapie am Menschen – noch ohne Genome Editing – wurde 1990 in den USA vorgenommen. Bei einer vierjährigen Patientin mit der angeborenen schweren Immunschwächeerkrankung SCID⁵⁶ wurde mittels retroviraler Vektoren⁵⁷ ein Gentransfer autolog⁵⁸, gentechnisch modifizierter T-Zellen durchgeführt. Diese Behandlung führte allerdings zu keiner dauerhaften Heilung. Da die veränderten Blutzellen nur eine gewisse Zeit im Körper überlebten, musste die Behandlung alle paar Monate wiederholt werden (Eckhardt, 1999; Graumann, 2000). In den folgenden Jahren wurde an der gentherapeutischen Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen geforscht, etwa von monogenen Erbkrankheiten wie zystischer Fibrose, Infektionserkrankungen wie Aids/HIV, Krebs und anderen multifaktoriellen Krankheiten wie verschiedene Formen von Parkinson, Alzheimer, Arthritis oder kardiovaskulären Erkrankungen. Dazu wurden vor allem neue virale Vektoren genutzt, in die grosse Hoffnungen gesetzt wurden (Eckhardt, 1999; Graumann, 2000; Luger et al., 2017; Thiel & Rössler, 2007).

Die Entwicklung von somatischer Gentherapie war auch von Rückschlägen begleitet: 1999 starb ein Patient an Multiorganversagen infolge einer experimentellen Gentherapie seiner genetisch bedingten Stoffwechselerkrankung (Fox 1999; Kupatt et al., 2009). 2001 wurde eine zunächst erfolgreiche Gentherapie zur Behandlung des Immundefekts X-SCID durchgeführt (Baum, Schambach, Modlich & Thrasher, 2007). Neun von zehn behandelten Kindern bauten ein funktionierendes Immunsystem auf. Im folgenden Jahr erkrankten jedoch vier der Kinder an Leukämie, die durch eine Veränderung ihrer Blutstammzellen durch die Gentherapie ausgelöst worden war. Drei der Kinder überlebten, ein Kind verstarb. Die Studie wurde zunächst eingestellt, mit verbesserten Vektoren aber wieder aufgenommen, da die Gentherapie die einzige Behandlungsmöglichkeit dieser Krankheit darstellte (Baum et al., 2007). Wurden anfangs grosse Hoffnungen in die Möglichkeiten der somatischen Gentherapie gesetzt, wird die Gesamtbilanz der somatischen Gentherapie trotz einzelner Erfolge nüchtern eingeschätzt. Die Erfolge werden als unverhältnismässig zu den aufgewendeten finanziellen Mitteln beschrieben (Luger et al., 2017; Murken, Grimm, Holinski-Feder & Zerres, 2017). Mittlerweile wurde eine Reihe somatischer Gentherapien bereits zugelassen und eingesetzt (Überblick siehe Tab. 3 auf Seite 136).

Die Entwicklung von Genome Editing-Verfahren wie ZFN, TALEN und vor allem CRISPR haben das Interesse an somatischer Gentherapie wieder gesteigert (Luger et al., 2017; Murken et al., 2017). Es gibt eine Vielzahl an Forschungs- und Entwicklungstätigkeit zu somatischer Gentherapie u. a. für erblich bzw. genetisch bedingte Erkrankungen (El-Beshlawy & El-Ghamrawy, 2019; German, Mitalipov, Mishra & Kaul, 2019; Jiang, Xu & Tsang, 2018), Infektionskrankheiten

⁵⁶ Schwere kombinierte Immundefekte (Severe combined immuno deficiency, SCID) sind angeboren und treten in unterschiedlichen Formen auf, die sich in mangelhaften oder fehlenden Immunantworten ausdrücken. Normalerweise harmlose Infektionen können deshalb tödlich verlaufen. Betroffene müssen unter strenger Quarantäne leben. SCID kann unter anderem durch einen vererbten Adenosin-Desaminase-Mangel (ADA-Mangel) ausgelöst werden.

⁵⁷ Retrovirale Vektoren stellen die Übergruppe verschiedener viraler Vektoren wie Lentiviren (z. B. HIV) dar. In der somatischen Gentherapie werden sie vor allem wegen ihrer Widerstandskraft gegenüber dem Immunsystem des Menschen verwendet.

⁵⁸ Autolog bedeutet, dass die Zellen von der behandelten Person selbst stammen.

wie Aids oder Hepatitis (Gu, 2015; C. X. Wang & Cannon, 2016; H.-C. Yang & Chen, 2018), aber auch in der Krebstherapie (Aquino-Jarquín, 2017; Ghosh, Venkataramani, Nandi & Bhattacharjee, 2019; Ratan et al., 2018; Yi & Li, 2016).

2016, nur wenige Jahre nach der Entwicklung von CRISPR/Cas9, wurde erstmals eine Genehmigung für Versuche somatischer Gentherapie mit CRISPR/Cas9 zur Behandlung krebskranker Patientinnen und Patienten erteilt (Luger et al., 2017). Der grosse Vorteil somatischer Gentherapie mit Genome Editing besteht in der Möglichkeit, das Genom direkt zu verändern und nicht notwendigerweise fremdes Genmaterial hinzufügen zu müssen. Ausserdem werden die Einfachheit der Herstellung und die Zielgenauigkeit neuerer Systeme hervorgehoben (Cornu, Mussolino & Cathomen, 2017). Aktuell sind in der grössten Datenbank für klinische Studien 25 klinische Studien gelistet, die CRISPR verwenden (U.S. National Library of Medicine, 2019).⁵⁹

Das vorliegende Kapitel beschäftigt sich mit den Möglichkeiten und Herausforderungen, Chancen und Risiken von somatischer Gentherapie vor dem Hintergrund der Entwicklung und Nutzung von Genome Editing-Verfahren. Zunächst widmet es sich verschiedenen Ansätzen somatischer Gentherapie, wobei ein Augenmerk auf die Frage der geeigneten Vektoren (grundlegend dazu siehe Kapitel 2, Abschnitt 2.5.2 in diesem Band) gelegt wird. Dann werden Anwendungsmöglichkeiten und Behandlungserfolge somatischer Gentherapie präsentiert, sowohl bereits zugelassene Gentherapien ohne Nutzung von Genome Editing-Verfahren als auch neue somatische Gentherapien (im Versuchsstadium), die bereits Genome Editing verwenden.

Obwohl Genome Editing sowie weitere wissenschaftliche und technische Entwicklungen in den letzten Jahren und Jahrzehnten die erfolgreiche Realisierung und Wirksamkeit somatischer Gentherapie unterstützt haben, stellen sich immer noch medizinische und technische Herausforderung in der Umsetzung somatischer Gentherapie, die es zu erörtern gilt. Darüber hinaus wird somatische Gentherapie zwar weniger intensiv hinsichtlich ihrer ethischen und sozialen Implikationen diskutiert als Keimbahntherapie (siehe Lang und Griessler [Kapitel 5] sowie Harter et al. [Kapitel 10] in diesem Band), aber dennoch stellen sich insbesondere Fragen der Finanzierung dieses Therapieansatzes. Abschliessend diskutiert der Beitrag, inwiefern der Einsatz von Genome Editing-Verfahren eine Neubewertung somatischer Gentherapie erfordert.

4.1. Ansätze somatischer Gentherapie

Kurz & knapp

- Bei der *ex vivo* somatischen Gentherapie werden den Patientinnen und Patienten Körperzellen entnommen, im Labor genetisch verändert (*in vitro*) und wieder in den Körper eingebracht.
- Bei der *in vivo* somatischen Gentherapie werden die Genome Editing-Systeme mit einem Transportsystem (Vektor) direkt in die entsprechenden Zellen im Körper eingebracht.
- Die derzeit am häufigsten verwendeten Vektoren sind virale Vektoren. An der Verbesserung und Neuentwicklung von Vektoren wird aber laufend geforscht. So wird aufgrund von möglicher Toxizität und Off-Target-Effekte viraler Vektoren an der Entwicklung nicht viraler Vektoren (u. a. Lipid Nano Particle oder künstliche Viren) gearbeitet.

⁵⁹ Fünfzehn befinden sich in der Rekrutierungsphase, zwei sind aktuell aktiv (ohne weitere Rekrutierung), sechs befinden sich in der Anfangsphase, eine wurde zurückgezogen und eine ist aktuell nicht aktiv.

Im Folgenden werden die grundlegenden Ansätze somatischer Gentherapie näher erläutert, die mit unterschiedlichen Herausforderungen und Möglichkeiten verbunden sind. Der danach folgende Abschnitt widmet sich einem zentralen Element der somatischen Gentherapie: den Vektoren. Obwohl diese laufend erforscht und verbessert werden und bereits erste wirkungsvolle Therapien ermöglichen, besteht immer noch Optimierungspotenzial hinsichtlich ihrer Fähigkeiten und Nebenwirkungen.

4.1.1 *Ex vivo* und *in vivo* Gentherapie

Bei der somatischen Gentherapie werden, je nachdem, wo die genetische Modifikation durchgeführt wird, *ex vivo* und *in vivo* Gentherapien unterschieden (siehe Infobox 4, Seite 94).

Bei der *ex vivo* Gentherapie werden dem Körper therapeutisch relevante Zellen entnommen und im Labor (*in vitro*) vermehrt. Die Zellen werden mit gentechnischen Verfahren verändert, die erfolgreich modifizierten ausgewählt, vermehrt und zurück in den Körper eingebracht. Für diese Methode sind Zellen geeignet, die relativ problemlos entnommen werden können, im Labor kultivierbar und genetisch manipulierbar sind. Ein Beispiel dafür sind Blut- oder Knochenmarkszellen (Luger et al., 2017; Murken et al., 2017). Ein Vorteil der *ex vivo/in vitro* Gentherapie ist, dass der Erfolg der Modifikation im Labor kontrolliert werden kann und erfolgreich veränderte Zellen selektiv vermehrt werden können. Ausserdem müssen keine grossen Mengen an Vektoren, die oft mit Nebenwirkungen verbunden sind, in die Blutbahn der Betroffenen selbst eingebracht werden, sondern nur die behandelten Zellen (Dunbar et al., 2018; Graumann, 2000).

Bei der *in vivo* Gentherapie werden Genome Editing-Systeme oder intakte Kopien von defekten Genen direkt in den Körper oder in die Organe eingebracht (z. B. über die Atemwege oder die Blutbahn), um dort die Zellen genetisch zu verändern (Luger et al., 2017; Kupatt et al., 2009; Murken et al., 2017). Die Methode ist für Zellen geeignet, die schwer oder nicht für eine Entnahme zugänglich und/oder nicht (ausreichend) kultivierbar sind. Das bedeutet allerdings auch, dass keine vorgelagerte Erfolgskontrolle des Gentransfers stattfinden kann (Bak, Dever & Porteus, 2018; Graumann, 2000). Ren und Zhao (2017) betonen, dass in diesen Fällen auch die Messbarkeit von Off-Target-Aktivitäten schwierig ist.

4.1.2 Vektoren zur somatischen Gentherapie

In der somatischen Gentherapie müssen Genome Editing-Systeme und gegebenenfalls DNA-Vorlagen mittels Vektoren in die Zellkerne der gewünschten Zellen eingeschleust werden (siehe Kapitel 2, Abschnitt 2.5.2). Welche Vektoren verwendet werden, hängt von den gewählten Ansätzen (*ex vivo* oder *in vivo*) und den Zielzellen ab (Cornu et al., 2017). Der Transport der Genome Editing-Systeme in die Zelle stellt nach wie vor eine zentrale Herausforderung somatischer Gentherapie dar (Wang et al., 2016). Genome Editing-Verfahren benötigen grössere Transportkapazitäten, welche mit viralen Vektoren nur selten erreicht werden können. Nicht virale Vektoren scheitern nach wie vor oft an ihrer geringen Effizienz und ihrer höheren Toxizität.

Die verschiedenen Vektoren haben unterschiedliche Stärken und Schwächen. Einzelne Vektoren sind für die Behandlung bestimmter Krankheiten und Zellen interessant, sind aber für andere ungeeignet. Derzeit richtet sich die Auswahl der Vektoren für den Gentransfer nach der zu behandelnden Krankheit, den konkreten Anforderungen des zu transportierenden Genmaterials, der notwendigen Langfristigkeit der Genexpression oder den möglichen Nebenwirkungen (Interview S. Rusconi).

Virale Vektoren

Bei der Verwendung viraler Vektoren wird die Fähigkeit von Viren genutzt, DNA in Zellen einzuschleusen oder sogar einzubauen (Luger et al., 2017).

Bei nicht integrierenden Vektoren geht der Effekt des Gentransfers mit der Zeit verloren, vor allem bei sich schnell teilenden Zellen. Sie sind deshalb für kurzfristige Therapien geeignet, z. B. zur Behandlung von Krankheiten, wo nach einer Heilung keine Wirkung mehr erwünscht ist (z. B. Immuntherapie bei Krebs), oder für Krankheiten, die von sich nicht mehr teilenden Zellen, z. B. des Zentralnervensystems, ausgelöst werden (Dunbar et al., 2018; Graumann, 2000). Da die Wirkung der Gentherapie mit der Zeit geringer wird und schliesslich verschwindet, wurde die somatische Gentherapie mit nicht integrierenden Vektoren lange Zeit als relativ unproblematisch angesehen. Allerdings kann es auch dabei zu erheblichen Nebenwirkungen kommen, etwa zu akut überschüssenden Immunreaktionen (Kupatt, Hallek & Zichy, 2009). Zu den nicht integrierenden viralen Vektoren zählen Adenoviren und adeno-assoziierte Viren (AAV). Adenoviren verursachen in ihrer ursprünglichen Form beim Menschen hauptsächlich Atemwegsinfektionen (Luger et al., 2017). AAV sind in der menschlichen Population stark verbreitet und die Infektionen verlaufen symptomlos oder -arm. Ein Nachteil von AAV-Vektoren ist ihre geringe Ladekapazität und infolge der weiten Verbreitung in der Bevölkerung oftmals schon existierende, neutralisierende Antikörper bei den Patientinnen und Patienten. Ihre geringe Ladekapazität erschwert ihren Einsatz mit grösseren Genome Editing-Systemen (Dunbar et al., 2018; Luger et al., 2017).

Integrierende Vektoren bauen die eingeführte modifizierte Erbinformation so in das Genom ein, dass die Genexpression über eine längere Zeit stabil bleibt. Zu den integrierenden Vektoren zählen Retro- und Lentiviren. Retroviren sind RNA-basiert und Lentiviren eine ihrer Untergattungen. Lentiviren sind die wohl am besten untersuchten Retroviren und insbesondere für den Einbau grosser Genkonstrukte in die Zellkerne geeignet (Luger et al., 2017; Thiel & Rössler, 2007). Sie sind in der Lage, ein CRISPR/Cas9-System zu transportieren (Elsner & Böhne, 2017). Während retrovirale Vektoren nur replizierende Zellen⁶⁰ infizieren können (Graumann 2000; Kupatt et al., 2009; Luger et al., 2017; Thiel & Rössler, 2007), ermöglichen Lentiviren den Gentransfer auch in nicht replizierende Zellen (z. B. Nervenzellen). Sie brachten Fortschritte bei der Behandlung von Hämoglobinopathien, wie z. B. der Sichelzellenanämie (CTX001)⁶¹ (Dunbar et al., 2018; Thiel & Rössler, 2007). Ebenso konnten Erfolge in der Behandlung von Leukämie erzielt werden (Elsner & Böhne, 2017).

⁶⁰ Replizierende Zellen sind in der Lage, sich selbst zu vervielfältigen.

⁶¹ Siehe <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745287>, aufgerufen am 1. März 2019.

Nicht virale Vektoren

Erkrankungen und Todesfälle bei der Anwendung viraler Vektoren führten zu einer Intensivierung der Forschung an nicht viralen Vektoren. Grundsätzlich werden chemische und physikalische nicht virale Vektoren unterschieden (H. X. Wang et al., 2017).

Aktuelle Formen chemischer nicht viraler Vektoren schliessen eine Vielzahl verschiedener Systeme ein, etwa verschiedene Arten von Nanopartikeln, Polyethylenimin, Tricalciumphosphat, zellpenetrierende Peptide (CPP) oder künstliche Viren (Wang et al., 2017). Auch Lipid Nano Particles (LNP) haben sich im Einsatz mit CRISPR/Cas9 Genome Editing-Systemen bewährt (Finn et al., 2018; Lino et al., 2018; L. Zhang et al., 2017). Die Vorteile nicht viraler Vektoren im Vergleich zu viralen Vektoren liegen vor allem in deren höherer Transportkapazität für genetisches Material, deren einfacherer Herstellung und damit günstigerer Produktion (L. Li, He, Wei, Gao & Wei, 2015). Ältere Varianten nicht viraler Vektoren scheiterten jedoch vielfach an den zellulären Barrieren, ein Umstand, der sich mit neueren Ansätzen im Begriff ist zu verändern (Xiang, Oo, Lee, Li & Loh, 2017). Ein weiteres Problem nicht viraler Vektoren ist die Auflösung der Transfersysteme im Körper, bevor diese die gewünschten Zellen erreicht haben (Wang et al., 2017). Wilson und Gilbert (2018) beobachteten auch eine unerwünschte Konzentration der als Vektoren eingesetzten Polymere vor allem in der Leber.

Unterschiedliche Vektoren sind mit unterschiedlichen Möglichkeiten, aber auch Herausforderungen und Nebenwirkungen verbunden. Bei ihrer Verwendung müssen stets mehrere Faktoren wie z. B. Toxizität, Kapazität und Effizienz beachtet werden. Nach wie vor stellen Vektoren eine grundlegende Herausforderung der somatischen Gentherapie dar – auch in der Anwendung von Genome Editing-Systemen.

4.2. Anwendungen und Chancen der somatischen Gentherapie mit Genome Editing

Kurz & knapp

- Anwendungsfälle somatischer Gentherapie sind monogene und polygene Erkrankungen, Krebserkrankungen und bestimmte Infektionskrankheiten.
- Während bei monogenen Erkrankungen in vielen Fällen das verursachende Gen bereits gefunden wurde, ist das Zusammenspiel bei polygenen Erkrankungen in der Regel komplex und häufig noch unzureichend verstanden.
- Genome Editing-Verfahren könnten zu einer höheren Präzision somatischer Gentherapie führen und bisherige negative Effekte verringern. Jedoch sind auch sie mit spezifischen Herausforderungen somatischer Gentherapie konfrontiert.
- Erste klinische Studien somatischer Gentherapie mit TALEN und ZFN sind abgeschlossen, Studien mit CRISPR/Cas9 wurden bereits genehmigt
- Besonders CRISPR/Cas9 könnte durch gesteigerte Effizienz und einfache Herstellung für einen weiteren Aufschwung der somatischen Gentherapie sorgen.
- Genome Editing ermöglicht neue Ansätze der Therapie (z. B. das Inaktivieren von dominant-negativen Genen bei Chorea Huntington oder das Inaktivieren des CCR5 Rezeptors bei HIV).

Somatische Gentherapien werden heute bereits für unterschiedliche Erkrankungen eingesetzt. Diese nutzen jedoch erst in einzelnen Fällen Genome Editing-Verfahren, hier insbesondere ZFN. Dies liegt vor allem daran, dass neuere Verfahren wie CRISPR/Cas9 erst seit einigen Jahren verfügbar sind und die Entwicklungs- und Zulassungsprozesse noch andauern. Es wird aber grosses Potenzial in der Verwendung von CRISPR/Cas9 für die Realisierung von somatischen Gentherapien für unterschiedliche Zwecke gesehen.

In den USA und Europa wurden bereits Gentherapien gegen vererbte Immunschwächeerkrankungen, Hämophilie, Augenerkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und lymphatische Krebsarten zugelassen (Dunbar et al., 2018). Die meisten verfügbaren Therapien basieren noch auf «alten» Formen der somatischen Gentherapien, weshalb im Folgenden immer wieder die Unterscheidung zwischen somatischer Gentherapie mit und ohne Genome Editing getroffen werden wird.

Genome Editing-Verfahren wurden bald nach deren Entdeckung für Forschung an und Entwicklung von somatischer Gentherapie eingesetzt. Die bereits länger verfügbaren Verfahren ZFN und TALEN erreichten die klinische Phase noch vor CRISPR (Cornu et al., 2017). Mittlerweile wurden aber auch bereits erste klinische Versuche mit CRISPR/Cas9 von den Regulierungsbehörden genehmigt und eingeleitet (Dunbar et al., 2018). Im Juni 2016 wurden in den USA erste Tests am Menschen bewilligt: 18 Krebspatientinnen und -patienten sollen mittels CRISPR/Cas9 in einer Kombination von Immun- und Gentherapie behandelt werden. Weitere Experimente im humanmedizinischen Bereich sollen folgen (Luger et al., 2017).

Durch die präziseren neuen Technologien des Genome Editings keimen die Hoffnungen erfolgreicher gentherapeutischer Behandlungen des Menschen wieder auf. Vor allem das Problem des zufälligen DNA-Einbaus in den Zellkern bei früheren Formen somatischer Gentherapie soll dadurch gelöst werden, da durch CRISPR/Cas9 die veränderten Erbinformationen genau an die erwünschte Stelle des betroffenen Gens eingebaut werden können (Luger et al., 2017). Allerdings gibt es auch erste Anzeichen, dass diese Präzision nicht in jedem Fall gegeben ist und Off-Target-Effekte auftreten können (Kosicki et al., 2018). Auch andere Herausforderungen somatischer Gentherapie, wie die Einbringung mittels Vektoren (siehe Abschnitt 4.3), stellen sich ebenfalls bei der Anwendung von Genome Editing-Verfahren.

Wie Tab. 3 zeigt, wurden in den letzten Jahren nicht nur neue Therapien zugelassen, sondern bereits zugelassene Therapien wieder vom Markt genommen. Dies muss nicht mit mangelnder Wirkung einer Therapie zusammenhängen, wie das Beispiel Glybera zeigt. Das zentrale Problem dieser Therapie waren die hohen Kosten für Entwicklung und Zulassung, der daraus folgende hohe Preis von 900 000 € für eine Anwendung und die Seltenheit der Erkrankung (Lipoprotein-Lipase-Defizienz), die damit behandelt werden kann. Das Medikament wurde nur bei einer Patientin angewandt (siehe Abschnitt 4.3).

Tab. 3: Zulassung von somatischen Gentherapien in der EU

Medikament	Zulassung	Wirkungsbereich	Unternehmen	Art des Produktes
Zolgensma	**2019	Spinale Muskelatrophie	Avexis/Novartis	Gentherapie
Kymriah	2018	Leukämie/Lymphome	Novartis	CAR-T-Zelltherapie
Yescarta	2018	Leukämie/Lymphome	Kite Pharma	CAR-T-Zelltherapie
Luxturna	2018	Blindheit (durch Gen RPE65)	Spark (US) / Novartis (EU)	Gentherapie
Spinraza	2017	Spinale Muskelatrophie	Biogen	Gentherapie
Strimvelis	2016	ADA – SCID	GSK	Stammzellentherapie
Zalmoxis	2016	Leukämie	MolMed	Zelltherapeutikum
Imlygic	2015	Hautkrebs	Amgen	Zelltherapeutikum
Provenge	2013*	Prostatakrebs	Dendreon	Zelltherapeutikum
Glybera	2012*	Lipoprotein – Lipase Defizienz	Uniqure	Gentherapie

Quelle: European Medicines Agency (2019)

* Die Zulassung für den europäischen Markt wurde nicht verlängert.

** Die Zulassung zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Berichtes wurde noch nicht erteilt.

Aktuell werden laufend neue Therapien zugelassen, insbesondere für seltene Erkrankungen bzw. für Erkrankungen, für die keine oder kaum andere wirkungsvolle Therapien verfügbar sind. Darüber hinaus fokussiert die präklinische Forschung ebenso auf Infektionskrankheiten, primäre Immundefizienzsyndrome, Hämoglobinopathie (Störungen des Hämoglobins), Hämophilie (Bluterkrankheit), Stoffwechselerkrankungen, Muskeldystrophie und Verbesserungen von T-Zell-basierten Immuntherapien zur Behandlung von Krebs. Manche dieser Forschungen stehen schon in der klinischen Phase I oder Phase II (Cornu et al., 2017).

Die Herausforderungen für die Entwicklung neuer Gentherapien sind jedoch nicht nur lange Zulassungsprozesse, sondern vor allem die zu therapierende Krankheit selbst. Um zielgerichtete Therapien zu entwickeln, müssen sie im Detail verstanden werden. Hier ist die Unterscheidung zwischen monogenen und polygenen Krankheitsauslösern wichtig (siehe Infobox 15).

4.2.1 Genetisch bedingte Erkrankungen

DNA-Sequenzen, die monogene Erkrankungen auslösen, finden sich in allen Zellen des Organismus, verursachen aber meist nur in bestimmten Geweben eine Störung. Einzelne monogene Erkrankungen treten sehr selten auf, in Summe sind aber viele Personen von verschiedenen monogenen Erkrankungen betroffen. Die Forschung an Therapien für monogene Erkrankungen ist für die Pharmaindustrie mitunter nicht interessant, weil die Absatzmärkte klein sind (Luger et al., 2017). Unter Umständen schafft aber die relativ klare Ursache-Wirkungs-Beziehung von monogenen Krankheiten trotz kleiner Patientinnen- und Patientenpopulationen

eine ideale Plattform für die Entwicklung von neuen Gentherapien. Somatische Gentherapie stellt damit womöglich eine Chance für Patientinnen und Patienten dar, die für die Entwicklung von herkömmlichen Medikamenten keine attraktive Zielgruppe für die Pharmaindustrie sind.

Infobox 15: Monogene und polygene Erkrankungen

Zum Verständnis von genetisch bedingten Erkrankungen ist eine Reihe von Unterscheidungen wichtig:

- Es werden monogene und polygene Erkrankungen unterschieden, je nachdem, ob für die Erkrankung nur ein Gen (monogen) oder das Zusammenspiel verschiedener Gene (polygen) verantwortlich ist.
- Bei autosomalen Erkrankungen liegt das entsprechende Gen auf einem Autosom (= Nicht-Geschlechtschromosom), bei einer gonosomalen Erkrankung auf einem Gonosom (= Geschlechtschromosom); bei Letzteren sind insbesondere die X-chromosomalen Erkrankungen von Bedeutung. Es gibt auch mitochondriale Erbkrankheiten, die nur über die Mutter vererbt werden. Dies hat Bedeutung dafür, wer eine Erkrankung weitergeben kann und an wen sie weitergegeben werden kann.
- Viele Erkrankungen entstehen auch aus dem Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Die genauen Zusammenhänge sind dabei häufig unklar. Das Auftreten einer Erkrankung kann mitunter nicht nur auf Vererbung zurückgeführt werden, sondern es können Umwelteinflüsse eine Rolle spielen, die auch die Regulierung von Genen beeinflussen können.
- Treten genetische Veränderungen in der Keimzelle oder der Embryonalentwicklung spontan auf, wird von *de novo* Mutation gesprochen. Genetisch bedingte Erkrankungen müssen nicht immer vererbt werden, sondern können so ebenfalls spontan entstehen (Graw, 2015, S. 259–645).

Die Einsatzmöglichkeiten somatischer Gentherapie sind so breit gefächert wie die Krankheiten selbst. Die Entwicklung von somatischen Gentherapien für verschiedene Erkrankungen ist jedoch noch in unterschiedlichen Stadien. Die folgende Liste ist als Auswahl aus der enormen Bandbreite an Forschungs- und Entwicklungstätigkeit sowohl *in vitro* als auch *in vivo* in Hinblick auf somatische Gentherapie zu lesen:

- Laskowski et al. (2016) konnten beim Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) nachweisen, dass eine Anwendung von ZFN die mutierten WAS-Gene korrigieren kann. Aus somatischen Zellen einer WAS-Patientin wurden induzierte pluripotente Stammzellen erzeugt, die dann mittels ZFN *in vitro* verändert wurden; die Modifikation des anvisierten Gens war erfolgreich und es wurden keine Off-Target-Effekte nachgewiesen.
- Bei schwerwiegenden, vererbten Netzhauterkrankungen konnte in klinischen Versuchen an Menschen unter Nutzung von AAV eine Verbesserung der Sehfunktion erreicht werden (Dunbar et al., 2018).
- Bei zystischer Fibrose liegen erste Studien vor, die sich mit den Anwendungsmöglichkeiten von unterschiedlichen Genome Editing-Systemen für somatische Gentherapie beschäftigen. Villate-Beitia et al. (2017) beschreiben mehrere präklinische Studien, welche ZFN (Crane et al., 2015) und CRISPR/Cas9 (Schwank et al., 2013) verwenden, um krankheitsverursachende Gene direkt im Körper gezielt zu verändern.
- Bei verschiedenen Formen von Muskeldystrophie erzielten präklinische Studien mit somatischer Gentherapie bereits Erfolge. Mit CRISPR/Cas9 konnten *in vitro* in menschlichen Zellen etwa 62 % aller Mutationen, die für die Duchenne-Muskeldystrophie verantwortlich sind, ausgeschaltet werden (Ousterout et al., 2015). Eine zentrale Herausforderung von *in*

vivo Gentherapie beim Menschen ist, dass nicht alle Zellen des betroffenen Muskelgewebes gleichermassen erreicht werden können (Pini, Morgan, Muntoni & O'Neill, 2017). Gee et al. (2017) bewerten einen möglichen Einsatz von somatischer Gentherapie zur vollständigen Heilung von Muskeldystrophien als noch Jahre entfernt (Hotta, 2015; C. Long, Amoasii, Bassel-Duby & Olson, 2016; Maggio, Chen & Goncalves, 2016).

- Bei monogen vererbten Formen von Parkinson und Chorea Huntington oder anderen sogenannten Bewegungsstörungen gibt es erste präklinische Studien an Tieren (Im, Moon & Kim, 2016). Bei Chorea Huntington gibt es bereits vielversprechende Ansätze (Eisenstein, 2018), die mittelfristig zu einer erfolgreichen somatischen Gentherapie führen könnten.
- Eine klinische Studie mit ersten Patienten, deren Ergebnisse noch nicht vorliegen, nutzt ZFN und ein DNA-Template zur Behandlung von Morbus Hunter. Die Wirksamkeit der Behandlung und mögliche Nebenwirkungen (etwa Off-Target-Effekte von ZFN oder die zielgerichtete Einbringung in die erwünschten Körperzellen) sind noch zu erforschen (Kaiser, 2018).
- Bei verschiedenen Formen von Anämie konnten zwar Fortschritte erzielt werden, allerdings ist eine therapeutische Anwendung noch nicht möglich (L. S. Ludwig, Khajuria & Sankaran, 2016). Bei der Faconi-Anämie finden aktuell klinische Studien an Menschen statt. Rio et al. (2018) beurteilen die Fortschritte dieser Forschung als positiv und sehen eine sichere und effiziente Gentherapie in Reichweite.
- Studien zur Hämophilie-B sind im präklinischen Stadium (Dunbar et al., 2018; Schneller, Lee, Bao & Venditti, 2017). Versuche wurden bisher an Mäusen mit ZFNs, welche in AAV transportiert wurden, vorgenommen.
- Bei monogenen neuromuskulären Erkrankungen wie spinaler Muskelatrophie (SMA) stehen nach ersten Erfolgen in klinischen Versuchen nun auch somatische Gentherapien (Zolgensma; siehe Tab. 3) zur Verfügung.

Infobox 16: Somatische Gentherapie mit Genome Editing in Tierversuchen

Die Entwicklung und Erprobung somatischer Gentherapien findet u. a. in Tierversuchen statt. Es gibt eine Vielzahl von Studien, die in Tiermodellen somatische Gentherapien mit Genome Editing erproben. Beispielhaft sollen hier Entwicklungen in Bezug auf Duchenne-Muskeldystrophie erörtert werden.

Bald nach der Nutzbarmachung von CRISPR/Cas9 für Genome Editing wurden erste Versuche somatischer Gentherapie für die Behandlung von Duchenne-Muskeldystrophie in Versuchstieren durchgeführt. Diese degenerative Muskel-erkrankung wird durch eine Variante des Gens für Dystrophin auf dem X-Chromosom ausgelöst (v. a. bei Männern), wodurch das Protein Dystrophin nicht mehr gebildet wird. Dies führt zu körperlichen Einschränkungen der Bewegung und der Lungenfunktion sowie zu Atemproblemen. Sie endet beim Menschen bis zum 25. Lebensjahr meist tödlich.

In verschiedenen Studien mit sogenannten *mdx*-Mäusen, die über eine Punktmutation verfügen, welches zu einer milden Form von Duchenne-Muskeldystrophie führt, konnte mit somatischer Gentherapie eine Verbesserung des Krankheitsbildes erzielt werden:

- Direkt nach der Geburt wurden in einem Versuch mittels AAV-Vektoren CRISPR/Cas9-Systeme *in vivo* in die Mäuse eingebracht, welche die entsprechende Genmutation korrigieren sollten. Die Behandlung führte zu einer höheren Produktion von Dystrophin und zu einer verbesserten Muskelfunktion im Vergleich mit nicht behandelten *mdx*-Mäusen. Es wurden keine Off-Target-Effekte an vordefinierten, potenziellen Orten der DNA gefunden, jedoch wäre die Sequenzierung des ganzen Genoms notwendig, um diese Effekte mit höherer Sicherheit ausschliessen zu können (Chengzu Long et al., 2016).

- Ein weiterer Versuch mit erwachsenen *mdx*-Mäusen und mit *in vivo* CRISPR/Cas9 Applikationen in Skelett- und Herzmuskulatur zeigte ebenfalls eine partielle Steigerung der Dystrophin-Produktion und Stärkung der Muskeln der Versuchstiere (Nelson et al., 2016).
- Zhu et al. (2017) haben *ex vivo* in Muskel-Stammzellen von *mdx*-Mäusen mit CRISPR/Cas9 eine Genkorrektur hervorgerufen und diese Zellen daraufhin wieder in die Versuchstiere transplantiert. Die transplantierten Zellen haben über einen längeren Zeitraum eine erhöhte Dystrophin-Produktion gezeigt.
- Zhang et al. (2017) haben Versuche an Mäusen mit einer CRISPR-Variante (CRISPR-Cpf1; die Korrektur des Gens fand mittels HDR statt) an *mdx*-Mäusen durchgeführt. Infolge dessen konnte in den Versuchstieren in verschiedenen Teilen der Skelettmuskulatur, im Gehirn und im Herzen Dystrophin nachgewiesen werden.
- Vor Kurzem korrigierten Min et al. (2019) die Mutation des Exon 44, welches bei rund 12 % der Patientinnen und Patienten verantwortlich für Duchenne-Muskeldystrophie ist, sowohl in einem neuen Mausmodell als auch in induzierten pluripotenten Stammzellen von Patientinnen und Patienten *in vitro* mithilfe von CRISPR/Cas9.

Versuche zu somatischer Gentherapie für die Linderung oder Heilung von Duchenne-Muskeldystrophie wurden auch an Hunden durchgeführt. Hunde zeigen im Vergleich zu Mäusen eine stärkere Ausprägung der Erkrankung im Phänotyp (stärkere Krankheitszeichen), die eher dem beim Menschen ähnelt. Mittels CRISPR/Cas9 konnte in entsprechenden Duchenne-Hundmodellen je nach Muskel eine unterschiedlich starke Wiederherstellung von Dystrophin gezeigt werden – in einem Versuch von 3 % bis zu 92 % in einer bestimmten Muskelgruppe, in einem anderen Versuch zwischen 0 % und 16 % vom normalen Dystrophinspiegel –, wobei keine Off-Target-Effekte identifiziert wurden (Nghiem & Kornegay, 2019). Generell stellt sich aber die Frage der Übertragbarkeit dieser Ergebnisse vom Tiermodell auf den Menschen (Conboy, Murthy, Etienne & Robinson, 2018).

Ein gewichtiger Teil der Forschung an und Entwicklung von somatischer Gentherapie findet in Tierversuchen statt, die durchaus umstritten sind (siehe Infobox 9 auf Seite 111). Viele Erkenntnisse zum Einsatz von Genome Editing im Rahmen somatischer Gentherapie beruhen auf Versuchen mit Tiermodellen, das heisst Tieren, die über eine bestimmte (zu therapierende) Erkrankung verfügen. Infobox 16 erläutert beispielhaft die Erforschung einer Therapie für Duchenne-Muskeldystrophie in Tierversuchen.

Im Gegensatz zu monogenen werden polygene Erkrankungen durch das Zusammenspiel mehrerer Gene hervorgerufen. Dieser Umstand macht ihre Erforschung und Behandlung komplexer und schwieriger. Somatische Gentherapie wird bei polygenen Erkrankungen (Xiao-Jie, Hui-Ying, Zun-Ping, Jin-Lian & Li-Juan, 2015)⁶² in Tierexperimenten und Tiermodellen bereits eingesetzt. Mittels Genome Editing-Verfahren können beispielsweise neue Tiermodelle für die Erforschung von Grundlagen und Therapien neurodegenerativer Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer oder Huntington hergestellt werden. Ausserdem wird mit *in vitro* und *in vivo* Tiermodellen (z. B. mit Mäusen, Schweinen und nicht menschlichen Primaten) an der Behandlung dieser Erkrankungen mit verschiedenen Genome Editing-Systemen gearbeitet (Fan et al., 2018). Darüber hinaus ermöglichen Genome Editing-Verfahren eine einfachere und bessere Modellierung von anderen komplexen Erkrankungen wie Arthritis, eröffnen aber auch in Verbindung mit regenerativer Medizin und Gewebezüchtung therapeutisches Potenzial (Adkar et al., 2017).

⁶² Krebs stellt zumeist auch eine polygene bzw. multifaktoriell verursachte Erkrankung dar; diese wird im folgenden Kapitel aufgrund ihrer Prominenz in der Forschung und Anwendung von Genome Editing gesondert behandelt.

4.2.2 Krebs

Gentherapien zur Heilung verschiedener Arten von Krebs erhalten viel Beachtung. Zwei Drittel der 2017 genehmigten Gentherapieversuche am Menschen hatten dieses Ziel. Dabei sollen entweder Tumorzellen direkt zerstört oder die Immunabwehr gegen Krebszellen verbessert werden. Bei letzterem Ansatz, der CAR-T-Zelltherapie, werden T-Zellen im Blut verändert und zur Stärkung der Immunabwehr gegen den Krebs aktiviert (Dunbar et al., 2018; Ren & Zhao, 2017).

Bei der CAR-T-Zelltherapie werden T-Zellen *ex vivo* mit chimären Antigenrezeptoren (Chimeric Antigen Receptor, CAR) transduziert. CAR sind synthetisch veränderte Rezeptoren für Antigene, welche die Spezifität, die Funktion und den Metabolismus von T-Lymphozyten umprogrammieren (Dunbar et al., 2018). In der CAR-T-Zelltherapie werden unterschiedliche Vektorensysteme, Designs der CARs und T-Zell-Untergruppen in (prä-)klinischen Studien angewendet. Ein Beispiel für diese Art von somatischer Gentherapie ist *Kymriah* des Schweizer Konzerns Novartis, eine CAR-T-Zelltherapie, die bei akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie und diffus grosszelligem B-Zell-Lymphom eingesetzt werden kann. Die Immunzellen von Patientinnen und Patienten werden genetisch so verändert, dass sie Tumorzellen erkennen können. In weiterer Folge binden sie sich an die Tumorzellen, vermehren sich und zerstören diese. Komplikationen können systemische Toxizitäten und Neurotoxizitäten, Off-Tumor-Effekte und andere Nebenwirkungen sein (Dunbar et al., 2018; C. Fellmann, Gowen, Lin, Doudna & Corn, 2017). *Kymriah* nutzt Lentiviren (Novartis, 2018) als Vektoren und hätte ohne die immer weitere Verbesserung der Herstellungsprozesse dieser Vektoren nicht entwickelt werden können (Interview Rusconi, 2018).

Auch *Yescarta* wurde als Therapie gegen Leukämie und Lymphome in der EU und den USA zugelassen und funktioniert auf gleiche Weise wie *Kymriah*. Erste Studien zur Wirksamkeit der beiden Medikamente sind für Anfang 2019 zu erwarten. Basierend auf den Erfolgen bei Blutkrebs sollen CAR-T-Zell-Therapien auf andere Krebsarten ausgeweitet werden. TALENs werden zur Modifizierung von CAR-T-Zellen sowie zur Behandlung von akuter myeloischer Leukämie und blastischer plasmazytoider dendritische Zellneoplasie (Aubrey et al., 2015; Cornu et al., 2017; Dunbar et al., 2018) verwendet. Grosse Vorteile bieten TALENs im Vergleich zu ZFNs vor allem hinsichtlich ihrer geringeren Toxizität (K.-Y. Chen & Knoepfler, 2016b). Boyiadzis et al. (2018) verweisen auf erste Studien mit CRISPR/Cas zu T-Zell-Immuntherapien bei Krebs, deren Ergebnisse allerdings ambivalent sind. So erlaubte die Methode zwar eine gleichmässige CAR-Expression in allen generierten T-Zellen, allerdings wurde eine erhöhte Zytotoxizität festgestellt. Es wurden mehrere Versuche mit CRISPR-Verfahren in China genehmigt, hauptsächlich zur Behandlung von Tumoren mittels genveränderter T-Zellen (Dunbar et al., 2018).

Solide Tumore stellen eine andere Herausforderung als Formen des Blutkrebses für die somatische Gentherapie dar. Hier müssen andere, vor allem physische Barrieren überwunden werden, da sich solide Tumore meist mit mehreren Abwehrmechanismen (z. B. Entzündungsreaktionen im Umfeld des Tumors) gegen Immunreaktionen des Körpers und somit auch gegen CAR-T-Zellen wehren. Verschiedene Ansätze werden derzeit in (prä-)klinischen Verfahren getestet, erste Resultate legen die Notwendigkeit komplexerer Tumorerkennungen nahe. Denn anstatt sich auf das CD19-Antigen, wie dies bei B-Zell-Krebsarten der Fall ist, zu fokussieren,

müssen (effektive) Therapien für solide Tumore in der Lage sein verschiedene Antigene zu erkennen. So wird eine Kombination mehrerer Ansätze wie onkologischer Viren, CAR-T- und TCR-T-Zellen als vielversprechend in der Bekämpfung von soliden Tumoren angesehen (Castellari, Watanabe, June, Kloss & Posey, 2018). TCR-T-Zellen haben sich als weitere Ansatzpunkte herauskristallisiert, da sie darauf abzielen, Abwehrmechanismen des Tumors aususchalten und so eine Bekämpfung durch das körpereigene Immunsystem zu ermöglichen. Ein solches Vorgehen schließt auch de facto die Möglichkeit von Off-Target-Effekten aus, wie sie bei der Verwendung von CAR-T-Zellen auftreten können.

An der Einsatzmöglichkeit universaler, nicht autologer und gebrauchsfertiger – also nicht patientenspezifischer – CAR-T-Zellen wird aktuell gearbeitet. Solche generischen CAR-T-Zellen würden den Einsatz dieser Therapieform schneller und billiger machen. Die erfolgreiche Behandlung bestimmter Krebsarten mittels CAR-T-Zell-Therapie bietet auch eine Grundlage für zukünftige T-Zell-basierte Therapien von Autoimmunerkrankungen oder Aids (Dunbar et al., 2018).

4.2.3 HIV/Aids

Das humane Immundefizienzvirus (HI-Virus) ruft die Immunschwächeerkrankung Aids (Acquired Immune Deficiency Syndrome) hervor, die unbehandelt zum Tod führt. Zwar gibt es wirksame antiretrovirale Therapien, die den Ausbruch von Aids unterdrücken, diese führen aber nicht zu einer vollständigen Heilung der Patientinnen und Patienten, müssen dauerhaft eingenommen werden und haben Nebenwirkungen (Kaminski et al., 2016). Das HI-Virus integriert sich in die DNA der infizierten Zellen. Selbst wenn die medikamentöse Behandlung wirksam und das HI-Virus nicht mehr im Blut nachweisbar ist, bleibt es in den Zellen latent vorhanden (Huang, Tomitaka, Raymond & Nair, 2017). Ansätze der somatischen Gentherapie zielen darauf ab, eine tatsächliche Heilung zu ermöglichen, indem sie HIV aus der DNA «herausschneiden» oder irreparabel inaktivieren.

Erste Erfolge konnten bereits mit ZFN zur Entfernung der CXCR4 und CCR5 Rezeptoren in mit HIV infizierten T-Zellen erreicht werden (Didigu et al., 2014; Liu et al., 2017). Aufgrund der Erfolge herrscht Zuversicht, demnächst die vollständige Heilung von HIV zu ermöglichen (Huang et al., 2017; Kaminski et al., 2016). Diese Euphorie in Bezug auf Genome Editing wird jedoch nicht immer geteilt. Andere Studien sehen die Kombination verschiedener Ansätze als am erfolgversprechendsten an, wie z. B. die Kombination aus Stammzellenforschung, medikamentöser Therapie und Gentherapie (Kwarteng, Ahuno & Kwakye-Nuako, 2017). Aktuell wird ZFN bei der gentechnischen Veränderung von T- und HSC-Zellen bei der Therapie von HIV, Hämophilie B sowie Mukopolysaccharidosen Typ I und II klinisch angewendet (Dunbar et al., 2018). Erste Studien, die ZFN zur Behandlung von HIV verwenden, zeigen vielversprechende Ergebnisse. Didigu et al. (2014) berichten, durch die Verwendung von ZFN die inaktiven HIV-Korezeptoren CCR5 und CXCR4 in Tierversuchen hergestellt zu haben, was zu HIV-resistenten CD4+-T-Zellen geführt hat, und regen eine Anwendung beim Menschen an, um eine funktionelle Heilung zu erzielen.

Ähnlich wie bei der Verwendung von ZFN konnten auch mit CRISPR/Cas9 erste Erfolg versprechende Versuche in der Therapie von HIV mittels gentechnisch behandelte CAR-T-Zellen erreicht werden. Liu et al. (2017) sehen im Einsatz von CRISPR/Cas9 einen Weg zur vollständigen Heilung von HIV-1.⁶³

4.3. Herausforderungen und Risiken der somatischen Gentherapie

Kurz & knapp

- Somatische Gentherapien mit Genome Editing-Verfahren stehen vor einer Reihe von Herausforderungen: die Einbringung in die gewünschte Zelle mittels Vektoren, das Fassungsvermögen der Transportsysteme, Immunreaktionen des Körpers, Off-Target- und On-Target-Effekte, unklare Langzeit- und Nebenwirkungen sowie die Produktion ausreichender Ressourcen (z. B. notwendiger Vektoren), um Gentherapien in ausreichendem Ausmass anbieten zu können.
- Während bei monogenen Erkrankungen bereits einige Gentherapien verfügbar sind, steht die Forschung bei polygenen Erkrankungen vergleichsweise am Anfang. CRISPR/Cas könnte helfen, die Prozesse diverser polygener Erkrankungen besser zu verstehen.

Trotz erster Erfolge steht die somatische Gentherapie vor einer Reihe medizinischer und gesellschaftlicher Herausforderungen, die zum Teil allgemeine biotechnologische Herausforderungen von Genome Editing-Verfahren widerspiegeln (siehe Kapitel 2, Abschnitt 2.5):

- **Einbringung in die Zelle:** Erbanlagen in die Zellen einzubringen, wurde vor einem Jahrzehnt vor allem bei *in vivo* Ansätzen als grösste Hürde gesehen. Die Entwicklung sicherer Träger für Gentransfers war ein entscheidender Faktor für erste Erfolge der somatischen Gentherapie (Kupatt et al., 2009, Interview Rusconi, 2018). Die Einbringung des Genome Editing-Systems in die Zelle stellt noch immer eine zentrale Herausforderung dar. Die Fähigkeit, DNA oder Genome Editing-Systeme präzise in die gewünschten Zellen zu transportieren, unterscheidet sich je nach Vektor und Anwendungsfall und ist nicht immer ausreichend gegeben (Chamberlain & Chamberlain, 2017). Da der menschliche Körper laufend mit Viren konfrontiert wird, kann es in gewissen Fällen zu einer Immunreaktion gegen die viralen Vektoren und zu deren Inaktivierung vor Erreichen der Zielzelle kommen.
- **Fassungsvermögen der Transportsysteme:** Während bei manchen Therapieformen keine grossen Mengen an DNA eingebracht werden müssen, werden für den Transport von Cas9-Plasmiden grosse Transportsysteme benötigt (Ghosh et al., 2019; H.-X. Wang et al., 2017). Virale Vektoren können meist nur geringere Mengen an DNA transportieren, was ihre Wirksamkeit auf eher kurze Gensequenzen beschränkt (Li et al., 2015, S. 453). Nicht virale Vektoren verfügen oft nur über geringe Effizienz, weshalb weiterführende Forschung an Vektoren notwendig ist.

⁶³ Die von Lang & Griessler (Kapitel 5, Abschnitt 5.7 in diesem Band) erläuterten ersten Eingriffe in die menschliche Keimbahn mit CRISPR/Cas9 wurden ebenfalls zur Herstellung von HIV-Resistenz vorgenommen.

- **Immunreaktionen und Toxizität:** Unerwartet auftretende Nebenwirkungen, Insertionsmutagenese (bei Verwendung retroviraler Vektoren) und Immuntoxizität gegen die verwendeten Vektoren (Kupatt et al., 2009; Murken et al. 2017; Thiel & Rössler 2007) sind mögliche Probleme, die das Leben von Patientinnen und Patienten gefährden oder die Wirkung der Therapie vermindern. Auch Immunreaktionen auf das Cas9-Protein sind bei dessen längerer Expression im Körper möglich (Chamberlain & Chamberlain, 2017).
- **Off-Target-Effekte:** Generell gibt es zwei verschiedene Typen von Off-Target-Effekten: Off-Target-Effekte der Vektoren, das heisst, andere Zellen als die anvisierten werden verändert – sowie Off-Target-Effekte der Genome Editing-Systeme, andere Teile der DNA als die anvisierten werden verändert; dabei besteht das Risiko der Entstehung von Tumoren (Dunbar et al., 2018). Bereits 2015 gab es Anzeichen, dass Off-Target-Effekte von Genome Editing-Systemen bei *in vitro* Zellexperimenten höher ausfallen als bei *in vivo* Tierversuchen (X.-H. Zhang, Tee, Wang, Huang & Yang, 2015b). Kosicki et al. (2018) zeigen, dass auch CRISPR/Cas scheinbar weitaus grössere Teile des Genoms verändert, als angenommen und erwünscht ist. Dadurch lassen sich mögliche unerwünschte Veränderungen weitaus schwerer vorweg abschätzen. Off-Target-Effekte können auch bei unschädlich gemachten Viren kritisch werden, da retrovirale Vektoren ungewollt Krebsgene aktivieren, wenn sie sich ungeplant ins Genom einbauen (Kupatt et al., 2009; Luger et al., 2017).
- **Langzeitr Risiken** somatischer Gentherapie sind schwer abschätzbar (Luger et al., 2017). Durch die Komplexität und Interdependenz der DNA ist nicht bekannt, ob durch den Einbau neuer Gene oder durch die Veränderung defekter Gene das Genom selbst Schaden nehmen kann und unerwartete Prozesse in Gang gesetzt werden (Kupatt et al., 2009; Luger et al., 2017).
- **Ressourcen:** Es wird diskutiert, wie bei einer breiten Anwendung von somatischer Gentherapie eine ausreichende Menge an viralen Vektoren produziert werden könnte. Als Alternative werden nicht virale Vektoren diskutiert. Für die nähere Zukunft wird neben einer Verbesserung nicht viraler Vektoren die Erhöhung der Produktionskapazitäten viraler Vektoren (z. B. AAV) die elementare Herausforderung für eine (breite) Anwendung von somatischer Gentherapie sein (Kaemmerer, 2018, S. 171 ff.).

Darüber hinaus stellt sich die Frage, inwiefern die mit der Entwicklung von CRISPR/Cas9 gestiegene Erwartung für somatische Gentherapie nicht zu einer ähnlichen Enttäuschung führen könnte wie sie Ende der 1990er-Jahre in diesem Forschungsfeld eingetreten ist. Es wird vor einem erneuten «Hype» (Kaemmerer, 2018, S. 166) gewarnt. Um Enttäuschungen zu verhindern, müssen, so Kaemmerer, gewisse Aspekte Berücksichtigung finden, u. a. etwa die Schaffung ausreichender Produktionskapazitäten für die Transportsysteme⁶⁴ oder die Übernahme der Kosten der Gentherapie durch Versicherungen und Krankenkassen.

⁶⁴ Die Produktion von viralen Vektoren ist aufwendig, weshalb Kaemmerer auf die Notwendigkeit erhöhter Kapazitäten in der Produktion AAV verweist.

Infobox 17: Das Nationale Forschungsprogramm Somatische Gentherapie (NFP 37)

Die Schweiz hat eine lange Geschichte der Forschung an somatischer Gentherapie. Klinische Versuche zur somatischen Gentherapie gibt es in der Schweiz seit 1994, diese sind bewilligungspflichtig. Von 1995 bis 2001 wurde ein Nationales Forschungsprogramm zur somatischen Gentherapie durchgeführt, welches mit 15 Millionen Franken gefördert wurde. Es sollte «Schweizer Kliniken und Forschungsinstituten dazu verhelfen, auf dem Gebiet der somatischen Gentherapie eine führende Position zu erlangen. [...] Das NFP umfasste interdisziplinäre Grundlagenforschung im Bereich der biomolekularen Genetik und zielte auf die Nutzung der gewonnenen Erkenntnisse in der Medizin» (Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, 2018). Die zuständigen Behörden erwarteten Ende der 2000er-Jahre Marktzulassungsanträge zu Gentherapeutika (Beantwortung der Interpellation 06.3142, 2006, Schweizer Nationalrat). Wie der Abbruch vieler klinischer Studien im Jahr 2006 zeigt, wurden diese Erwartungen enttäuscht.

Nach der letzten Berichtslegung 2006 war der Forschungsstand in der Schweiz wie folgt:

- Im Bereich der *in vivo* Gentherapie gab es sieben klinische Studien, durchgeführt von verschiedenen Firmen (Transgene, Sanofi-Aventis), von Stiftungen oder Organisationen (Eurovacc, Theravac) oder von Universitäten und Spitälern in Aarau, Basel, Bellinzona, Bern, Genf, Lausanne und Zürich. An diesen Studien nahmen bis 2006 insgesamt 200 Versuchspersonen teil. Es wurde hauptsächlich Grundlagenforschung in den Bereichen Krebs, Blutgefässerkrankungen und Aids betrieben.
- Bis 2006 wurden in der Schweiz keine Therapien fertig entwickelt. Alle Therapieansätze waren in der Entwicklung oder die Weiterentwicklung wurde nach der klinischen Phase I/II abgebrochen.
- Im Bereich der *ex vivo* Gentherapie gab es bis zum Jahr 2006 zwei klinische Studien des Kinderspitals Zürich (Universitäts-Kinderklinik Zürich) und des Universitätsspitals Zürich (Dermatologie) zusammen mit Unternehmen. Es wurde Grundlagenforschung im Bereich der chronischen Granulomatose (CGD) betrieben sowie am Kinderspital Zürich in Zusammenarbeit mit dem Europäischen Institut für Forschung und Entwicklung von Transplantationsstrategien in Deutschland eine Therapie betreffend CGD entwickelt. Zudem wurde in Frankreich von der Firma Genopoiétique ein Tumorpimpfstoff mit gentechnisch veränderten Tumorzellen gegen maligne Melanome entwickelt. Es gab dabei nur eine Versuchsperson im Bereich der CGD (Interpellation 06.3142, 2006).

Heute werden die rechtlichen Rahmenbedingungen und Zulassungsprozesse als strenger als in anderen Ländern beschrieben (Interview S. Rusconi), dennoch sind einige der führenden Hersteller somatischer Gentherapien schweizerische Unternehmen (z. B. Novartis). Wie im Bericht von 2006 nachzulesen, ist das aktive Interesse der schweizerischen Politik mit den Misserfolgen Ende der 1990er- und Anfang der 2000er-Jahre geschwunden. Seit 2014 setzte mit der Entwicklung von TALEN und zuletzt CRISPR/Cas9 wieder ein verstärktes Interesse ein und die Chancen und Risiken von somatischen Gentherapien wurden wieder Bestandteil der politischen und gesellschaftlichen Debatte.

4.4. Ethische und soziale Aspekte somatischer Gentherapie

Kurz & knapp

- Somatische Gentherapie ist weniger umstritten als vererbare genetische Eingriffe bei einer Keimbahntherapie.
- Die Frage nach Kostenübernahme ist zentral, da sie entscheidet, wer somatische Gentherapie erhält.
- Neue Modelle der Kostenübernahme werden für teure Gentherapien angedacht, um den Zugang dazu zu ermöglichen.
- Die Frage nach Kostenübernahme ist gesellschaftlich zu klären: Sollen die hohen Kosten von der Allgemeinheit oder privat getragen werden? In welchem Verhältnis stehen Therapiekosten und Alternativen (jahrelange Pflege, Behandlungen)?

In der somatischen Gentherapie fand eine ethische Diskussion der Legitimität gentechnischer Veränderungen am Menschen bereits vor ihrer technischen Machbarkeit und lange vor ersten klinischen Versuchen statt. Das Konzept der somatischen Gentherapie hat sich parallel zu technischen Entwicklungen verändert und entsprechend auch der Fokus des ethischen Diskurses (Graumann, 2000; Guttinger, 2018).

Hacker et al. (2009, S. 114) ordnen die somatische Gentherapie als ethisch und medizinisch «in Grenzen verantwortbar[e]» Behandlung ein, ähnlich der Knochenmarks- oder Organtransplantation. Sie sei durch ein «vertretbares und in der Regel beherrschbares Risiko», durch eine teilweise «Irreversibilität des Eingriffs» und durch «kaum schwere rechtliche und ethische Konflikte» gekennzeichnet (Hacker et al., 2009). Die somatische Gentherapie ist im Vergleich zur Keimbahntherapie relativ unproblematisch, weil der Eingriff auf die behandelte Person selbst beschränkt bleibt. Ein zentrales Argument für die Erforschung und Entwicklung somatischer Gentherapien ist die fehlende Therapiemöglichkeit von vielen monogenen Erbkrankheiten. Gleichzeitig stellt sich die Frage, ob der Nutzen somatischer Gentherapie ihre eventuell unbekannten (Langzeit-)Risiken aufwiegt, vor allem bei Krankheiten mit alternativen Behandlungsmöglichkeiten (Graumann, 2000).

Es bestehen weitere zu reflektierende ethische Aspekte in Bezug auf die Behandlung verschiedener seltener Erkrankungen, welche zwar nicht spezifisch der somatischen Gentherapie mit Genome Editing zuzuordnen, aber dennoch relevant sind:

- Die mitunter geringen Anwendungszahlen und -erfahrungen in klinischen Studien vor Marktzulassung könnten zu grösserer Unsicherheit in Bezug auf Wirksamkeit und Nebeneffekte als bei anderen Therapien führen.
- Das Schüren hoher positiver Erwartungen und Vernachlässigen negativer Seiten vonseiten der Wissenschaft, der Unternehmen und der Medien könnte negative Auswirkungen auf Patientinnen und Patienten haben.
- Die Finanzierung derartiger Therapien ist mitunter nicht für alle Betroffenen sichergestellt (siehe unten).
- Das Vorhandensein von Therapiemöglichkeiten könnte zu einer Zunahme von mitunter nicht notwendigen und problematischen Neugeborenen-Screenings für bestimmte, womöglich erst spät eintretende und nicht letale Erkrankungen führen.
- Die Veränderung der Krankheitssymptome (und deren Dauer) im Lebensverlauf sowie damit verbundene Aspekte der Langzeitpflege und weiterer medizinischer Eingriffe werfen Fragen in Bezug auf die Lebensqualität auf (King & Bishop, 2017).

Durch die zunehmende Verfügbarkeit von somatischen Gentherapien rücken insbesondere die Finanzierung und der Zugang zu diesen Behandlungen verstärkt in den Mittelpunkt. Die Kosten somatischer Gentherapie sind mitunter hoch (siehe Tab. 4) und liegen für beispielsweise Glybera, einer 2012 zugelassenen Therapie, bei 1,1 Millionen Euro. Das Resultat des hohen Preises von und der geringen Zahl an Behandelten mit Glybera war, dass 2017 die produzierende Pharmafirma von einer Verlängerung der Zulassung absah.

Tab. 4: Kosten ausgewählter somatischer Gentherapien

Medikament	Zulassung	Kosten	Quelle
Kymriah	2018	ca. 320 000 €	(Transkript, 2018)
Yescarta	2018	ca. 328 000 €	(Clarke & Berkrot, 2017)
Luxturna	2017	ca. 750 000 €	(Berkrot, 2018)
Spinraza	2017	ca. 660 000 €	(Hirschler, 2018)
Glybera	2012	ca. 1 000 000 €	(Morrison, 2015)

Das Beispiel Glybera zeigt, dass somatische Gentherapie nicht nur an einer mangelnden Wirksamkeit scheitern kann, sondern an einer Verkettung verschiedener Faktoren. Eine enge Kooperation von Krankenkassen und Unternehmen zum Nutzen der Patientinnen und Patienten scheint naheliegend. Spätestens seit der Zulassung der ersten Gentherapien werden diesbezüglich alternative Bezahlmodelle angedacht. Die Summe möglicher Bezahlmodelle ist vielseitig – Carr und Bradshaw (2016a) haben vier Modelle definiert:

- Bezahlung vorweg: Die Bezahlung zu Beginn der Therapie bringt Unternehmen den Vorteil, dass die Kosten für die Herstellung der Therapie gleich zu Beginn eingespielt werden; für Krankenkassen besteht der Nachteil, dass sofort ein hoher Geldbetrag fällig wird und sich das Risiko des Therapieerfolgs auf sie verlagert.
- Ein Rentenmodell, so Carr und Bradshaw, würde dieses Risiko auf beide Seiten verteilen. Hier sollen regelmässige Zahlungen vonseiten der Krankenkassen bis zu einem vorweg festgelegten Betrag geleistet werden. Die definitive Höhe der Zahlungen orientiert sich schlussendlich am tatsächlichen Erfolg der Behandlungen. Bei diesem Modell wäre für Unternehmen eine gewisse Planbarkeit der Einnahmen gewährleistet, während die Krankenkassen die Zahlungen über einen längeren Zeitraum ausweiten und das Risiko des Therapieerfolgs etwas abfedern können.
- Ein Modell der Aufwertung geistiger Eigentumsrechte (in Form von längeren Patenten oder Lizenzierungen) soll einen Anreiz für die Unternehmen darstellen, von initialen hohen Preisen abzusehen, weil längere Einnahmep Perioden möglich sind.
- Im fondsbasierten Modell schlagen Carr und Bradshaw vor, dass die Bezahlung der somatischen Gentherapien aus sozialen Fonds erfolgt, die von privaten Unternehmen und Versicherern finanziert werden, um die finanzielle Belastung von den nationalen Krankenkassen zu nehmen (Carr & Bradshaw, 2016b).

Für drei neu zugelassene Gentherapeutika werden bereits alternative Bezahlmethoden angeboten. Novartis hat eine Vereinbarung mit den Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)⁶⁵ getroffen, dass die Kosten für eine Behandlung mit Kymriah nur dann anfallen, wenn am Ende des ersten Monats die Therapie Erfolge zeigt. Ähnliche Vereinbarungen gibt es auch für die Medikamente Luxturna und Yescarta.

⁶⁵ Eine staatliche Behörde der USA.

Die Beurteilung der Frage nach einer Finanzierung von somatischer Gentherapie steht in Zusammenhang mit eventuell langwierigen Behandlungen oder gar Pflege und der Möglichkeit, einhergehende Kosten einzusparen (Dunbar et al., 2018). Da in vielen Fällen die Opportunitätskosten⁶⁶ nicht (zur Gänze) bekannt sind, ist eine abschliessende, definitive Einschätzung, inwiefern somatische Gentherapie eine vergleichsweise «teure» oder «günstige» Therapie darstellt, schwer möglich. Die Berechnung der Kosten für eine Therapie selbst gestaltet sich bereits schwierig, denn eine Addition einzelner Faktoren und deren Vergleich können nur annäherungsweise die individuellen Unterschiede der körperlichen Konstitution, damit zusammenhängender Bedürfnisse sowie der Behandlungsalternativen abbilden. So können unterschiedliche Behandlungszeiträume und unterschiedliche physische Konditionen zu unterschiedlichen Kosten führen. Das Beispiel der mit Glybera behandelten Patientin illustriert diese grundlegenden Schwierigkeiten: Während sich bei der einzigen bislang behandelten Patientin die Behandlung auf 900 000 € summierte, wäre diese Summe bei Menschen mit höherem Körpergewicht noch höher ausgefallen.

Das Versprechen, Krankheiten zu heilen ohne weitreichende Auswirkungen auf das menschliche Erbgut zu haben (im Sinne von Vererbbarkeit der Veränderungen), scheint im Prinzip eher gesellschaftliche Akzeptanz zu finden als die Keimbahntherapie. Bei der somatischen Gentherapie stehen vielmehr die Risiken für das behandelte Individuum im Fokus. Ausserdem werden die Übernahme der hohen Kosten für Entwicklung und Einsatz von somatischer Gentherapie weitaus intensiver als grundlegende ethische Bedenken diskutiert. Spannungsfelder finden sich daher vor allem in Bezug auf finanzielle Fragen. Diese zu lösen sind neben den technischen und medizinischen Herausforderungen (u. a. Vermeidung von Off-Target-Effekten, zielgerichtete und ausreichende Einbringung mittels Vektoren, Nebenwirkungen dieser Vektoren, Wissen um Genfunktionen) die zentralen sozialen Hürden für den Erfolg somatischer Gentherapie: Wer bekommt Zugang zu den neuen Therapien? Durch den hohen Preis bisheriger Gentherapeutika und der prognostizierten Fortsetzung dieses Umstandes wird die Verfügbarkeit somatischer Gentherapien auch eine ökonomisch-soziale Perspektive erhalten.

Ebenso können Produktionsengpässe und die in einigen Fällen notwendige Individualisierung der Behandlung zusätzliche Hindernisse für den Zugang der Patientinnen und Patienten zur somatischen Gentherapie bedeuten. In Kontrast zu der Annahme, dass die Kosten somatischer Gentherapien sinken, sobald diese in grösserer Stückzahl produziert werden können, steht die Notwendigkeit, manche Therapien zu personalisieren.

4.5. Diskussion: Neubewertung von somatischer Gentherapie?

Die somatische Gentherapie ist kein neuer Ansatz, der erst durch Genome Editing-Verfahren ermöglicht wurde. Eine Reihe von Gentherapien verfügen bereits über Zulassungen und wurden bzw. werden in der Behandlung von Erkrankungen angewandt, wenn keine anderen thera-

⁶⁶ Alternativkosten oder Verzichtskosten: Welche Kosten entstehen, wenn die Therapie nicht eingesetzt wird? Das sind beispielsweise Kosten für Pflege, andere Medikamente und Therapien sowie Kosten für einen Entfall von Steuereinnahmen durch die Erwerbslosigkeit der Eltern, die sich um ein erkranktes Kind kümmern müssen.

peutischen Möglichkeiten bestehen. Genome Editing-Verfahren haben das Interesse an somatischer Gentherapie verstärkt. Dass dieses verstärkte Interesse an somatischer Gentherapie auch die Gefahr überzogener Erwartungen bietet, zeigt der Blick in die Vergangenheit. Bereits in den 1990er-Jahren wurde die somatische Gentherapie als Heilung für zuvor unheilbare Erkrankungen gesehen, eine Hoffnung, welche zwischenzeitlich enttäuscht wurde. Auch bei CRISPR besteht diese Möglichkeit der Divergenz zwischen Erwartung und Realität; wie und über welchen Zeitraum die Entwicklung letztendlich ablaufen wird, ist kaum seriös zu prognostizieren.

Genome Editing verspricht neue Möglichkeiten des präziseren und effizienteren Bearbeitens des Genoms. Auch wurden erste Erfolge in der Behandlung verschiedener Krankheiten erzielt. Mit der Entdeckung von CRISPR/Cas9 konnte eine Zunahme von Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der somatischen Gentherapie festgestellt werden; bislang haben aber nur einzelne bis heute das klinische Stadium erreicht.

Es zeigt sich, dass bekannte Nebenwirkungen somatischer Gentherapie auch bei Genome Editing bestehen. Dazu zählen insbesondere Nebenwirkungen der verwendeten Vektoren, die DNA und/oder Genome Editing-Systeme in die Zelle transportieren. Zwar wurden hier in den letzten Jahren Erfolge in der Neu- oder Weiterentwicklung verschiedener Arten von Vektoren erzielt, dennoch stellt die Einbringung nach wie vor eine Herausforderung dar. Darüber hinaus sind Fragen der Nebenwirkungen wie On- und Off-Target-Effekte der Genome Editing-Systeme selbst fallspezifisch abzuklären.

Trotz dieser Herausforderungen verspricht die lang gehegte Aussicht «Krankheit an der Wurzel zu packen» (Eckhardt, 1999, S. 3) eine erhöhte Motivation zur Fortsetzung der Forschungsaktivitäten. Seit einigen Jahren wird ein Übergang zu einer (immer mehr) personalisierten Medizin identifiziert (Mathur & Sutton, 2017; Vogenberg, Isaacson Barash & Pursel, 2010), dessen Implikationen nach wie vor ungewiss sind. Personalisierte somatische Gentherapie könnte als Teil davon gesehen werden, da viele Therapien für eine erfolgreiche Behandlung individualisiert werden können (z. B. Behandlungen mit CAR-T-Zellen).

Herausforderungen der Finanzierung müssen gesellschaftlich diskutiert und politisch gelöst werden. Abhilfe könnte hier eine «Massenproduktion» der Medikamente sein, welche vielfach angestrebt wird, aber der Personalisierung entgegengesetzt erscheint. Der (finanzielle) Interessenausgleich zwischen Herstellerfirmen und den Krankenkassen ist zentral. Hier gilt es einen Kompromiss zwischen dem (oft limitierten) Budget der Kassen einerseits und den ökonomischen Interessen der Unternehmen andererseits zu finden, um einen möglichst breiten Zugang zur somatischen Gentherapie für all jene zu ermöglichen, für die diese Therapien notwendig sind.

Aktuell lässt sich keine seriöse Einschätzung vornehmen, inwiefern die derzeitigen hohen Erwartungen an die somatische Gentherapie gerechtfertigt sind oder nicht. Während neue Möglichkeiten, die mit der Entdeckung vor allem von CRISPR einhergehen, Potenziale für Forschung und Therapie eröffnen, fehlen zum Teil handfeste klinische Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und langfristiger Neben- und Folgewirkungen. Erfolge (in Form von Medikamenten) der somati-

schen Gentherapie zeigen sich vor allem bei monogenen Erkrankungen. Im Gegensatz dazu sind bei vielen polygenen Erkrankungen Ursache und Kausalitäten noch nicht ausreichend untersucht. Hier kann CRISPR durch seine vergleichsweise kostengünstige Verwendung als Forschungsinstrument in der Grundlagenforschung zu einem besseren Verständnis beitragen.

Auch wenn eine finale Beurteilung der Möglichkeiten des Genome Editings für die somatische Gentherapie noch nicht möglich ist, sollten potenzielle Kontroversen bereits heute diskutiert werden. Deshalb ist hier eine Einbeziehung möglichst breiter Gesellschaftsbereiche ratsam.

5. Keimbahntherapie und Genome Editing

Alexander Lang und Erich Griessler

Kurz & knapp

- Die Keimbahn ist die Zelllinie, die sich in der embryonalen Entwicklung von der befruchteten Eizelle zu den Keimzellen (Eizellen, Spermien) des Menschen entwickelt. Keimzellen enthalten das Erbgut, das an die Nachkommen weitergegeben werden kann.
- Keimbahntherapie verändert gezielt die DNA in den Keimzellen oder dem Embryo. Die gentechnisch hervorgerufenen Veränderungen finden sich dann im Kind und können auch an dessen Nachfahren weitervererbt werden.
- Sie könnte zur Vermeidung der Weitergabe von genetisch bedingten Krankheiten eingesetzt werden, wobei insbesondere monogene Erkrankungen im Zentrum der Forschung stehen.
- Darüber hinaus werden die Optimierung der menschlichen Leistungsfähigkeit und die Herstellung von Krankheitsresistenzen als potenzielle zukünftige Einsatzzwecke von Keimbahneingriffen gesehen.

Genetisch bedingte Krankheiten werden durch bestimmte Genvarianten hervorgerufen. Sind die Keimzellen eines Menschen davon betroffen, so können diese im Zuge der Fortpflanzung an Nachkommen weitergegeben werden – man spricht in diesem Fall von Erbkrankheiten.⁶⁷ Je nach Art der genetischen Veränderung und deren Vererbungsweg ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Nachkommen die Mutation in sich tragen oder die Krankheit bei ihnen ausbricht, unterschiedlich hoch (siehe Infobox 18).

Schätzungen gehen von über 10'000 unterschiedlichen monogenen Erkrankungen aus. Zwar sind von einzelnen Erbkrankheiten häufig nur relativ wenige Individuen betroffen, in Summe leiden jedoch viele Personen an einer solchen (World Health Organization, 2018a). Rund 5,32 % der Neugeborenen weisen eine genetisch bedingte Erkrankung auf, die sich bis ins 25. Lebensjahr manifestiert; dabei sind multifaktoriell genetisch mitbedingte Krankheiten eingeschlossen. Von monogenen Erkrankungen sind rund 0,36 % aller Neugeborenen betroffen, von chromosomalen Veränderungen rund 0,18 % (Baird, Anderson, Newcombe & Lowry, 1988). Erbkrankheiten sind mit unterschiedlichen körperlichen Symptomen und Auswirkungen für die Betroffenen, deren Angehörige, das Gesundheitssystem und die Gesellschaft verbunden. Manche genetisch bedingte Erkrankungen führen zum Tod des betroffenen Kindes. Andere gehen mit mitunter schmerzhaften Gebrechen und Einschränkungen einher, die nur symptomatisch behandelt werden können, beispielsweise die Schmetterlingskrankheit, bei der die Haut der Betroffenen äusserst verletzlich ist (Laimer, Prodingner & Bauer, 2015), oder die Duchenne-Muskeldystrophie, bei der ein fortschreitender Muskelschwund zunächst zu Bewe-

⁶⁷ Gesundheit und Krankheit sowie ebenso Erbkrankheiten oder Behinderungen sind immer auch sozial konstruiert und historisch wandelbar, sind verknüpft mit Normalitätsvorstellungen, dem medizinischen Wissen und soziopolitischen Wertesystemen. Von genetischen Prädispositionen und daraus folgenden Symptomen betroffene Personen und Gruppen beurteilen sich mitunter nicht als «krank», sondern sehen darin einen für sie normalen Zustand, der nur von einer gesellschaftlichen Norm abweicht (Flick, 1998; Kastl, 2017, S. 35–55; Schroer & Wilde, 2016). Wenn im Folgenden von Erbkrankheit oder genetisch bedingten Erkrankungen gesprochen wird, so folgt dies medizinischen Definitionen. Diese pragmatische Zuschreibung soll nicht implizieren, dass die medizinische Sicht immer auch die subjektive Erfahrung aller Menschen widerspiegelt (siehe Abschnitt 5.3).

gungseinschränkungen und dann zum Tod führt (Yiu & Kornberg, 2015). Die erblich bedingte Stoffwechselerkrankung Phenylketonurie wiederum kann bei früher Diagnose direkt nach der Geburt durch eine entsprechende Ernährung behandelt werden; eine normale Entwicklung und Lebenserwartung sind dann möglich (van Wegberg et al., 2017). Andere Erbkrankheiten wie etwa Chorea Huntington treten erst im Erwachsenenalter auf und führen zu schwerwiegenden Krankheitssymptomen und einer verkürzten Lebenszeit (Bates, 2005).

Infobox 18: Die menschliche Keimbahn und Erbkrankheiten

Als Keimbahn wird die Zelllinie bezeichnet, die in der befruchteten Eizelle (Zygote) zu Keimzellen des Menschen werden (Eizellen, Spermien). In der embryonalen Entwicklung werden Urkeimzellen von den somatischen Zellen getrennt; diese Urkeimzellen differenzieren sich später in Keimzellen aus. Keimzellen beinhalten die vollständige genetische Information, die an die nächste Generation weitergegeben werden kann (Müller & Hassel, 2018, S. 227–241).

Je nachdem, ob ein einzelnes Gen oder das Zusammenspiel mehrerer Gene für eine Erkrankung ursächlich sind, werden monogene oder polygene Erbkrankheiten unterschieden. Bei autosomalen Erkrankungen liegt das entsprechende Gen auf einem Autosom (Nicht-Geschlechtschromosom), bei einer gonosomalen Erkrankung auf einem Gonosom (Geschlechtschromosom); bei Letzteren sind insbesondere X-chromosomale Erkrankungen von Bedeutung. Darüber hinaus gibt es mitochondriale Erbkrankheiten, die nur über die Mutter vererbt werden. Viele Erkrankungen entstehen aus einem Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen; die genauen Zusammenhänge sind häufig unklar. Treten genetische Veränderungen in der Keimzelle oder der Embryonalentwicklung spontan auf, wird von *de novo* Mutation gesprochen.

Weitergabe und Auftreten von Erbkrankheiten hängen davon ab, ob die Vererbung des Gens rezessiv oder dominant erfolgt: Rezessive Erbkrankheiten (z. B. Phenylketonurie oder zystische Fibrose) sind die häufigsten Erbkrankheiten. Sie manifestieren sich im Phänotyp, falls beide Chromosomen dieselbe Genmutation besitzen (homozygot); bei Mutation auf nur einem Chromosom (heterozygot) nicht. Rezessive Erbkrankheiten können auftreten, wenn beide Elternteile zumindest über ein entsprechend mutiertes Gen verfügen; die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung des Kindes beträgt dann 25 %. Ist ein Elternteil selbst erkrankt, verfügt also über die Mutation auf beiden Chromosomen, ist die Wahrscheinlichkeit höher. Bei dominanten Erbkrankheiten (z. B. Chorea Huntington) reicht die Mutation des Gens auf einem Chromosom bereits aus, um zu erkranken. Bei einem Elternteil mit einem entsprechenden Gen besteht eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind erkrankt (Graw, 2015, S. 595–654).

Die Keimbahntherapie stellt einen weitgehend theoretischen Ansatz zur Verhinderung von Erbkrankheiten dar. Bislang gibt es nur einen bestätigten am Menschen durchgeführten klinischen Versuch einer Keimbahntherapie mittels Genome Editing (siehe Abschnitt 5.7).⁶⁸ Mehrere Laborversuche mit menschlichen Embryonen wurden unter Anwendung von Genome Editing-Verfahren bereits durchgeführt. Die Veränderung der Keimbahn von Tieren wurde demgegenüber bereits häufiger und umfassender vorgenommen, was die Möglichkeiten und Grenzen sowie die biomedizinischen Herausforderungen derartiger Unterfangen aufzeigt – so etwa, wie bereits erörtert, im Bereich der Xenotransplantation (Kapitel 3).

⁶⁸ Stand Januar 2019. Eine Ausnahme stellen klinische Versuche mit Mitochondrien-Ersatztherapien dar (siehe Abschnitt 5.1.1).

Vor dem Hintergrund biotechnologischer und wissenschaftlicher Entwicklungen, insbesondere der Entschlüsselung des menschlichen Genoms und Methoden des Genome Editings, ist die Keimbahntherapie erneut zu einem Diskussionsthema geworden (Bosley et al., 2015; Deutscher Ethikrat DER, 2017a; Lanphier, Urnov, Haecker, Werner & Smolenski, 2015; Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin NEK, 2016). Gerade weil die genetische Veränderung – anders als bei der somatischen Gentherapie – nicht nur das behandelte Individuum betrifft, sondern alle weiteren Nachkommen und damit das Genom der Menschheit, sind die Bedenken gravierender (Ormond et al., 2017, S. 169). Über den Einsatz zur Prävention genetisch bedingter Erkrankungen hinaus dreht sich die Debatte auch um die potenzielle Verwendung von Keimbahntherapie zur Verbesserung oder Optimierung des Körpers, dem sogenannten Human Enhancement.

Infobox 19: Zwei Erbkrankheiten: Mukoviszidose und Chorea Huntington

Die *Mukoviszidose* oder *zystische Fibrose* ist mit einem Auftreten bei etwa einer von 3300 Lebendgeburten die häufigste Erbkrankheit in der Schweiz (Korten et al., 2018). Sie ist monogen durch die Mutationen des CFTR-Gens hervorgerufen und wird autosomal-rezessiv vererbt. Beide Eltern müssen für die genetische Mutation zumindest heterozygot sein, damit es zu einer Erkrankung kommen kann. Mukoviszidose ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der die Bildung von Drüsensekreten nicht normal funktioniert, wodurch es zu Verschleimungen der Atemwege und des Verdauungstraktes kommt. Diese führen zu vermehrten Erkrankungen der Atemwege, Schädigungen der Lunge und Verdauungsstörungen. Die Erkrankung kann immer besser behandelt werden und die Lebenserwartung hat sich in den letzten Jahrzehnten erhöht; trotzdem liegt sie in entwickelten Ländern mit einem Median von 40 Jahren unter der allgemeinen Lebenserwartung. Sie ist nicht heilbar und verläuft letztendlich tödlich (Elborn, 2016).

Chorea Huntington ist eine monogene, autosomal dominant vererbte, tödliche neurologische Erkrankung. Sie wird auf eine Mutation des Gens *Huntingtin* (HTT) zurückgeführt. Chorea Huntington hat eine Inzidenzrate von weltweit etwa 2,71 per 100 000 Personen im Jahr, wobei diese Rate mit 5,7 in Europa, Nordamerika und Australien höher ist (Pringsheim et al., 2012). Chorea Huntington bricht meist rund um das 40. Lebensjahr aus. Symptome sind unter anderem Störungen des Gedächtnisses, Veränderungen der Persönlichkeit und auch Bewegungsstörungen; Patientinnen und Patienten sterben etwa 15 bis 20 Jahre nach Krankheitsausbruch. Die Symptome können zwar gemildert, das Voranschreiten der Krankheit kann jedoch nicht gestoppt werden (Bates, 2005; Graw, 2015, S. 626–628).

In den folgenden Abschnitten werden mögliche Anwendungen der Keimbahntherapie und damit verknüpfte Chancen, aber auch medizinische Herausforderungen und Risiken sowie ethische und soziale Bedenken erläutert. Leserinnen und Leser, die mit dem Thema grundsätzlich vertraut sind, können sich direkt mit Abschnitt 5.4 und der Bedeutung von Genome Editing-Verfahren für die Keimbahntherapie beschäftigen. Die Ausführungen werden um die Perspektive der Stakeholder ergänzt, die an einem Workshop im Oktober 2018 in Bern teilgenommen haben (siehe Abschnitt 1.5). Der ethische Diskurs wird von Harrer et al. in Kapitel 10 des vorliegenden Berichtes im Detail analysiert, die rechtlichen Rahmenbedingungen von Gruber und Sommer in Kapitel 9, insbesondere Abschnitt 9.2 erörtert und diskutiert.

5.1. Anwendungen und Chancen der Keimbahntherapie

Die Keimbahntherapie zielt darauf ab, Gene in den Keimzellen gezielt zu verändern, um somit die Weitergabe und das Auftreten bestimmter Genvarianten zu verhindern. Im Zuge der Fortpflanzung würden unerwünschte Genvarianten in der DNA der befruchteten Eizelle oder bereits zuvor in der DNA der Keimzellen verändert werden. Verfügen die Eltern über genetische Anlagen, die an das Kind weitergegeben werden und zu einer Erkrankung führen würden, könnte durch eine derartige Vorgangsweise diese Vererbung unterbunden werden. Das Kind würde nicht mehr über die genetische Mutation verfügen, wäre vor dieser genetischen Erkrankung geschützt und könnte diese auch nicht mehr weitervererben. Die Keimbahntherapie basiert – anders als andere Methoden der Reproduktionsmedizin wie Präimplantations- oder Pränataldiagnostik (siehe Infobox 20) – weniger auf dem Prinzip der Auswahl eines gesunden Embryos, als vielmehr auf dem Prinzip der gezielten Herstellung eines gesunden Embryos. Gleichzeitig wird angenommen, dass auch die Keimbahntherapie Verfahren der Präimplantationsdiagnostik (PID) nutzen würden, um ihre Wirksamkeit vor dem Beginn einer Schwangerschaft zu überprüfen (Ishii, 2015).

Infobox 20: Reproduktionsmedizin und die Verhinderung von genetischen Prädispositionen

Die Reproduktionsmedizin beschäftigt sich mit Fragen der Fortpflanzung, der Fertilität sowie der unterstützten Herbeiführung von Schwangerschaften und Geburten, etwa durch künstliche Befruchtung (In-vitro-Fertilisation, IVF). Im Zuge der künstlichen Befruchtung kann die DNA der im Labor erzeugten Embryonen vor dem Einsetzen in den Mutterleib analysiert werden (Wischmann, 2012). Diese Präimplantationsdiagnostik (PID) kann auch für die Identifikation genetisch bedingter Erkrankungen eingesetzt werden, u. a. für Mukoviszidose, Thalassämie oder Chorea Huntington. Die diagnostischen Möglichkeiten haben sich in den letzten Jahren durch neue Gen-Sequenzierungstechnologien erweitert. (Lee, Chow, Yeung & Ho, 2017). Von den üblicherweise mehreren im Labor erzeugten Embryonen können dann jene in die Gebärmutter eingebracht werden, die nicht über die unerwünschte Genvariante verfügen.

Bei Vorliegen einer Schwangerschaft können mittels invasiver und nicht invasiver Verfahren der Pränataldiagnostik (PND) ebenfalls der Zustand, unterschiedliche Charakteristika oder auch genetische Prädispositionen des Embryos erkannt werden, etwa ob eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Trisomie 21 vorliegt. Während dann bei einigen Erkrankungen Geburtsvorkehrungen getroffen oder erste Therapien gestartet werden, können bei anderen, nicht therapierbaren genetisch bedingten Zuständen oder Erkrankungen nach Beratung der Eltern mitunter Schwangerschaftsabbrüche vorgenommen werden (Müller & Hassel, 2018, S. 178–182). Diese zielgerichteten Auswahlverfahren von Embryonen sind aus unterschiedlichen Gründen umstritten (siehe Abschnitt 5.3).

Eingriffe mit Genome Editing könnten an verschiedenen Stellen der Keimbahn eingreifen und für unterschiedliche Zwecke genutzt werden. Diese werden im Folgenden kurz erörtert, bevor dann auf die damit verbundenen Herausforderungen und Risiken eingegangen wird.

5.1.1 Ansätze der Keimbahntherapie

Im Zentrum der Debatte rund um Keimbahntherapie stehen gentechnische Eingriffe in den Embryo in einem frühen Stadium der Entwicklung. Mittels künstlicher Befruchtung würden im Labor (*in vitro*) Embryonen hergestellt werden, die dann gentechnisch verändert werden könn-

ten. Beim Einsatz von Genome Editing wird das entsprechende Genome Editing-System – in Versuchen derzeit zumeist CRISPR/Cas9 und eine DNA-Vorlage – mittels Mikroinjektion in die Zygoten eingebracht. Das Genome Editing-System veränderte dann entsprechend seiner Programmierung die DNA der behandelten Embryonen. Nach einigen Tagen der weiteren Entwicklung der Embryonen würden ihnen einzelne Zellen entnommen und mit Verfahren der PID analysiert werden. Damit würde überprüft, ob die Veränderung des entsprechenden Gens erfolgreich war und die Embryonen sich normal entwickeln. Die passenden Embryonen könnten dann in die Gebärmutter eingesetzt werden, wo sie nach ihrer Einnistung heranreifen würden (Ishii, 2017b; Vassena et al., 2016).

Daneben bestehen weitere Eingriffsmöglichkeiten in die Keimbahn über die Keimzellen, ohne dass direkte Eingriffe in die Embryonen vorgenommen werden müssten. So könnten entnommene Eizellen analysiert und bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition gentechnisch verändert werden. Dieser Ansatz könnte bei mitochondrialen Erbkrankheiten eingesetzt werden, die aufgrund von Mutationen in der DNA in den Mitochondrien entstehen. Da beim Menschen Mitochondrien nur über die Eizelle, nicht aber über die Spermien weitergegeben werden, werden diese Erkrankungen nur über die Mutter vererbt (Reddy et al., 2015). Die Keimbahntherapie kann ebenso bei den Keimzellen des Mannes ansetzen. Aus spermatogonialen Stammzellen (Spermatogonial Stem Cells, SSCs) entstehen in den Hoden Spermien. Mittels Genome Editing könnten SSCs, die zuvor mittels Hodenbiopsie entnommen wurden, zielgerichtet verändert werden. Die modifizierten SSCs würden dann zurück in die Hoden verpflanzt, wo sie die entsprechend «korrigierten» Spermien herausbilden könnten (Mulder et al., 2016). Bei diesem Ansatz ist noch unklar, wie sichergestellt werden kann, dass die SSCs, welche die befruchtenden Spermien hervorbringen, in jedem Fall über die erwünschte genetische Modifikation verfügen.

Die Mitochondrien-Ersatztherapie stellt einen weiteren Eingriff in die Keimbahn dar (Darnovsky, 2013), der bereits in einem geringen Ausmass klinisch umgesetzt wurde. Damit sind jedoch nur sehr spezifische, selten auftretende Mitochondriopathien verhinderbar, indem mitochondriale DNA einer Spenderin genutzt wird. Mitochondriale Erbkrankheiten entstehen aufgrund von Mutationen in der mitochondrialen DNA (mtDNA) und werden nur über die Mutter weitergegeben.⁶⁹ Sie zeigen sich in unterschiedlichen Schweregraden und Erkrankungsformen, vor allem das Nervensystem und die Muskulatur betreffend, sind nur symptomatisch behandelbar und nicht heilbar. Falls nur wenige Mutationen in den Mitochondrien der Mutter vorhanden sind, können diese bei ihr asymptomatisch oder mit geringen Symptomen verbunden sein. Sie können aber trotzdem an Nachkommen weitergegeben und dann schwerere gesundheitliche Auswirkungen haben. Im Rahmen einer künstlichen Befruchtung kann durch einen Mitochondrien-Transfer die Weitergabe der mutierten DNA verhindert werden. Dabei werden die Mitochondrien der Mutter durch unterschiedliche Verfahren im Zuge der In-vitro-Fertilisation (IVF) mit den Mitochondrien einer Spenderin ersetzt, indem der Eizellkern der Mutter in eine entkernte Eizelle der Spenderin übertragen wird. Mit Mitochondrien-Ersatztherapie sind zum Teil ähnliche ethische und soziale Bedenken verbunden wie mit Genome Editing im Rahmen von Keimbahneingriffen (Fogleman, Santana, Bishop, Miller & Capco, 2016).

⁶⁹ Die mitochondriale DNA findet sich im Plasma der Eizelle und in dem Schwanzteil des Spermiums, der bei der Befruchtung abgeworfen wird und somit nicht in die Eizelle und den Embryo gelangt.

Zwar wurden bereits in den 1990er-Jahren erfolgreich Kinder durch Transfer von Zytoplasma der Eizelle (die auch Mitochondrien enthält) u. a. in den USA gezeugt (Barritt, Brenner, Malter & Cohen, 2001; Jacques Cohen, Scott, Schimmel, Levron & Willadsen, 1997), jedoch hat in jüngerer Vergangenheit insbesondere eine Gesetzesänderung in Grossbritannien für Aufsehen gesorgt: 2015 wurde die Mitochondrienspende als Teil von IVF im Rahmen klinischer Studien legalisiert (Castro, 2016). Darüber hinaus wurde 2017 der Fall einer US-Amerikanerin publiziert, die sich in Mexiko einer solchen Prozedur unterzogen und ein Kind zur Welt gebracht hat. Zwar verfügt der geborene Junge über einen geringen Anteil an mtDNA mit entsprechenden Mutationen (je nach Gewebe rund 2,4 % bis 9,2 %), ist aber gesund (J. Zhang et al., 2017). Der Mitochondrien-Austausch stellt damit eine bereits in geringem Ausmass praktizierte, spezielle Form des Keimbahneingriffs dar (Adashi & Cohen, 2016).

Eine weitere Strategie wäre der Eingriff in induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen). Es ist möglich, somatische Zellen einer Person im Labor zu iPS-Zellen zu reprogrammieren (Takahashi et al., 2007; J. Yu et al., 2007). Diese iPS-Zellen könnten gentechnisch verändert und zu Keimzellen ausdifferenziert werden, auf deren Basis Embryonen erzeugt würden. Bei Mäusen ist die Erzeugung von Nachkommen mittels Herstellung von Eizellen aus pluripotenten Stammzellen im Labor – mit geringer Erfolgsrate – durchgeführt worden (Hikabe et al., 2016). Auch Spermien konnten mittels ES-Zellen im Labor hergestellt und für die erfolgreiche Befruchtung von Eizellen verwendet werden; die Mäuse-Nachkommen sind gesund auf die Welt gekommen (Q. Zhou et al., 2016). Laborversuche zielen bereits auf die Herstellung von Urkeimzellen aus menschlichen iPS-Zellen ab; diesem Ansatz wird eine grössere Realisierbarkeit zugesprochen als der direkten Herstellung von Spermien oder Eizellen (Canovas, Campos, Aguilar & Cibelli, 2017). Die Herstellung von Keimzellen aus menschlichen iPS-Zellen und eine folgende künstliche Befruchtung sind dennoch weitgehend Theorie. Mit diesem Ansatz wären umfassende Modifikationen der Stammzellen und genetische Analysen möglich, noch bevor ein Embryo erzeugt wird (Greenfield et al., 2017).

5.1.2 Anwendungsfälle der Keimbahntherapie

Keimbahneingriffe könnten für unterschiedliche Zwecke eingesetzt werden. Grob lassen sich die Verhinderung des Auftretens von Erbkrankheiten, die Steigerung oder Herstellung der Fruchtbarkeit der Eltern und die Verbesserung oder Optimierung des menschlichen Körpers (Human Enhancement) identifizieren. Die Grenze zwischen therapeutischen und nicht therapeutischen Zielen ist nicht immer klar zu ziehen, auch weil bei der Veränderung der Keimbahn noch keine Patientinnen und Patienten im eigentlichen Sinne vorliegen, die an einer Krankheit leiden, sondern nur das Potenzial einer Erkrankung besteht (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 49).

Prävention der Weitergabe von Erbkrankheiten

Der wahrscheinlichste Anwendungsfall der Keimbahntherapie stellt die Prävention der Weitergabe von Erbkrankheiten dar, wobei monogene Erkrankungen als primäres Einsatzfeld von Keimbahneingriffen erscheinen. Bei diesen kann das verantwortliche Gen klar identifiziert und dann entsprechend verändert werden, wodurch die Vererbung und das Auftreten der Krankheit unterbunden werden würde. Weniger wahrscheinlich, aber prinzipiell möglich, ist der Einsatz von Keimbahntherapie zur Verhinderung von polygenen oder multifaktoriellen Erkrankungen. Gerade neuere Verfahren des Genome Editings könnten dazu notwendige multiple Veränderungen im Genom einfacher als zuvor gleichzeitig hervorrufen. Dennoch: zwar wächst das Wissen um den Einfluss und das Zusammenspiel verschiedener Gene und Umweltfaktoren beständig, aber derzeit wird die Keimbahntherapie bei polygenen oder multifaktoriellen Erkrankungen als weniger realistische Anwendung gesehen, wenngleich dies langfristig grundsätzlich nicht auszuschliessen ist (Gyngell, Douglas & Savulescu, 2017).

Je nachdem, wie die entsprechende monogene Erkrankung vererbt wird, würde eine Keimbahntherapie eingesetzt werden oder es stünde die Alternative der PID zur Verfügung. Voraussetzung für beide ist, dass die genetische Prädisposition der Eltern bekannt ist beziehungsweise diese von einer bekannten genetisch bedingten Erkrankung betroffen sind (siehe Abschnitt 5.2.5). Die Kombination der genetischen elterlichen Vorbedingungen und die Art der entsprechenden Gene (autosomal oder gonosomal, rezessiv oder dominant) sind entscheidend dafür, ob einzig die Keimbahntherapie als medizinisch-therapeutisches Mittel zur Verhinderung der Weitergabe infrage kommt. Wenn von zwei Elternteilen mit Kinderwunsch nur eine Person über eine entsprechende genetische Veranlagung verfügt, besteht bei autosomalen Erbgängen immer die Möglichkeit, dass Embryonen gezeugt werden, die nicht über die genetische Veranlagung oder die Erkrankung verfügen. Diese Embryonen können auch derzeit schon mittels PID ausgewählt werden – und PID müsste beim derzeitigen Stand der Technik ebenso bei Keimbahntherapie genutzt werden. Bei autosomal-rezessiven Erkrankungen wären diese unter Umständen zwar Träger des Gens, jedoch ohne zu erkranken.

Daneben lassen sich einige Fälle identifizieren, in denen Keimbahneingriffe derzeit die einzige medizinisch-technologische Option darstellen, um eine Erkrankung des Kindes zu verhindern:

- 1) Beide Elternteile haben die gleiche rezessiv vererbte Erkrankung, etwa Mukoviszidose oder Sichelzellenanämie. Hier wäre eine Auswahl eines gesunden Embryos nach PID nicht möglich, da alle Embryonen homozygot in Bezug auf die entsprechenden krankheitsauslösenden Gene wären.
- 2) Verfügt ein Elternteil über homozygot genetische Anlagen für eine autosomal-dominant vererbte genetische Erkrankung, was in seltenen Fällen etwa bei Chorea Huntington auftritt (Wexler et al., 1987), wären alle Nachfahren heterozygot und würden erkranken.
- 3) In anderen Fällen ist die Wahrscheinlichkeit für Embryonen beziehungsweise Kinder, die über die entsprechenden genetischen Bedingungen für eine Erkrankung verfügen, so weit erhöht, dass auch im Zuge einer IVF mit anschließender Pränataldiagnostik die Chancen gering sind, ein Kind ohne genetischer Prädisposition zu erhalten. Ein solcher Fall wäre, wenn ein Elternteil selbst an einer autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung leidet und das andere Elternteil zwar nicht erkrankt, aber über das Gen heterozygot verfügt. Auch bei

dominant vererbaren Erkrankungen ist die Wahrscheinlichkeit bei einem erkrankten Elternteil erhöht. Hier könnten Keimbahneingriffe die Anzahl der zur Verfügung stehenden Embryonen erhöhen (H. Ma et al., 2017, S. 418).

Das Auftreten von derartigen Fällen, in denen Keimbahntherapie die einzige Möglichkeit für gesunde leibliche Nachkommen darstellt, wird als selten bis äusserst selten eingestuft (SHW Keimbahntherapie), wobei genaue Zahlen über z. B. nicht erfüllte Kinderwünsche von betroffenen Paaren fehlen. Gleichzeitig könnten in manchen Fällen auch die PID an Grenzen stossen, etwa wenn aufgrund anderer Umstände nicht genügend gesunde Embryonen zur Auswahl zur Verfügung stehen (Interview A. Rauch).

Behandlung von Chromosomenaberrationen

Während die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Erbkrankheiten durch genetische Analyse der DNA der Eltern eingeschätzt werden kann, sind genetische Veränderungen, die spontan im Zuge der embryonalen Entwicklung auftreten, nur mittels Präimplantations- oder Pränataldiagnostik vor der Geburt zu erkennen. Beispielsweise bestehen für das Auftreten von Trisomie 21 zwar einzelne Risikofaktoren, jedoch ist diese Chromosomenaberration keine durch Vererbung bedingte Erkrankung, sondern entsteht im Zuge der Embryonalentwicklung (Infobox 21). Ebenso können andere genetische Mutationen unvorhergesehen auftreten; in solchen Fällen würde nur eine breit angelegt genetische Analyse im Rahmen der PID – auch ohne vorangegangene Indikation – Keimbahneingriffe ermöglichen.

Infobox 21: Trisomie 21 – Downsyndrom: keine Erbkrankheit

Trisomie 21 ist zumeist kein «vererbter» Zustand, sondern eine *Chromosomenaberration*, die im Zuge der embryonalen Entwicklung entsteht. Die genetische Prädisposition der Eltern spielt in diesen Fällen keine Rolle. Nur bei spezifischen Formen der Translokations-Trisomie 21 existiert eine genetische Prädisposition aufseiten der Eltern. Während in Körperzellen normalerweise 46 Chromosomen- beziehungsweise 23 Chromosomen-Paare vorkommen, verfügen Menschen mit Trisomie 21 über ein dreifach vorhandenes 21-Chromosom und damit über insgesamt 47 Chromosomen. Diese Veränderung ruft die für das Downsyndrom typischen körperlichen Merkmale hervor. Sie ist die häufigste beim Menschen auftretende Trisomie und betrifft etwa eine von 700 Geburten, wobei die Wahrscheinlichkeit mit dem Alter der Mutter ansteigt und von äusseren Faktoren beeinflusst werden kann (Graw, 2015, S. 611–614). Betroffene, Angehörige und andere gesellschaftliche Akteurinnen und Akteure stellen die Definition des Downsyndroms als Krankheit oder Behinderung infrage. Gleichzeitig kann Trisomie 21 im Zuge der Präimplantations- oder Pränataldiagnostik erkannt werden und Schätzungen gehen davon aus, dass die Mehrzahl der Schwangerschaften nach einer positiven Diagnose abgebrochen wird – genaue Daten dazu existieren jedoch nicht.

Eingriffe in das Erbgut wären auch bei Chromosomenaberrationen prinzipiell möglich. Wie später im Detail beschrieben wird (siehe Abschnitt 5.4.1), haben Forschungsgruppen im Labor bereits ganze Chromosome mittels Genome Editing in Mäusen und menschlichen iPS-Zellen gelöscht (Adikusuma, Williams, Grutzner, Hughes & Thomas, 2017; Zuo et al., 2017). Zusätzliche Chromosomen, etwa bei Trisomie 21, könnten so möglicherweise *in vitro* in der Zygote entfernt werden.

Sollten gezielte Keimbahneingriffe einmal routinemässig möglich sein, könnte dies sogar Abtreibungen oder die Selektion von Embryonen mit bestimmten genetischen Prädispositionen für Erbkrankheiten oder Chromosomenaberrationen verhindern (Irrgang, 1995, S. 248–249; John, 2009, S. 217). Derzeit würden aber selbst bei den Ansätzen der genetischen Veränderung der Keimzellen in weiterer Folge eine künstliche Befruchtung sowie PID durchgeführt werden, um zu überprüfen, ob der Eingriff die gewünschten Ergebnisse erbracht hat. Erst dann würden ausgewählte befruchtete Eizellen in die Mutter eingesetzt werden (Ishii, 2015).

Behandlung von Unfruchtbarkeit

Eingriffe in die Keimbahn könnten nicht nur Erbkrankheiten verhindern, sondern auch zur Behandlung von Unfruchtbarkeit genutzt werden. Schätzungen gehen davon aus, dass etwa 8 % bis 12 % aller Paare im reproduktionsfähigen Alter davon betroffen sind (Ombelet, Cooke, Dyer, Serour & Devroey, 2008), wobei es je nach Region wesentlich mehr sein können (Mascarenhas, Flaxman, Boerma, Vanderpoel & Stevens, 2012). Unfruchtbarkeit ist in manchen Fällen auf genetische Ursachen zurückzuführen (Miyamoto, Minase, Okabe, Ueda & Sengoku, 2015). Durch die Entnahme und zielgerichtete genetische Modifikation von SSCs könnten die Betroffenen wieder fruchtbar werden (Gassei & Orwig, 2016; Mulder et al., 2016). Der Einsatz von Keimbahntherapie gegen genetisch bedingte Erkrankungen könnte in manchen Fällen als Nebeneffekt nicht nur positive Auswirkungen auf die Gesundheit der Betroffenen, sondern auch auf deren Fruchtbarkeit haben. Bestimmte Gene, die etwa mit Krebserkrankungen in Verbindung gebracht werden, stehen in Verdacht, auch negativ auf die Fruchtbarkeit zu wirken (W. Lin, Titus, Moy, Ginsburg & Oktay, 2017).

Herstellung von Krankheitsresistenzen

Neben der Verhinderung von genetisch bedingten Erkrankungen könnten Keimbahneingriffe ebenfalls zur Prävention von Infektionskrankheiten genutzt werden (Gyngell et al., 2017). Diese Nutzung von Keimbahneingriffen kann zwischen therapeutischem und optimierendem Einsatz angesiedelt werden. Manche Gene bewirken Resistenzen gegen Erkrankungen oder schwächen deren Verlauf ab, etwa bei Malaria. Sogar genetische Erkrankungen wie Sichelzellenanämie oder Thalassämie wirken gegen den Malariaerreger beziehungsweise dessen Krankheitssymptome (Hedrick, 2011). In Tierversuchen wurde Genome Editing bereits erfolgreich zur Herstellung von Erregerresistenzen eingesetzt: Bei Schweinen wurde ein Gen ausgeschaltet, welches einen Rezeptor für das PRRS-Virus⁷⁰ darstellt. Die so veränderten Schweine sind normal entwickelt und resistent gegen PRRS, genauso wie ihre Nachkommen (Burkard et al., 2018; Whitworth et al., 2016). Der (mutmasslich) erste Keimbahneingriff beim Menschen zielt auf eben die Herstellung einer Resistenz gegen das HI-Virus und damit eine Prävention gegen Aids ab (siehe Abschnitt 5.7).

⁷⁰ Dieses führt bei Schweinen zu Fehlgeburten und Atemwegserkrankungen und stellt in vielen Ländern eine Belastung für die Schweinezucht dar. Die Schweiz gilt als PRRS-frei (Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, 2017).

Verbesserung der Leistungsfähigkeit: Human Enhancement

Als weiterer Anwendungsfall von Keimbahneingriffen werden potenzielle nicht therapeutische Anwendungen kritisch und kontrovers diskutiert: Das sogenannte Human Enhancement, die Erweiterung und Optimierung des menschlichen Körpers und der menschlichen Fähigkeiten durch gezielte technologische Eingriffe, könnte zukünftig durch Keimbahnveränderungen hervorgerufen werden (The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM, 2017, S. 137–161). Während diese Möglichkeit durch Vertreterinnen und Vertreter des Transhumanismus, welche die Ausweitung menschlicher Fähigkeiten durch Technologie als wünschenswert beurteilen, und anderer positiv gesehen wird (Bostrom, 2003, 2005; J. Harris, 2007; Karamanou, Papaioannou, Soulis & Tousoulis, 2017), ruft sie bei anderen Bedenken oder Ablehnung hervor (Bonas et al., 2017). Der Diskurs dreht sich zumeist um Designerbabys, also Kinder, deren Merkmale in unterschiedlicher Art und Weise gezielt mit Genome Editing als Teil der Reproduktionsmedizin verändert wurden. Intelligenz oder körperliche Leistungsfähigkeit treten dabei beispielsweise als zu optimierende Eigenschaften in Erscheinung (Belluck, 2018; Kegel, 2016; Lossau, 2017; Malik, 2018). Missbrauchspotenzial ist dabei auch von staatlicher Seite aus zu denken, etwa wenn autoritäre Regime bestimmte «bevölkerungsverbessernde» Eingriffe forcieren würden (Interview A. Rauch).

Stakeholderperspektive 1: Differenzierte Betrachtung von Keimbahntherapie

Die am Workshop beteiligten Stakeholder plädierten dafür, eine differenzierte Betrachtung verschiedener Anwendungsfälle von Keimbahneingriffen zu berücksichtigen. Sie erklärten, dass es einen Unterschied mache, ob Keimbahntherapie für die Verhinderung von schweren Erbkrankheiten, die gezielte Herstellung erwünschter genetischer Varianten (z. B. Geschlechtsauswahl) oder die Verbesserung der Leistungsfähigkeit eingesetzt werden würde. Keimbahneingriffe insgesamt und undifferenziert zu betrachten, mache aus ihrer Perspektive keinen Sinn. Diesbezüglich verwiesen sie auf die Mitochondrien-Ersatztherapie, die bereits heute Realität ist und als Keimbahneingriff gesehen werden kann. Ausserdem stelle sich die Frage, inwiefern durch PID und Selektion von Embryonen ähnliche Auswirkungen bewirkt werden könnten wie mit Genome Editing für Keimbahneingriffe.

Einige Teilnehmende unterstrichen, dass die Bedeutung und Beurteilung von Keimbahntherapie je nach individueller und sozialer Perspektive unterschiedlich ausfallen wird. Von direkt Betroffenen (z. B. Eltern mit Kinderwunsch und Risiko für Erbkrankheit) würde sie womöglich anders beurteilt als von Nichtbetroffenen. Offen bleibt, wie mit diesen unterschiedlichen Perspektiven gesellschaftlich umgegangen werden kann.

Die gentechnische Optimierung des Menschen wird jedoch von den allermeisten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern als derzeit und in naher Zukunft nicht realisierbar angesehen: die meisten körperlichen Merkmale beruhen auf einem hochkomplexen Zusammenspiel verschiedener Gene und Umweltfaktoren, die bei Weitem noch nicht verstanden werden. Die zukünftige grundsätzliche Möglichkeit derartiger verbessernder Eingriffe wird aber nicht ausgeschlossen.

5.2. Herausforderungen und Risiken der Keimbahntherapie

Kurz & knapp

- Genome Editing kann unerwünschte Veränderungen am anvisierten Gen (On-Target-Effekt) oder an andere Stellen der DNA hervorrufen (Off-Target-Effekte); die Auswirkungen dieser Fehler können unterschiedlich und mitunter gravierend sein.
- Erwünschte Genveränderungen werden häufig nur in einem Teil der Zellen hervorgerufen, in anderen nicht (Mosaikbildung), was positive Effekte abschwächen und zu negativen Folgen führen könnte.
- Um Genome Editing zur Keimbahntherapie einsetzen zu können, müssten die genetischen Grundlagen von Erkrankungen oder bestimmten Phänotypen bekannt sein, was bei polygenen oder multikausalen Erkrankungen sowie vielen anderen Eigenschaften häufig nicht der Fall ist.
- Um im Zuge der Fortpflanzung überhaupt das Risiko von Erbkrankheiten feststellen und mittels Keimbahntherapie behandeln zu können, sind genetische Tests notwendig, die derzeit nicht routinemässig in einem breiten Massstab durchgeführt werden.

Die medizinisch-technischen Herausforderungen der Anwendung von Genome Editing für Keimbahneingriffe ähneln zum einen jenen in anderen Anwendungsbereichen (u. a. Off-Target- und On-Target-Effekte, Mosaikbildung). Zum anderen sind mit Keimbahneingriffen weitere Herausforderungen verbunden, die sich aus ihrem spezifischen Zweck ergeben.

5.2.1 Off-Target-Effekte

Off-Target-Effekte des Genome Editings, also Veränderungen der DNA an Stellen abseits des erwünschten Ortes im Genom (siehe grundlegend Kapitel 2, Abschnitt 2.5.3), stellen auch bei Keimbahneingriffen ein Problem dar. Im menschlichen Genom wie auch in anderen Erbanlagen kommen die Sequenzmotive der DNA, an welche die Genome Editing-Systeme binden, an unterschiedlichen Stellen vor. In experimentellen Versuchen mit Embryonen wurden bereits Off-Target-Effekte beobachtet (siehe Abschnitt 5.4). Off-Target-Effekte im Zuge von Keimbahntherapie sind insbesondere aus zwei Gründen für Sicherheitsbedenken verantwortlich:

Im Zuge des Genom Editings der DNA von Keimzellen geht es darum, zu identifizieren, ob und welche Off-Target-Effekte aufgetreten sind. Dazu müssen einzelne modifizierte Zellen (etwa aus einem Embryo im Mehrzellstadium) entnommen und mittels DNA-Sequenzierung überprüft werden. Die Sequenzierung des ganzen Genoms ist jedoch häufig sehr aufwendig und daher nicht immer praktikabel, weshalb mitunter nur einzelne Gensequenzen analysiert werden, bei denen Off-Target-Effekte mit höherer Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Aber selbst wenn das gesamte Genom sequenziert würde, so wäre aufgrund der natürlichen Variabilität und möglicher spontaner Veränderungen der DNA im Zuge der Zellentwicklung nicht unbedingt jede «Abweichung» der DNA als Folge des Genome Editings zu identifizieren.

Eng mit diesen Herausforderungen der Identifikation von Off-Target-Effekten verbunden ist die Frage danach, welche Auswirkungen derartige Effekte haben könnten. Die tatsächlichen Folgen von Off-Target-Effekten im Zuge von Keimbahneingriffen beim Menschen sind schwer vorhersehbar. Während neue genetische Varianten auch im Rahmen der natürlichen Fortpflanzung auftreten und mitunter keine Gefahr für die Gesundheit darstellen, sind genauso negative Auswirkungen auf den Organismus denkbar (Ormond et al., 2017).

5.2.2 Mosaikbildung

Ebenso wie Off-Target-Effekte sind Mosaikbildungen unerwünschte Nebeneffekte des Einsatzes von Genome Editing. Werden befruchtete Eizellen mittels Genome Editing verändert, sollten die entsprechenden Modifikationen in allen sich aus diesen entwickelnden Zellen gleichermaßen vorhanden sein. Die Gene in den verschiedenen Zellen des Organismus sollen über die gleiche genetische Information verfügen; tritt jedoch Mosaikbildung auf, beinhalten Zellen verschiedene genetische Varianten, was zu fehlerhafter Entwicklung des Embryos oder Problemen im entwickelten menschlichen Körper führen könnte (I. M. Campbell, Shaw, Stankiewicz & Lupski, 2015).

Es wird vermutet, dass die Mosaikbildung in mit CRISPR/Cas9 behandelten Embryonen durch das Fortbestehen von Cas9-Aktivitäten in späteren Mehrzellstadien hervorgerufen wird. Cas9 könnte in den sich herausbildenden Zellen immer weitere Doppelstrangbrüche hervorrufen, die zur Mosaikbildung beitragen. Ein Versuch, bei der die Haltbarkeitsdauer von Cas9 reduziert wurde, hat bei einem Keimbahneingriff in die Zygote eines nicht menschlichen Primaten eine Reduktion der Mosaikbildung gezeigt – was ebenjene Theorie stützt (Tu et al., 2017). Darüber hinaus wurden spezifische Proteine (AcrIIA4, AcrIIA2), welche die Funktion von Cas9 unterdrücken, identifiziert und getestet. Dies könnte, wenn die Proteine zeitlich abgestimmt mit CRISPR/Cas9 in die behandelten Zellen eingebracht werden, Mosaikbildung unterbinden (I. Kim et al., 2018; Rauch et al., 2017; J. Shin et al., 2017).

PID kann die Mosaikbildung in Embryonen nicht vollständig identifizieren: Wird die befruchtete Eizelle durch Genome Editing modifiziert und dann in einem Mehrzellstadium eine Zelle entnommen, so kann PID nur Aussagen über die Charakteristika dieser entnommenen Zelle treffen und von dieser auf die anderen Zellen schliessen. Da die genetische Analyse die analysierte Zelle zerstört und genügend Zellen im Embryo belassen werden müssen, damit sich dieser normal entwickeln kann, können nicht alle Zellen getestet werden (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 37–38).

Mosaikbildung wird von Forschungsteams, die mit Genome Editing an menschlichen Embryonen im Ein-Zell-Stadium experimentiert haben, als schwerwiegendes Problem für Keimbahneingriffe gesehen, welches gelöst werden muss, bevor klinische Versuche durchgeführt werden können (X. Kang et al., 2016, S. 587; P. Liang et al., 2015, S. 368; H. Ma et al., 2017, S. 415).

5.2.3 Unerwünschte On-Target-Effekte

Selbst wenn Genome Editing-Verfahren an den erwünschten Stellen der DNA (On-Target) einen Doppelstrangbruch hervorrufen, kann die Reparatur des Doppelstrangbruchs auf unterschiedliche Art und Weise ablaufen und Ergebnisse hervorbringen, die nicht intendiert waren. Während es etwa beim Knock-out von Genen darum geht, die Funktion eines Gens zu unterdrücken, was auch durch eine willkürliche Insertion oder Deletion mittels NHEJ geschieht,⁷¹ sind bei Keimbahneingriffen mitunter sehr genaue Modifikationen einzelner Basenpaare notwendig, um das korrekte Funktionieren eines Gens zu gewährleisten. Dazu wird bei Genome

⁷¹ Wie bereits dargestellt beim Knock-out von bestimmten Genen in Schweinen (siehe Abschnitt 3.4.1).

Editing-Verfahren die Reparatur mittels HDR und einer entsprechenden Vorlage für die Reparatur des Doppelstrangbruchs oder überhaupt Base Editing angestrebt (siehe Experimente in Abschnitt 5.4).

Die Herausforderung bei Genome Editing ist, dass die Reparatur von Doppelstrangbrüchen in menschlichen Zellen zumeist mittels fehleranfälliger NHEJ abläuft, welche eben auch unvorhergesehene Veränderungen in die DNA einbringt (Mao, Bozzella, Seluanov & Gorbunova, 2008). Und selbst wenn im Reparaturprozess ein DNA-Template verfügbar ist, heisst dies nicht, dass die DNA anhand dessen wieder aufgebaut wird. HDR nutzt in Versuchen stattdessen immer wieder das in der DNA bereits vorhandene Allel des zu modifizierenden Gens als Vorlage zur Reparatur (H. Ma et al., 2017).

Versuche haben darüber hinaus gezeigt, dass, ähnlich wie bei der Mosaikbildung, injizierte CRISPR/Cas-Systeme nach einer erfolgreichen Modifikation mitunter den selben Ort in der DNA erneut schneiden, wodurch unerwünschte Insertionen und Deletionen entstehen können (etwa mittels NHEJ). Einmal geschaffte gezielte Veränderungen könnten so wieder verändert und zunichtegemacht werden. Abseits von Forschung an Keimbahneingriffen wurden verschiedene Strategien entwickelt, um dem entgegenzuwirken (siehe Abschnitt 2.5.5).

5.2.4 Wissen um Einfluss von Genen und die Auswirkungen einer Modifikation

Noch bevor Genome Editing überhaupt als Teil einer Keimbahntherapie eingesetzt werden könnte, müsste ausreichendes Wissen um den Einfluss von Genen vorhanden sein. Während bei monogenen Erkrankungen die relevanten genetischen Mutationen zum Teil bekannt sind, ist dies bei komplexeren Erkrankungen meist nicht der Fall. Sowohl das Zusammenspiel unterschiedlicher Gene als auch der Einfluss von Umweltfaktoren sind meist noch unzureichend geklärt (siehe beispielsweise Bogdanova, Helbig & Dörk, 2013; Escott-Price et al., 2015).

Stakeholderperspektive 2: Wissenschaftliche Grundlagenforschung zu Keimbahntherapie

Der Stakeholder-Workshop zur Keimbahntherapie zeigte sowohl Konsens als auch Dissens hinsichtlich der Grundlagenforschung zur Keimbahntherapie. Konsens bestand dahin gehend, dass die derzeitige Wissenslage zur Grundlage von genetischen und multifaktoriellen Erkrankungen (z. B. auch hinsichtlich epigenetischer Einflüsse) noch ungenügend ist, um Keimbahneingriffe umzusetzen.

Die Meinungen gingen in der Diskussion in Bezug auf das Thema verbrauchende Embryonenforschung jedoch auseinander. Auf der einen Seite wurde diese Forschung als notwendig erachtet, um wissenschaftlich wettbewerbsfähig zu bleiben. Ausserdem könne nur so das notwendige Wissen als Basis für eine seriöse Beurteilung von Keimbahneingriffen geschaffen werden. Auf der anderen Seite wurde das in der Schweiz bestehende Verbot als notwendige Schutzmassnahme gegen die Ausbeutung von Frauen und gegen Embryonenhandel gesehen.

Darüber hinaus stelle sich die Frage nach dem Schicksal von Versuchstieren, die für diese Art der Forschung gezüchtet, genetisch verändert und letztendlich getötet würden. Die ethische Beurteilung von Tierversuchen, deren Legitimität und Nützlichkeit wurden in der Stakeholdergruppe unterschiedlich gesehen.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die mit Genome Editing an menschlichen befruchteten Eizellen experimentieren, sehen selbst bei monogenen Erkrankungen ein unzureichendes Verständnis für die Zusammenhänge zwischen Genen vor dem Hintergrund des gesamten Genotyps eines Organismus. Das Einbringen eines natürlich vorkommenden Gens in die Keimbahn könnte, je nachdem, wie das Genom der behandelten Person ansonsten gestaltet ist, unerwartete Effekte nach sich ziehen (X. Kang et al., 2016, S. 587). Derartige Bedenken, die sich aus unzureichendem Wissen um den Einfluss von Genen speisen, bestehen nicht nur hinsichtlich des behandelten Individuums. In der genetischen Vielfalt besteht mitunter ein biologisch-evolutionärer Vorteil, auch wenn sich diese in manchen Fällen in Erkrankungen oder Behinderungen ausdrückt. Derzeit ist nicht abzusehen, ob eine bestimmte genetische Variante, wenn sie sich als Erkrankung manifestiert oder sie als genetische Prädisposition vorliegt, in Zukunft einen evolutionären Vorteil haben könnte (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 11–12). Die genetische Veranlagung von Thalassämie ist ein Beispiel dafür: liegt die genetische Veranlagung für diese rezessive Erbkrankheit auf nur einem Chromosom vor, dann besteht ein Schutz vor Malaria, ohne dass Thalassämie selbst ausbricht (Hedrick, 2011).

Während manche den globalen Einfluss von Keimbahntherapie als Teil reproduktionsmedizinischer Massnahmen als verhältnismässig gering ansehen und keine Gefahr für die Diversität des menschlichen Erbguts identifizieren (Gordon, 1999; Lunshof, 2016), äussern andere gravierendere Bedenken und sehen das genetische Erbe der Menschheit insgesamt in Gefahr beziehungsweise als schützenswert an (Deutscher Ethikrat DER, 2017a). Inwiefern die eine oder andere Perspektive zutreffender ist, lässt sich mangels empirischer Einsichten kaum einschätzen. Letztendlich hängen derartige Auswirkungen vom Ausmass ab, in dem Keimbahntherapie global eingesetzt, also ob bestimmte genetische Veranlagungen mehr oder weniger vollständig in Populationen entfernt würden. Gleichzeitig sind der Nutzen (die Verhinderung von Krankheiten) und die potenziellen negativen Effekte (Reduktion von Diversität) gegeneinander abzuwägen.

Nicht therapeutische Keimbahneingriffe, die auf eine Verbesserung menschlicher Leistungsfähigkeit abzielen, setzen ebenso voraus, dass die genetischen Grundlagen bestimmter körperlicher Merkmale und Fähigkeiten bekannt sind und entsprechende Genvarianten als vorteilhaft identifiziert werden können. Ein Beispiel für derartiges Grundlagenwissen ist das Gen Alpha-Actinin 3 (ACTN3), welches mit erhöhter sportlicher Leistungsfähigkeit in bestimmten Bereichen in Verbindung gebracht wird. Je nach Ausprägung des Gens sind die Muskelfasern unterschiedlich entwickelt und können andere Arten von Leistung besser erbringen, etwa Ausdauer oder Kraft (Papadimitriou et al., 2016; Weyerstraß, Stewart, Wesselius & Zeegers, 2018; N. Yang et al., 2003). Die Identifikation des Beitrags derartiger Gene ist jedoch häufig nicht einwandfrei möglich beziehungsweise ist das komplexe Zusammenspiel mit Umweltfaktoren von Bedeutung (G. Wang et al., 2013). Zwar werden auch heute schon Gentests, die Aussagen über die sportliche Leistungsfähigkeit basierend auf der Analyse derartiger Gene liefern, direkt an Konsumentinnen und Konsumenten verkauft, deren Aussagekraft jedoch als «praktisch bedeutungslos» eingestuft, weil die tatsächlichen Auswirkungen dieser Gene insgesamt gering sind (Webborn et al., 2015).

5.2.5 Wissen um die genetischen Veranlagungen der Eltern

Die Verhinderung der Vererbung von genetischen Mutationen, die ursächlich für Erkrankungen sind, hat in jedem Fall zur Voraussetzung, dass überhaupt ein erhöhtes Risiko für eine Erbkrankheit identifiziert wird oder sogar die genetische Prädisposition des Paares mit Kinderwunsch bekannt ist. Jedoch manifestieren sich rezessiv vererbte monogene Erkrankungen bei Personen, die diese Genmutation nur auf einem Chromosom tragen, nicht durch Krankheitssymptome. Dementsprechend wissen Trägerinnen und Träger dieser Mutation mitunter nichts davon. Die Keimbahntherapie würde in diesen Fällen wahrscheinlich nicht zur Anwendung kommen können – ausser bei genetischer Analyse ohne Indikation. Auch bei autosomal-dominant vererbten Erkrankungen, vor allem solche, die sich erst weit nach der Geschlechtsreife manifestieren, wie Chorea Huntington, können Kinder bereits gezeugt und geboren sein, bevor überhaupt eine Erbkrankheit diagnostiziert wird – etwa bei unbekannter Familiengeschichte. Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob eine Verbesserung und weitere Verbreitung genetischer Analysen ohne Indikation, die etwa direkt an Verbraucherinnen und Verbraucher gerichtet sind, und das dadurch umfassendere Wissen um die eigenen genetischen Prädispositionen eine Änderung in Bezug auf Fortpflanzungspraktiken hätte (Skirton, 2015).

Derzeit werden die allermeisten Kinder auf natürlichem Weg gezeugt, wodurch Methoden der PID nicht angewendet werden können, um genetische Prädispositionen in befruchteten Eizellen zu identifizieren. 2016 wurden in der Schweiz insgesamt 2162 Kinder infolge einer medizinisch unterstützten Schwangerschaft lebend geboren, wobei diese Zahl in den letzten Jahrzehnten angestiegen ist und noch 2002 bei unter 1000 lag. Trotz dieses Anstiegs ist der Anteil der medizinisch unterstützt gezeugten Kinder an allen Geburten mit rund 2,5 % gering (Bundesamt für Statistik BFS, o. J.). Derzeit ist nicht abzusehen, ob die Möglichkeit von Keimbahneingriffen bei entsprechender Regulierung, Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit die Zahl künstlicher Befruchtung erhöhen würde.

5.3. Ethische und soziale Aspekte von Keimbahntherapie

Kurz & knapp

- Keimbahntherapie wird vor dem Hintergrund historischer eugenischer Massnahmen diskutiert, etwa der Vernichtung «unwerten» Lebens im Nationalsozialismus.
- Abseits dieser extremen Fälle von Eugenik sind Gesundheit, Krankheit und Behinderung immer sozial bedingte und subjektive Kategorien, für die es unterschiedliche gesellschaftliche Perspektiven und Klassifikationen gibt. Die divergierenden Beurteilungen der Legitimität und Notwendigkeit von Keimbahneingriffen hängt mit diesen Sichtweisen zusammen.
- Negative Auswirkungen von Keimbahneingriffen auf Menschen mit bestimmten Erkrankungen oder Behinderungen werden befürchtet (soziale Ungleichheit, Diskriminierung).
- Falls Keimbahntherapie in Zukunft realisiert werden könnte, stellte sich die Frage nach den Grenzen von Keimbahneingriffen, ob diese etwa nur für bestimmte Erbkrankheiten oder auch für Human Enhancement eingesetzt werden dürfen.

Eine Reihe von Stellungnahmen haben sich bereits mit ethischen Aspekten von Genome Editing für Keimbahneingriffe beschäftigt. Eine Analyse dieser Stellungnahmen findet sich in Kapitel 10 des Berichtes (ab Seite 313). Im Folgenden wird kurz auf einige zentrale ethische und soziale Aspekte der Keimbahntherapie eingegangen, die für die abschliessende Betrachtung des vorliegenden Kapitels relevant sind.

Ein zentraler ethischer Aspekt in der Debatte rund um die Keimbahntherapie ist deren Nahe- oder Gleichsetzung mit historischen eugenischen Bestrebungen (siehe Infobox 22): «Jede Überlegung zu genetischer Auslese und ‹Verbesserungsversuche› des menschlichen Erbguts durch eine Gentherapie über die Keimbahn muss sich heute vor dem Hintergrund des Holocausts, des Rassenwahns und der Vernichtung ‹lebensunwerten› Lebens rechtfertigen (Graw, 2015, S. 15). Auch in der Debatte rund um Keimbahneingriffe mittels Genome Editing wird dieses Argument gegen Keimbahneingriffe hervorgebracht: die wohlwollende und medizinisch indizierte Auswahl bestimmter ‹normaler› oder ‹gesunder› Gene und damit einhergehender Phänotypen wird als Eugenik identifiziert (Comfort, 2018; Pollack, 2015).

Infobox 22: Eugenik

Basierend auf Erkenntnissen aus Vererbungslehre und Humangenetik gab es seit dem 19. Jahrhundert verstärkt Bestrebungen, das kollektive Erbgut von Gesellschaften durch eugenische Massnahmen aktiv zu ‹verbessern›. Mit eugenischen Argumenten wurden Massnahmen wie Heiratsverbote, Zwangssterilisation und die Ermordung und Massenvernichtung von als unerwünscht gebrandmarkte Bevölkerungsgruppen begründet. Die nationalsozialistische Rassenhygiene im Dritten Reich stellte sicherlich den verabscheuungswürdigen Tiefpunkt dieser Bestrebungen dar. Staatlich angestrebte Eugenik war jedoch nicht auf autoritär-diktatorische Systeme beschränkt; Massnahmen wie Zwangssterilisation wurde auch in demokratisch-liberalen Staaten gesetzt (Beiträge in Bashford & Levine, 2010). In der Schweiz wurde Zwangssterilisation oder –kastration bis in die 1980er-Jahre praktiziert (Bühl, 2009, S. 36–38; Huonker, 2003). Manche Kritikerinnen und Kritiker von Präimplantations- und Pränataldiagnostik sehen die Anwendung dieser Techniken als eugenische Massnahmen (M. A. Wolf, 2008). Auch Keimbahneingriffe werden unter diesem Vorzeichen diskutiert (Krishan, Kanchan & Singh, 2016; Pollack, 2015).

Einer negativen Rahmung und Beurteilung von Keimbahneingriffen als Eugenik setzen Befürwortende entgegen, dass Keimbahneingriffe in liberalen und demokratischen Gesellschaft als freie und private Entscheidung von Konsumentinnen und Konsumenten aus ethischer Perspektive prinzipiell akzeptabel seien. Im Streben nach einem bestmöglichen Leben für das eigene Kind seien Keimbahneingriffe ein weiteres Mittel. Sie könnten schwere Erbkrankheiten und damit verbundenes Leid verringern oder verhindern (H. I. Miller, 2015; Savulescu, Pugh, Douglas & Gyngell, 2015).

Falls sich eine Gesellschaft darauf verständigen würde, zielgerichtete genetische Veränderungen der Keimbahn zur Verhinderung von Krankheiten zuzulassen, so stellte sich die Frage, welche genetischen Ausprägungen und daraus entstehende körperliche Zustände als pathologisch, als ‹krank› eingestuft werden und welche als nicht pathologische, ‹normale› Variante innerhalb der genetisch-biologischen Vielfalt (Ullrich, 2014, S. 31–58). Von Organisationen wie der WHO (2018b) als Krankheiten definierte genetisch bedingte körperliche Zustände wie erbliche Gehörlosigkeit oder Downsyndrom werden von Angehörigen, Betroffenen oder anderen

gesellschaftlichen Akteurinnen und Akteuren nicht immer als Krankheiten oder Behinderungen identifiziert (Schildmann, 2001). Vielmehr wird auf die soziale Dimension der diskursiven Hervorbringung von Behinderung durch Zuschreibungen und Strukturen verwiesen (Kastl, 2017). Die Frage nach der Definition von Krankheit und Gesundheit und der Legitimität einer Auslese stellen sich ähnlich auch in Bezug auf Verfahren der Reproduktionsmedizin, die auf Auswahl «gesunder» Embryonen abzielt.

Aus subjektiver Sichtweise, aus der Perspektive eines Menschen, der mit bestimmten körperlichen Merkmalen geboren wurde, die medizinisch und gesellschaftlich als Behinderung angesehen werden, aber auch aus familiären, gemeinschaftlichen oder mitunter gesellschaftlichen Positionen heraus sind diese Merkmale mitunter weniger eine leidvolle Behinderung als vielmehr gelebte Normalität, die nicht mit einer wahrgenommenen Einschränkung von Lebensqualität einhergeht (Schramme, 2003). Auch in Bezug auf Präimplantationsscreenings oder Pränataldiagnostik bestehen Befürchtungen, dass sich die gesellschaftliche Beurteilung von Menschen mit Behinderung oder genetisch bedingten Erkrankungen durch diese Möglichkeit der Verhinderung der Weitergabe bestimmter Gene verschlechtern wird (Wischmann, 2012, S. 112). Es wird befürchtet, dass sich die soziale Ungleichheit zwischen denen, die keine Erkrankung haben oder deren Erkrankung durch Keimbahntherapie verhindert wurde, und denen, die mit einer Erkrankung oder Behinderung geboren wurden, vertiefen könnte (Pollack, 2015).

Stakeholderperspektive 3: Was sind legitime Ziele von Keimbahneingriffen?

Die Diskussion im Stakeholder-Workshop drehte sich zentral darum, welche Ziele von Keimbahneingriffen legitim sein könnten und welche nicht beziehungsweise wie eine derartige Klassifizierung von Zielen vorgenommen werden müsste. Teilnehmende hoben immer wieder hervor, dass die Entscheidung letztendlich eine gesellschaftliche sein müsse, die Gesellschaft müsse sich ihrer eigenen moralischen Werte und ethischen Richtlinien vergewissern und diese dann vollziehen. Welche Art von Gesellschaft möchten wir sein? Was wollen wir für unsere Kinder und Nachkommen? Diese und weitere Fragen müssten in Entscheidungen über den Einsatz derartiger Technologien berücksichtigt werden.

Gleichzeitig wurden Normen und Werte als gefährdet beschrieben: Technologien können eine Eigendynamik entwickeln, die dann schwer aufzuhalten ist. Selbst wenn ein Verbot bestimmter Keimbahneingriffe vorherrscht, könnte der internationale Druck irgendwann auch in der Schweiz eine Veränderung der Zustände bewirken.

Die Teilnehmenden des Workshops sahen bei Entscheidungen darüber, welche genetische Varianten als «krank» und damit als Ziel von Keimbahneingriffen definiert werden, die Gefahr der Diskriminierung von bestimmten Personengruppen, etwa Menschen mit Behinderungen. Auch das Risiko der Eugenik wurde identifiziert. Deshalb müsse, falls Keimbahntherapie möglich und legal wäre, behutsam mit dieser Technologie und ihrer Anwendung umgegangen werden.

Die Frage danach, wie Krankheit und Gesundheit gesellschaftlich konstruiert werden, betrifft in anderer Hinsicht auch das Thema der gentechnischen Optimierung des menschlichen Körpers, des Human Enhancement. Vertreterinnen und Vertreter transhumanistischer Ideen verweisen darauf, dass die Veränderung der «Natur» des Menschen durch Genome Editing nicht per se etwas Negatives darstellt, sondern menschliche Potenziale erhöhen sowie zu einem besseren Leben und einer besseren Gesellschaft beitragen könnten (Bostrom, 2003). Argumente gegen

optimierende Keimbahneingriffe betreffen die Auswirkungen auf die Identität und das Selbstbild der geborenen Kinder, das Verhältnis zwischen Eltern und Kindern oder die Annahme der prinzipiellen Illegitimität des gentechnischen Eingriffs in die Natur oder in die göttliche Schöpfung (Baylis & Robert, 2004; Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 64–72).

Manche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weisen auf ein praktisches Problem der Etablierung einer bestimmten gesellschaftlichen Grenze für Keimbahneingriffe hin, die nicht überschritten werden darf: in einer globalisierten Welt können nationale und internationale Regelungen Menschen mitunter nicht davon abhalten, Orte zu finden, an denen Human Enhancement trotz Verbots durchgeführt werden könnte. Sie gehen davon aus, dass Eltern, sobald die technische Machbarkeit und Sicherheit gegeben sind, derartige Verfahren nachfragen werden, falls sie in der Behandlung einen subjektiven Vorteil für sich oder ihr Kind sehen – unabhängig von der weiteren gesellschaftlichen Beurteilung und sozialen Folgen. Dieser Sichtweise wird aber mit dem Verweis auf die normative Macht gesetzlicher Regulierung und der Möglichkeit politischer Einflussnahme gegenüber neuen Technologien auch widersprochen (Bosley et al., 2015).

5.4. Experimentelle Keimbahneingriffe: Einsichten und Limitierungen

Kurz & knapp

- Neue Genome Editing-Verfahren und insbesondere CRISPR/Cas9 haben den lange nur theoretisch diskutierten Ansatz der Keimbahntherapie praktisch näher rücken lassen, wenngleich eine klinische Anwendung immer noch entfernt erscheint.
- Die Forschung an Embryonen und die Veränderung der menschlichen Keimbahn ist in vielen Ländern verboten. Laborversuche zu Keimbahneingriffen mit menschlichen Embryonen finden derzeit vor allem in China und den USA statt.
- Experimente mit menschlichen Embryonen zeigten, dass gezielte Keimbahneingriffe mit CRISPR/Cas9 nur in wenigen Fällen die erwünschten Veränderungen der DNA erbringen. Ausserdem zeigten sich unerwünschte Nebenwirkungen wie Off- und On-Target-Effekte oder Mosaikbildung.
- Versuche mit Base Editing zeigen eine höhere Effizienz in der Gen-Editierung und geringere Nebenwirkungen.
- Ende 2018 wurde der erste Eingriff in die menschliche Keimbahn bekannt gegeben. Dieser Eingriff hatte die Erzeugung von HIV-Resistenz zum Ziel.

Keimbahneingriffe am Menschen sind zwar nicht erst seit der Entwicklung neuerer Genome Editing-Verfahren Thema medizinischer und ethischer Debatten, jedoch ist durch Genome Editing ihre Umsetzung aus dem Bereich der Theorie herausgetreten und praktisch (etwas) näher gerückt (Adashi & Cohen, 2016; Lunshof, 2016). Wie das Kapitel zu Genome Editing im Bereich der Xenotransplantation gezeigt hat, wurde bereits eine ganze Reihe an Keimbahnmodifikationen bei Schweinen als Organquellen vorgenommen (siehe Abschnitt 3.4). Darüber hinaus gab es eine Vielzahl weiterer Eingriffe in die Keimbahn von Säugetieren, unter anderem denen von Affen, Rindern, Ratten oder Mäusen (für Beispiele siehe Ishii, 2015, S. 475–476). In Tierversuchen wurden auch Eingriffe getestet, die die Prävention von Erbkrankheiten, die beim Menschen vorkommen, zum Ziel hatten. Durch CRISPR/Cas9 wurde etwa in Mäusen das Gen

korrigiert, welches für die Herausbildung der Duchenne-Muskeldystrophie verantwortlich ist. In den Fällen,⁷² in denen die Korrektur des Gens teilweise erfolgreich war (Mosaikbildung), konnte ein positiver Einfluss auf die Muskelstärke identifiziert werden (Chengzu Long et al., 2014).

In die menschliche Keimbahn ist demgegenüber, auch wegen nationaler Verbote von Keimbahneingriffen und überhaupt der Forschung an Embryonen (Araki & Ishii, 2014), klinisch lange nicht gezielt eingegriffen worden. Zwar wurden in den letzten Jahren einige Laborexperimente mit Embryonen in einem frühen Entwicklungsstadium durchgeführt, jedoch wurde die Entwicklung der Embryonen gestoppt und es wurden keine Kinder mit gezielt durch Genome Editing hervorgerufenen Keimbahnveränderungen geboren. Die gleich vorgestellte experimentelle Forschung zur Keimbahntherapie fand bislang durch Forschungsinstitutionen in China (X. Kang et al., 2016; Guanglei Li et al., 2017; P. Liang et al., 2015; Tang et al., 2017; Zeng et al., 2018) und zum Teil in den USA (H. Ma et al., 2017) statt. Dabei wird zwar mittels gentechnischer Verfahren in die DNA eingegriffen, jedoch eine weitere Entwicklung der Embryonen unterbunden. In der Schweiz wie in den meisten anderen europäischen Ländern ist die gentechnische Veränderung der menschlichen Keimbahn – auch zu Forschungszwecken und wenn die Embryonalentwicklung im Mehrzellstadium gestoppt wird – gesetzlich untersagt (Araki & Ishii, 2014). Der später noch zu diskutierende Fall des Keimbahneingriffes in China hat hier eine Zäsur gesetzt (siehe Abschnitt 5.7).

Infobox 23: Regulierung von Keimbahneingriffen in der Schweiz

In der Schweiz sind Versuche und Anwendungen von somatischer Gentherapie bewilligungspflichtig, aber grundsätzlich erlaubt (Heilmittelgesetz 2000, Humanforschungsgesetz 2011). Der Eingriff in das Erbgut von Keimbahnzellen ist aber, wie in den meisten anderen Ländern, verboten (Stammzellenforschungsgesetz 2003 Art. 3). Die Herstellung von Embryonen für die Forschung oder die Forschung an ganzen, überzähligen Embryonen ist zwar verboten, jedoch ist die Nutzung von embryonalen Stammzellen aus überzähligen Embryonen unter bestimmten Bedingungen für Forschung erlaubt (Stammzellenforschungsgesetz 2003 Art. 5–16). Eine umfassende Auseinandersetzung mit den rechtlichen Rahmenbedingungen von Keimbahneingriffen in der Schweiz geben Gruber und Sommer in Kapitel 9 und insbesondere im Abschnitt 9.2.2 des vorliegenden Berichtes.

5.4.1 Keimbahneingriffe mittels CRISPR/Cas9: geringe Wirksamkeit, unerwünschte Effekte

Insbesondere ein wissenschaftlicher Versuch hat die Debatte über Genome Editing der menschlichen Keimbahn wieder angefacht. 2015 wurde ein Artikel veröffentlicht, der den Eingriff in menschliche tripnucleare Zygoten (3PN) beschreibt.⁷³ Der Versuch hatte zum Ziel, das β -Globin Gen (HBB) in den Embryonen zu verändern. Verschiedene Mutationen dieses Gens sind für die Herausbildung von β -Thalassämie verantwortlich. Eine Korrektur dieser Gene in der Keimbahn könnte diese Erbkrankheit verhindern.

⁷² Von 13 behandelten Mäusen war bei drei eine teilweise Korrektur vorhanden.

⁷³ 3PN-Zygoten enthalten eine Eizelle und zwei Spermienkerne und werden im Zuge von IVF-Prozessen klinisch nicht weiter verwendet, da ihr Entwicklungspotenzial geringer ist und meist zu Fehlgeburten führt.

Der Versuch zeigte, dass mittels CRISPR/Cas9 ein Doppelstrangbruch an der gewünschten Stelle der embryonalen DNA hervorgerufen werden kann, wobei rund 80 % der 86 Embryonen, in die CRISPR/Cas9-Systeme eingebracht wurden, nach 48 Stunden morphologisch unauffällig waren. Von allen behandelten Embryonen wiesen rund 32,6 % eine Editierung durch CRISPR/Cas9 auf.⁷⁴ Die Editierungsvorgänge liefen vorwiegend mittels NHEJ ab (rund 61 %); das heisst, die auseinandergebrochenen Enden der DNA wurden durch zellinterne Reparaturmechanismen wieder zusammengeführt. Bei 25 % der editierten Embryonen lief der Reparaturvorgang mittels HDR ab und nutzte dabei eine in der DNA selbst vorkommende ähnliche Gensequenz. Bei 14,3 % der editierten Embryonen nutzte der HDR-Vorgang ein gemeinsam mit dem CRISPR/Cas9-System eingebrachte, künstlich hergestellte DNA-Sequenz als Vorlage (exogene DNA). Die Forschungsgruppe schliesst daraus, dass in Zygoten NHEJ als primärer Reparaturmechanismus bei Doppelstrangbrüchen auftritt und falls mittels HDR eine Reparatur erfolgt, diese insbesondere anhand endogener DNA. Für die Forscherinnen und Forscher wirft dies eine Reihe von Herausforderungen hinsichtlich der Anwendbarkeit von Genome Editing in Embryonen auf (P. Liang et al., 2015), die, wie sich zeigen wird, generell Keimbahnveränderungen mittels Genome Editing betreffen:

- Nur in etwa 32,6 % der behandelten Embryonen hat CRISPR/Cas9 überhaupt eine Veränderung hervorgerufen. Rund 20 % der Embryonen waren nach der Injektion überhaupt nicht mehr überlebensfähig.
- Es wurden Off-Target-Effekte in der DNA nachgewiesen, wobei die Präzision je nach verwendeter sgRNA unterschiedlich hoch war. Die Forschungsgruppe berichtet davon, dass nur ein bestimmter Teil des Genoms zur Überprüfung von Off-Target-Effekten sequenziert wurde. Sie schliessen daraus, dass die Anzahl der Off-Target-Effekte sogar eher höher liegen dürfte (P. Liang et al., 2015, S. 368).
- Die zielgerichtete Reparatur mittels HDR und eingebrachter DNA-Vorlage ist am seltensten aufgetreten; öfter wurden die Doppelstrangbrüche durch NHEJ repariert. Zieht man die gesamte Anzahl behandelter Zygoten als Grundgesamtheit heran, dann sind nur rund 4,7 % zielgerichtet entlang des eingebrachten Templates verändert worden. Aber es ist gerade die HDR, die für diese Korrektur von Mutationen benötigt wird.
- Auch wenn erwünschte Veränderungen mittels HDR eintraten, wurde Mosaikbildung beobachtet. Sogar die Testung der Embryonen mittels PID vor dem Einsetzen in die Gebärmutter könnte somit unzureichend oder fehlerhafte genetische Veränderungen der DNA nicht ausschliessen,⁷⁵ so die Forschungsgruppe (P. Liang et al., 2015, S. 368).

Ungeachtet all dieser Einschränkungen gilt der Versuch von Liang et al. als prinzipieller Machbarkeitsnachweis für Keimbahneingriffe durch Genome Editing an menschlichen Embryonen (Gyngell et al., 2017; Vassena et al., 2016, S. 412).

⁷⁴ Der Artikel gibt den Anteil an editierten Zygoten mit 51,9 % höher an, da er die Zygoten als Grundgesamtheit für die Berechnung nutzt, die die Injektion des CRISPR/Cas9-Systems überlebt haben. Hier werden alle behandelten Embryos als Grundgesamtheit angenommen, auch die, die sich nicht normal entwickelt haben.

⁷⁵ Nicht alle Zellen des Embryos können getestet werden, weil im Zuge der Testung die Zelle zerstört wird. Entsprechen nun die getesteten Zellen genetisch nicht den nicht getesteten, sich entwickelnden Zellen, so könnten trotz oder wegen der Anwendung von Genome Editing Mutationen in der DNA auftreten, die negative Folgen haben könnten.

Ihm folgte ein weiteres Experiment mit 3PN-Zygoten, bei dem versucht wurde, eine natürlich vorkommende DNA-Sequenz (CCR5 Δ 32) mittels CRISPR/Cas9 einzubringen. Dieses erbrachte ähnliche Erkenntnisse: Wie auch zuvor trat insbesondere NHEJ als Reparaturmechanismus auf. Ausserdem kam es zu Off-Target-Effekten und Mosaikbildung. Die Versuchsanordnung mit einer Kontrollgruppe – Zygoten wurde Wasser injiziert und deren Entwicklung beobachtet – zeigte einen geringen negativen Effekt der Injektion von CRISPR/Cas9 auf die Entwicklung der Zygote: Zygoten der Kontrollgruppe entwickelten sich zu 72 % normal bis zu einem 8- bis 16-Zell-Stadium, von den mit CRISPR/Cas9 injizierten 62 %. In diesem Versuch wurden in 56 von 195 mit CRISPR/Cas9 behandelten Zygoten durch NHEJ hervorgerufene Mutationen identifiziert (28,7 %). In sechs Zygoten wurde die DNA-Sequenz erfolgreich eingebracht, wobei das andere Allel nicht modifiziert wurde oder andere Veränderungen aufwies (X. Kang et al., 2016).

2017 veröffentlichte eine Forschungsgruppe einen ersten Versuch, der nicht nur 3PN-Zygoten, sondern normale menschliche Zygoten mit zwei Vorkernen (2PN) nutzte. Dieser zeigte, dass HDR öfter in 2PN- als in 3PN-Embryonen auftritt. Die Gesamtzahl der behandelten Embryonen war jedoch gering, weshalb auch die Aussagekraft des Versuchs eingeschränkt ist. Bei einem erfolgreich modifizierten Embryo wurde das gesamte Genom sequenziert, wobei kein klarer Nachweis von Off-Target-Effekten gefunden wurde. Nichtsdestotrotz schliesst das Forschungsteam die derzeitige klinische Anwendung von Genome Editing als Teil der Reproduktionsmedizin aufgrund technologischer Einschränkungen, Sicherheitsbedenken und ethischer Gründe aus (Tang et al., 2017).

Eine weitere Experimentalstudie beschäftigte sich mit dem Ausschalten eines Gens (MYBPC3) in menschlichen Zygoten, welches Auslöser für die hypertrophe Kardiomyopathie ist. Hypertrophe Kardiomyopathie ist eine autosomal-dominante, monogene Erkrankung, die zu Herzversagen und plötzlichem Tod führen kann. Die Studie nutzte iPS-Zellen und Zygoten, die maximal heterozygot für das Gen waren, das heisst, die entsprechende Mutation trat nur auf einem Allel auf, das andere war nicht betroffen. Dies wurde durch die IVF von Spenderinneneizellen mit Spermien eines erkrankten Mannes und heterozygoten Trägers von MYBPC3 erreicht. Nach Injektion des CRISPR/Cas9-Systems und eines DNA-Templates entwickelten sich die Zygoten vergleichbar mit denen einer Kontrollgruppe und hatten eine rund 97-prozentige Überlebensrate. Der Versuch zeigte, dass, je nachdem, in welchem Stadium der Befruchtung das CRISPR/Cas9-System eingebracht wurde, die Wirkung und Wirksamkeit des Genome Editings unterschiedlich ausfiel (H. Ma et al., 2017).

Die oben geschilderten Versuche von Keimbahneingriffen zielten auf die Veränderung einzelner Gene ab, die mit genetisch bedingten Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Genome Editing wird darüber hinaus in Versuchen für die Ausschaltung ganzer Chromosomen eingesetzt. Forschungsgruppen haben Versuche durchgeführt, mittels Genome Editing zusätzliche Chromosomen auszuschalten. In ES-Zellen oder Embryonen von Mäusen sowie in menschlichen iPS-Zellen mit Trisomie 21 wurde durch das Hervorrufen von mehrfachen Doppelstrangbrüchen mittels CRISPR/Cas9 das entsprechende Chromosom entfernt (Zuo et al., 2017). Eine andere Gruppe bewerkstelligte ebenfalls in ES-Zellen und Zygoten von Mäusen die Löschung eines Chromosoms mittels CRISPR/Cas9 (Adikusuma et al., 2017). In beiden Fällen trat jedoch

Mosaikbildung auf. Das gezielte Ausschalten von Chromosomen wird von den Forscherinnen und Forschern als eine Verbesserung der Möglichkeiten zur Erforschung entsprechender Krankheiten in Tiermodellen und für zukünftige Gentherapien am Menschen gesehen.

5.4.2 Base Editing: höhere Effizienz und Vermeidung von Nebeneffekten

Da all diese Versuche, mit CRISPR/Cas9 erwünschte genetische Veränderungen in die DNA mittels HDR einzubringen, wenig effektiv waren, wurde in anderen Studien auch mit direktem Base Editing (siehe Abschnitt 2.4.5) experimentiert. Das CRISPR/Cas-System kann derart adaptiert werden, dass es keinen Doppelstrangbruch hervorruft, sondern nur die einzelnen DNA-Stränge voneinander löst. Dann können bestimmte Basenpaare durch vordefinierte andere Basenpaare ausgetauscht werden. Durch diesen Ansatz wollten die Forschungsteams unerwünschte und schwer kontrollierbare Modifikationen – vor allem durch die Reparatur mittels NHEJ – vermeiden, die bei den Experimenten mit Zygoten zuvor aufgetreten waren.

2017 führten mehrere Forschungsgruppen Versuche mit menschlichen 3PN-Zygoten durch, in dem mittels Base Editing bestimmte Stellen der DNA verändert wurden. Die Effektivität der Methode war höher als bei Veränderungen mittels CRISPR/Cas9. Eine der Studien berichtet von einer Effizienz zwischen 87 % und 100 %, je nach Design des Experiments, und nur wenigen Off-Target-Effekten (Guanglei Li et al., 2017). Bei einem ähnlichen Versuch zu dem ersten 2015 (P. Liang et al., 2015) konnte dieselbe Forschungsgruppe bei rund einem Drittel der mit einem Base Editing-System behandelten Embryonen⁷⁶ die erwünschte Korrektur im HBB-Gen hervorrufen. Jedoch traten auch hier unerwünschte Veränderungen auf: in einem Fall wurde die anvisierte Base von Guanin (G) auf Cytosin (C) anstatt von G auf Adenin (A) verändert. Off-Target-Effekte wurden keine identifiziert, jedoch gibt das Forschungsteam an, dass weitere und umfassendere Tests notwendig sind, um die Spezifität des Base Editings einwandfrei nachweisen zu können.

Mitte 2018 veröffentlichte eine Forschungsgruppe einen Fachartikel, der die Anwendung von Base Editing an lebensfähigen Embryonen zur Korrektur einer Mutation des Gens FBN1, welches das Marfan-Syndrom hervorruft, nutzte. Dazu musste innerhalb des heterozygot auftretenden Gens nur eine Nukleinbase konvertiert werden. Alle sieben mit Base Editing behandelten Zygoten wiesen die entsprechende erwünschte Modifikation des Gens auf; ein Embryo darüber hinaus eine weitere, unerwünschte Editierung. In mit dem gleichen Base Editing-System behandelten menschlichen Zellen zeigte sich in 50 % der Zellen eine Editierung, wovon 80 % die erwünschte Modifikation aufwiesen und 20 % eine unerwünschte. Vor diesem Hintergrund schätzt die Forschungsgruppe das Base Editing als sicherere Variante des Genome Editings für bestimmte Zwecke ein (Zeng et al., 2018).

⁷⁶ Von 30 Embryos, in die das System injiziert wurde, überlebten 26 die Prozedur. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Embryos (n = 30).

5.5. Alternativen zur Keimbahntherapie

Kurz & knapp

- Derzeit kann die Vererbung von Erkrankungen durch zielgerichtete Selektion von Embryonen als Teil der Reproduktionsmedizin (In-vitro-Fertilisation, Präimplantationsdiagnostik etc.) verhindert werden.
- Die Präimplantationsdiagnostik (PID) wird derzeit als notwendiges Element jeglicher Keimbahntherapie angesehen. In vielen Fällen wäre Keimbahntherapie nicht notwendig, da durch PID das gleiche Ergebnis (ein gesundes Kind) erreicht werden kann.
- Seit 2017 ist PID in der Schweiz in Fällen schwerer, nicht therapierbarer Erbkrankheiten erlaubt.

Genetische Analysen und Verfahren der Reproduktionsmedizin machen es Betroffenen in den meisten Fällen bereits heute möglich, durch zielgerichtete Selektion negative genetische Veranlagungen und Erkrankungen zu umgehen. Bei Vorliegen bestimmter genetischer Mutationen können ausserdem soziale Massnahmen zur Verhinderung einer Erbkrankheit in Erwägung gezogen werden (Klitzman & Sweeney, 2011).

In Ländern mit einer grösseren Verbreitung genetischer Erkrankungen, etwa von Thalassämie im Mittelmeerraum, existieren zum Teil umfangreiche gesundheitspolitische Programme der Erkennung der genetischen Veranlagung vor der Verpartnerung (Cousens, Gaff, Metcalfe & Delatycki, 2010). Menschen mit Kinderwunsch, insbesondere Angehörige einer Risikogruppe oder selbst von einer Erbkrankheit Betroffene, können bereits vor der Empfängnis genetische Beratung in Anspruch nehmen. Durch Gespräche über die Krankheitsgeschichte der Familien der Eltern und durch genetische Analysen kann das Risiko für genetisch bedingte Erkrankungen eruiert werden. Vor allem bei rezessiv vererbten Genen kann ermittelt werden, wie wahrscheinlich das Auftreten einer Krankheit ist. Basierend auf diesen Informationen kann dann die Entscheidung über die Verwirklichung des Kinderwunsches und über weitere Massnahmen zur Verhinderung der Weitergabe der genetischen Mutation getroffen werden (Ioannides, 2017). Genetische Beratung wirft jedoch ethische und praktische Fragen auf (Hirschberger, Griesler, Littig & Frewer, 2009).

Im Zuge von In-vitro-Fertilisation können Zellen der hergestellten Embryonen nach einigen Tagen entnommen (Biopsie) und mittels gendiagnostischer Verfahren untersucht werden. Basierend auf den Ergebnissen der PID werden dann Entscheidungen darüber getroffen, welche befruchteten Eizellen in die Gebärmutter der Frau eingesetzt werden und welche nicht. Darüber hinaus können, wenn eine Schwangerschaft bereits vorliegt, mittels verschiedener invasiver und nicht invasiver Methoden der PND das Vorliegen bestimmter Merkmale oder genetischer Erkrankungen untersucht werden (Wischmann, 2012) – siehe dazu auch Infobox 20 auf S. 154.

Ebenso wie genetische Beratung werfen PID und PND ethische Fragen auf und haben Auswirkungen auf die Eltern und Kinder. PID wird bislang als notwendiger Teil der Keimbahntherapie gesehen und stellt in vielen Fällen eine Alternative zur Keimbahntherapie dar (siehe Abschnitt 5.1.2). Im Fachdiskurs werden diese reproduktionsmedizinischen Alternativen als Argumente gegen Keimbahneingriffe mittels Genome Editing hervorgebracht: die Fälle, in denen durch

Auswahl von Embryonen nach IVF die Vererbung einer Krankheitsprädisposition nicht verhindert werden kann, sind sehr selten (Hildt, 2016).

Infobox 24: Präimplantationsdiagnostik in der Schweiz

Mitte 2017 wurde das Schweizer Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG) revidiert und damit die Möglichkeit der PID bei der Möglichkeit der Übertragung schwerer, nicht therapierbarer Erbkrankheiten eingeräumt (Art. 5a). Durch künstliche Befruchtung geschaffene Embryonen dürfen auf die entsprechenden Gendefekte hin untersucht, Embryonen ohne diese ausgewählt und in die Gebärmutter eingesetzt werden. Die zielgerichtete Auswahl von Embryonen aufgrund von Geschlecht oder anderer körperlicher Merkmale ist jedoch untersagt.

PID im Rahmen von IVF wird an Schweizer Universitätsspitalern (Verbund Universitärer IVF Zentren, 2017) und in akkreditierten Privatlabors durchgeführt. IVF und PID sind keine Pflichtleistungen der Krankenkassen, sondern müssen privat bezahlt werden; zusätzlich zu den Kosten für die IVF fallen für die PID pro Zyklus rund 2000 bis 5000 Franken an (UniversitätsSpital Zürich – Klinik für Reproduktions-Endokrinologie, o. J.).

Bei frühzeitiger Diagnosen und Therapien können Symptome verhindert oder behandelt, die negativen Auswirkungen von Erbkrankheiten unter Umständen reduziert werden. Bei Phenylketonurie, einer autosomal rezessiv vererbten Stoffwechselerkrankung, lassen sich etwa die negativen Folgen für die geistige Entwicklung der Betroffenen durch eine phenylalaninfreie oder -arme Ernährung verhindern (van Wegberg et al., 2017). Für andere Erkrankungen existieren zwar symptommindernde Therapien, sie sind aber mit mehr oder weniger schweren Einschränkungen, Krankheitssymptomen, verminderter Lebensqualität und einer niedrigeren Lebenserwartung verbunden (siehe Beispiele in Infobox 19). Wie in Kapitel 4 bereits erläutert wurde, wird auch an somatischer Gentherapie für genetisch bedingte Erkrankungen geforscht. Diese wären insofern unproblematischer, als dass sie nicht die Keimbahn betreffen würden und vererbt werden könnten.

Stakeholderperspektive 4: Gesundheit – Krankheit: eine gesellschaftliche «Entscheidung»

Die unterschiedlichen Stakeholder äusserten sich durchaus kritisch zur gesellschaftlichen Haltung gegenüber Gesundheit und Krankheit, Behinderung und Normalität. Stakeholder identifizierten in der schweizerischen Gesellschaft ein zunehmendes Ideal des «Immer-Funktionierens» und «Immer-Gut-Drauf-Seins». Um diesem Ideal zu entsprechen, würde eine immer weitere (auch medizinisch-therapeutische) Optimierung vorgenommen. Nicht nur die Erwachsenen würden an diesem Ideal gemessen, sondern auch Kinder müssten immer perfekt sein. Die gesellschaftlichen Tendenzen in diese Richtung wurden von den Stakeholdern negativ beurteilt.

In der Diskussion wurde ein Zusammenhang zwischen dem Versuch der Keimbahntherapie und einem spezifischen Weltbild ausgemacht, dass mit diesem Ideal in Zusammenhang steht: eine vereinfachende, mechanistische Sichtweise, die bestimmten Symptomen (z. B. einer Erkrankung) klare Ursachen (z. B. eine genetische Prädisposition) zuweist und danach trachtet, diese vermeintlich klar konzeptualisierten Ursachen zu therapieren. Dadurch würden andere (Mit-)Ursachen jedoch ausgeblendet.

Anstelle einer immer umfassenderen Pathologisierung von Zuständen könnten Krankheiten demgegenüber wieder vermehrt als «Varianten» des Lebens verstanden und mit (nicht gegen) diesen gelebt werden. Dafür müsste jedoch die soziale Organisation des Zusammenlebens geändert und die gesellschaftliche Solidarität gefördert werden, so die Teilnehmenden.

5.6. Diskussion: Keimbahneingriffe mit Genome Editing

Kurz & knapp

- Unter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern besteht ein breiter Konsens, dass gentechnische Verfahren derzeit zu unausgereift und der Wissensstand um die Funktion von Genen noch unzureichend sind, um Genome Editing für Keimbahneingriffe am Menschen zuzulassen.
- Keimbahneingriffe werden aber grundsätzlich als umsetzbar angesehen. Die Prävention monogener Erkrankungen wird als zukünftiger erster möglicher Anwendungsfall identifiziert.
- Demgegenüber erscheint in naher Zukunft die sichere und erfolgreiche Anwendung von Genome Editing zur Verbesserung menschlicher Leistungsfähigkeit oder der Verhinderung polygener oder multifaktorieller Erkrankungen als unwahrscheinlich.
- In Bezug auf Keimbahntherapie stellen sich Fragen nach Definitionen und Grenzen von Gesundheit und Krankheit, Normalität und Abweichung. Diese Fragen sind nicht medizinisch-technisch beantwortbar, sondern benötigen eine breite und konstruktive gesellschaftliche Debatte.

Der potenzielle Einsatz von Genome Editing für die Veränderung der menschlichen Keimbahn ist ein kontroverses Thema. Die fachlichen und gesellschaftlichen Diskussionen drehen sich einerseits um die technische Machbarkeit von Keimbahnveränderungen, deren Sicherheit sowie den Auswirkungen auf die Gesundheit des Individuums, dessen Nachfahren oder sogar der Menschheit insgesamt. Der aktuelle Stand der Forschung und die Ungewissheit weiterer wissenschaftlicher Erkenntnisse und technologischer Entwicklungen machen dabei eine definitive Einschätzung von Risiken und Auswirkungen von Keimbahneingriffen derzeit schwer möglich. Andererseits sind es ethische Fragen der Legitimität des gezielten Eingriffs, sozialer Ungleichheit und Diskriminierung oder der Menschenwürde, die die Debatte prägen. Während die technischen Fragen eng mit der Entwicklung von Genome Editing und damit verknüpften Verfahren (z. B. Gensequenzierung) verbunden sind, sind die ethischen Aspekte unabhängig von Genome Editing und in anderen Wissenschaftsbereichen (z. B. Embryonenforschung oder PID) relevant.

In Bezug auf die technischen Aspekte der Realisierbarkeit, Sicherheit und Auswirkungen besteht derzeit unter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ein breiter Konsens dahin gehend, dass der aktuelle Wissensstand noch zu gering und die technischen Verfahren zu unausgereift sind, um einen klinischen Einsatz von Genome Editing für Keimbahneingriffe am Menschen zuzulassen (Baltimore et al., 2015; Mulvihill et al., 2017; Nuffield Council on Bioethics, 2018; Ormond et al., 2017). Auch die Autorinnen und Autoren aller zuvor diskutierten experimentellen Studien mit menschlichen Embryonen betonen, dass eine derzeitige klinische Anwendung aufgrund der technologischen Einschränkungen und Unsicherheiten in Bezug auf unerwünschte Auswirkungen keine Option darstellt. Vielmehr müssten weitere Untersuchungen und Weiterentwicklungen des Ansatzes stattfinden. Mit dem Verweis auf den raschen wissenschaftlichen und technologischen Fortschritt sowie auf die erfolgreichen Experimente mit Tieren werden Keimbahneingriffe am Menschen aber als grundsätzlich erreichbar angesehen. Auf wissenschaftlicher und technischer Ebene fordern Forscherinnen und Forscher die gemeinsame Konzeptualisierung und Implementierung einheitlicher Standards hinsichtlich der Messung der Effizienz und Off-Target-Effekte von Genome Editing-Versuchen. Nur so können diese unerwünschten Auswirkungen und die Wirksamkeit des Genome Editings in der Keimbahn transparent verglichen werden (Doudna, 2015).

Stakeholderperspektive 5: Regulierung von Keimbahntherapie: die Schweiz als Insel?

Das bestehende Verbot von Keimbahneingriffen wurde im Stakeholder-Workshop von allen Teilnehmenden begrüßt und als sinnvoll erachtet. Alle Teilnehmenden waren sich einig, dass das derzeit vorhandene Wissen unzureichend ist, um mit Genome Editing-Verfahren gezielt in die Keimbahn einzugreifen. Es gäbe noch zu viel Unklarheit hinsichtlich der Risiken und Auswirkungen derartiger Eingriffe.

Die Ansichten zwischen verschiedenen Stakeholdern gingen jedoch in Bezug auf den zukünftigen Einsatz von Keimbahneingriffen auseinander. Während die eine Seite sichere und regulierte Keimbahntherapie für klar definierte Zwecke als legitim erachtete (z. B. schwere Erbkrankheiten), wurden Keimbahneingriffe von der anderen Seite prinzipiell abgelehnt. Dementsprechend sprachen sich manche für eine generelle Beibehaltung des Verbotes von Keimbahneingriffen aus, während andere das Verbot als etwas sahen, das in Zukunft unter veränderten Bedingungen (technologische Entwicklung, wissenschaftlicher Fortschritt) zu diskutieren und gegebenenfalls aufzuheben wäre.

Die hypothetische Diskussion drehte sich dann auch darum, inwiefern die «Schweiz als Insel» in rechtlicher Hinsicht in Zukunft Bestand haben könnte und ob dies wünschenswert wäre. Könnte ein nationales Verbot von Keimbahneingriffen, falls diese eines Tages sicher realisierbar wären, Bestand haben? Als Beispiel für eine erfolgreich umgesetzte internationale Regel wurde das Verbot des Klonens von Menschen gebracht. Von Teilnehmenden wurde eingebracht, dass die Schweiz bereits heute in mancherlei Hinsicht eine «Insel» sei, dass dies ihr aber nicht geschadet habe. Die direkte Demokratie und grundsätzlich gute Diskussionskultur hätten dazu beigetragen, dieses Inseldasein erfolgreich zu verwirklichen, so einige Teilnehmende.

Als am wahrscheinlichsten klinisch realisierbare Keimbahntherapie erscheint eine bei einer umfangreich erforschten monogenen Erkrankung. Aber selbst hier stellen sich Fragen nach den Auswirkungen dieser Modifikationen auf das Individuum und die Gesellschaft, etwa die nach dem Nutzen genetischer Diversität oder nach den Wechselwirkungen einzelner genetischer Veränderungen mit dem individuell unterschiedlichen Genom. Eine Herausforderung bei Keimbahneingriffen ist, dass die Sicherheit und Auswirkungen abseits experimenteller Settings letztendlich nur durch klinische Studien, durch die Realisierung der Keimbahneingriffe an Menschen, empirisch erforscht werden könnten. Gleichzeitig sind gerade klinische Studien umstritten, weil unbekannte Auswirkungen auftreten oder sich potenzielle Auswirkungen erst Jahre nach dem eigentlichen Eingriff manifestieren könnten. Die Prävention polygener oder multifaktorieller Erkrankungen oder sogar das Human Enhancement erscheinen beim aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik derzeit und in naher Zukunft als nicht realisierbar.

Genome Editing darf nicht isoliert als ermöglichender Faktor für Keimbahntherapie betrachtet werden. Zwar haben Verfahren wie CRISPR/Cas9 durch ihre vergleichsweise hohe Präzision und Einfachheit Forschung und Entwicklung vorangetrieben, jedoch haben sich auch abseits davon die Möglichkeiten der Genom-Sequenzierung erweitert. Ebenso haben die stärkere Verbreitung und höhere Akzeptanz von künstlicher Befruchtung oder der Anstieg an Forschung in verschiedenen nationalen und rechtlichen Kontexten die Rahmenbedingungen der Debatte verändert (S. Chan et al., 2015).

Versuche zu Keimbahnveränderungen am Menschen werden von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern unter anderem deshalb mit Besorgnis gesehen, weil die sich darum entspinnenden öffentlichen Kontroversen negative Auswirkungen auf Grundlagenforschung und andere therapeutische Anwendungen von Genome Editing (z. B. somatische Gentherapie) haben könnten (Lanphier et al., 2015). Grundsätzlich erscheint es angebracht, verschiedene Ansätze von Keimbahneingriffen entlang ihrer je spezifischen medizinischen, sozialen, rechtlichen und ethischen Implikationen hin zu reflektieren: es gibt nicht «die» Keimbahntherapie, sondern unterschiedliche Ansätze einer ebensolchen. Zwar hat das Genome Editing von Embryonen, Eizellen, Spermien oder spermatogonialen Stammzellen gemein, dass die hervorgerufenen Veränderungen vererbbar sind und der Zweck der Veränderung umstritten und die Resultate ungewiss oder risikobehaftet sein können. Der Genome Editing-Prozess unterscheidet sich aber in Bezug auf das modifizierte Objekt: Embryonen verfügen über einen höheren Schutzstatus als Eizellen oder Spermien, Eingriffe in diese sind in manchen Ländern oder für bestimmte Zwecke verboten oder polarisieren, selbst wenn diese erlaubt sind (z. B. PID, Schwangerschaftsabbrüche).

Soziale und ethische Argumente gegen den Einsatz von Genome Editing betreffen die gesellschaftlichen Folgen und Implikationen, die durch eine zukünftige Verbreitung dieser medizinischen Praxis auftreten könnten. Sie umfassen die Abwertung und Stigmatisierung von Menschen mit bestimmten genetischen Veranlagungen oder Erkrankungen, sozialer Druck auf (zukünftige) Eltern und die Vertiefung sozialer Ungleichheit im Gesundheitssystem. Derartige Aspekte sind nicht von der Hand zu weisen, da verschiedene Untersuchungen zu bereits verbreiteten reproduktionsmedizinischen Massnahmen eben solche Effekte aufgezeigt haben (Lemke & Rüppel, 2017, S. 51–61). Auch soziale Ungleichheit in Bezug auf Gesundheit und Mortalität besteht abseits von präventiven oder sogar optimierenden Keimbahneingriffen (Boes, Kaufmann & Marti, 2016; Huwiler, Bichsel, Junker, Minder & Calmonte, 2002). Auswirkungen dieser Art wären damit nicht einer potenziellen Keimbahntherapie mittels Genome Editing vorbehalten, sondern entstehen in Wechselwirkung zwischen Technologie und gesellschaftlichen Bedingungen. Inwiefern sich derartige Diskriminierungs- und Stigmatisierungsprozesse sowie soziale Ungleichheiten durch Keimbahneingriffe vertiefen oder verändern würden, wäre von den gesundheits- und gesellschaftspolitischen Rahmenbedingungen derartiger Eingriffe abhängig und kann nicht seriös vorhergesehen werden. Politische Massnahmen müssen nicht nur aufseiten der Technologie (Verbot von Keimbahntherapie für bestimmte Zwecke oder generell), sondern an der Veränderung politischer Rahmenbedingungen, gesellschaftlicher Praktiken und des zwischenmenschlichen Umgangs ansetzen.

Die Frage, ob Human Enhancement mittels Genome Editing-Keimbahneingriffen legitim ist,⁷⁷ kann ebenfalls nur auf gesellschaftlicher Ebene beantwortet werden. Die Grenzen zwischen Gesundheit und Krankheit sowie Normalität und Abweichung sind oft ebenso schwer zu ziehen wie zwischen Prävention, Therapie und Optimierung. Aushandlungsprozesse darüber, was legitime Mittel der Optimierung des menschlichen Körpers sind, finden permanent statt und sind nicht immer von Konsens geprägt (The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM, 2017, Kapitel 6).

⁷⁷ Für den Fall, dass diese Art von Eingriff irgendwann von wissenschaftlich-medizinischer Seite realisierbar ist.

Stakeholderperspektive 6: Bedingungen einer gesellschaftlichen Debatte

Im Rahmen des Stakeholder-Workshops wurde mit den Teilnehmenden ausgelotet und diskutiert, wie eine gesellschaftliche Debatte in der Schweiz zur Anwendung von Genome Editing für Keimbahneingriffe umgesetzt werden müsste. Grundsätzlich wurde die Notwendigkeit einer breiten Auseinandersetzung betont: über die Legitimität und die Grenzen von Keimbahneingriffen könne nur als Gesellschaft entschieden werden.

Die gesellschaftliche Diskussion solle informiert und differenziert sein. Geteiltes Wissen um die Möglichkeiten und Limitierungen von Genome Editing-Verfahren müsse ihre Grundlage sein, nicht überzeichnete oder irreführende Bilder und Vorstellungen. Einzelne Teilnehmende berichteten diesbezüglich aus ihrer beruflichen Praxis in der genetischen Beratung von sich immer wieder zeigenden falschen Vorstellungen von den Möglichkeiten der Gentechnik. In der Vermittlung und Diskussion von Wissen wäre es immer wieder wichtig, klarzumachen, was wir wissen und was nicht (und mit welcher Sicherheit). Letztendlich müsse Basiswissen rund um Genetik und Gentechnik, unabhängig vom Thema Keimbahntherapie, bereits in den Schulen oder über andere Kanäle der Wissensvermittlung (Zeitung, Fernsehen, Internet etc.) erfolgen. Basierend auf einem so geteilten Wissen solle dann eine informierte Debatte stattfinden. Dabei dürften ethisch-moralische Positionen nicht per se diskreditiert werden, sondern müssten Berücksichtigung finden und reflektiert werden.

Verbote oder Regulierungen von Keimbahneingriffen, sei es für therapeutische oder optimierende Zwecke, stehen vor der Herausforderung der Überschreitung von Ländergrenzen. König (2017) identifiziert eine «Illusion von Kontrolle» durch nationale oder sogar internationale Gesetzgebung. Er argumentiert, dass selbst strikte Regelungen die Anwendung von für Individuen potenziell vorteilhaften Technologien nicht verhindern kann, sobald sie in anderen Teilen der Welt durchgeführt werden können, ausserdem, dass die historischen Entwicklungen in der Reproduktionsmedizin gezeigt haben, dass die technische Machbarkeit schliesslich auch zum Einsatz führt, selbst wenn zuvor Widerstand oder Verbote geherrscht haben. Andere identifizieren das (ungleichgewichtige) Zusammenspiel kapitalistischer Dynamiken, liberal-individualistischer Denkweisen, das Streben nach Wissen und Kontrolle über die eigene Entwicklung als treibende Kräfte, die genetisches Human Enhancement als unvermeidbar erscheinen lassen (Baylis & Robert, 2004). Entlang dieser Sichtweise wird von manchen anstelle eines Verbots ein pragmatischer legislativer Umgang empfohlen, der vom zukünftigen Einsatz von Genome Editing ausgeht und versucht, negative Auswirkungen von Keimbahneingriffen dennoch abzufedern beziehungsweise die Anwendung in akzeptable Bahnen zu lenken (Baylis & Robert, 2004; König, 2017).

5.7. Der erste realisierte Keimbahneingriff am Menschen

Ende November 2018, nach Abschluss der eigentlichen Arbeiten zu diesem Kapitel, sorgte eine Nachricht für Aufsehen: Jiankui He, ein in den USA promovierter und in China arbeitender Wissenschaftler, gab mittels Internetvideo (The He Lab, 2018) sowie Interview mit einer Nachrichtenagentur (Marchione, 2018) bekannt, dass bereits einige Wochen zuvor zwei Zwillingsschwestern geboren worden waren, deren Gene er mittels Keimbahneingriff unter Verwendung von CRISPR/Cas9 genetisch verändert hatte. Zunächst gab es keine unabhängige Bestätigung der Durchführung und der Ergebnisse des Eingriffs. He selbst gab an, die Identität der Eltern und Kinder zu deren Schutz geheim halten zu wollen (Cyranoski, 2018; Regalado, 2018), und

manche zweifelten die Realisierung des Versuchs an (L. Schneider, 2018). Die Nachricht wurde kurz vor Beginn der Internationalen Konferenz zu Genome Editing am Menschen veröffentlicht, auf der diskutiert wurde, ob und wie Keimbahneingriffe am Menschen durchgeführt werden sollten (The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM, 2018). Mitte Januar 2019 bestätigte die chinesische Regierung, dass die genetisch veränderten Kinder tatsächlich geboren worden waren. Sie gab bekannt, dass sie die Kinder identifiziert habe und die weitere Betreuung der Kinder und Eltern übernehme. Ausserdem stellte sie fest, dass eine weitere Frau mit einem möglicherweise von He genetisch modifizierten Kind schwanger sei (Giesen & Zinkant, 2019).

Infobox 25: CCR5 als Ansatzpunkt für die Prävention und Heilung einer HIV-Infektion

CCR5 ist für die Produktion eines Rezeptorproteins verantwortlich, welches das HI-Virus nutzt, um in die menschlichen Zellen eindringen zu können. Es wird als ein Anhaltspunkt in der Prävention oder Therapie von HIV-Infektionen gesehen. Denn eine Variante des Gens (CCR5Δ32) schafft Resistenz gegen HIV-1. Die Verbreitung dieser Genvariante ist je nach Population unterschiedlich hoch (Solloch et al., 2017). Durch eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen von einer Spenderperson mit CCR5Δ32 wurde 2007 erstmals ein HIV-infizierter Patient geheilt (Allers et al., 2011). CCR5Δ32 wurde ausserdem in nicht lebensfähigen Embryonen mit Genome Editing hergestellt (X. Kang et al., 2016), wie oben bereits beschrieben wurde (siehe Abschnitt 5.4.1).

CCR5 kann aber auch durch ein Genome Editing-Knock-out (über NHEJ) ausgeschaltet werden. Gerade HIV wurde aufgrund des relativ klar identifizierbaren Rezeptors als eine durch Genome Editing heilbare Krankheit angesehen, etwa durch die Modifikation von T-Zellen oder Blutstammzellen (C. X. Wang & Cannon, 2016).

Ziel des Keimbahneingriffs war es, das Gen CCR5 auszuschalten und so die Kinder immun gegen das HI-Virus zu machen (siehe Infobox 25). Der Vater der genetischen modifizierten Kinder ist HIV-positiv, jedoch zielte die Behandlung nicht primär auf die Verhinderung einer Übertragung des Virus ab – dieses Risiko kann durch andere Massnahmen kontrolliert werden. Vielmehr begründet He den Eingriff damit, den Kindern ein potenziell ähnliches Schicksal wie ihrem Vater zu ersparen. Im Rahmen einer IVF wurden die befruchteten Eizellen mittels CRISPR/Cas9 modifiziert und dabei CCR5 deaktiviert. Im Mehrzellstadium wurde die Gensequenzierung einzelner embryonaler Zellen vorgenommen. Dann wurden die Embryonen in die Mutter eingesetzt, die die Kinder austrug. In einem der Zwillinge konnte, laut Angaben von He, das CCR5 Gen vollständig ausgeschaltet werden. Gemäss seiner Angaben kam es zu keinen Off-Target-Effekten (Marchione, 2018; The He Lab, 2018). Anhand veröffentlichter Daten steht jedoch ein Mosaikbild bei einem Fötus als ein unerwünschter Nebeneffekt im Raum (Regalado, 2018) – ohne genetisches Material der Kinder und eine unabhängige Überprüfung ist eine sichere Einschätzung jedoch nicht möglich.

Dieser Eingriff in die menschliche Keimbahn wurde heftig und von verschiedenen Seiten, von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, Politikerinnen und Politikern, der Zivilgesellschaft oder auch der Universität von He selbst verurteilt. Das Vorgehen des Wissenschaftlers wurde nicht nur aufgrund des Eingriffs in die Keimbahn per se kritisiert, sondern auch wegen dessen Zwecks, der Resistenzherstellung gegen HIV: Es bestünde keine medizinische Notwendigkeit, mittels potenziell risikoreicher Keimbahneingriffe HIV-Resistenzen herzustellen, da verschiedene effektive Arten der Prävention einer Infektion als auch der Therapie von Aids existierten. Die

Universität, an der He beschäftigt ist, gibt an, nicht von seinen Versuchen gewusst zu haben; ausserdem sei He zur Zeit der Versuche beurlaubt gewesen. Weiters wurde seine fehlende fachliche Eignung – er ist Biophysiker – und mutmasslich irreführende Aufklärung der Eltern der Kinder über den Eingriff kritisiert. Es wird die Gefahr gesehen, dass ein derartig umstrittener Versuch die ethisch akzeptableren Bemühungen anderer Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in diesem Feld diskreditiere (Braun & Meacham, 2019; Cyranoski, 2018). Gleichzeitig gab es auch weniger heftige Reaktionen, die zwar die Versuche als zu früh einschätzten, sie jedoch nicht prinzipiell ablehnten (Jon Cohen, 2018). In weiterer Folge kam auch die Forderung nach einem zeitlich begrenztem Moratorium⁷⁸ für klinische Keimbahneingriffe auf (Lander et al., 2019; Wolinetz & Collins, 2019): Mit einem Moratorium solle Zeit geschaffen werden für die weitere Erforschung der Technik und der genetischen Grundlagen, die Reduktion der Risiken, die Schaffung von Rahmenbedingungen und Standards sowie eine gesellschaftliche Auseinandersetzung und Entscheidungsfindung in Bezug auf unterschiedliche Keimbahneingriffe.

Letztendlich sind Auswirkungen des Knock-outs von CCR5, abseits einer Resistenz gegen HIV, nicht klar abzusehen. Das Fehlen der Genfunktion könnte negative Effekte auf andere Gewebe und Zellen haben, so etwa auf die Gehirnfunktion, oder die Anfälligkeit für andere Erkrankungen erhöhen. Die Wechselwirkungen von CCR5 mit anderen Genen oder Körperfunktionen ist noch relativ unklar (Baig, 2018; Ellwanger, Kaminski & Chies, 2019). Vor dem Hintergrund der Ereignisse wird die Notwendigkeit identifiziert, die Regulierung von Grundlagenforschung und anwendungsorientierter Forschung in China zu adaptieren und weiter zu entwickeln. Gleichzeitig wird der Bedarf einer internationalen sozialen Debatte rund um diese Verfahren und die Anpassung nationaler Regulierungen betont (D. Zhang & Lie, 2018). Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der chinesischen Akademie der medizinischen Wissenschaften unterstreichen, dass der Keimbahneingriff von He ohnehin geltendes Recht in China gebrochen habe. Sie befürworten die Schaffung und Stärkung von institutionellen Rahmenbedingungen (z. B. Ethikkommissionen) und weisen darauf hin, dass sie im Begriff sind, «operative technische und ethische Richtlinien»⁷⁹ zu entwickeln, die derartige Versuche verhindern könnten (C. Wang et al., 2019). Das Beispiel zeigt die Grenzen von Regulierung, falls diese mutwillig umgangen oder nicht eingehalten werden. Laut letzten internationalen Berichten wurde He von der chinesischen Regierung unter Hausarrest gestellt (E. Chen & Mozur, 2019).

Der durchgeführte Keimbahneingriff markiert den mitunter rasanten Fortschritt in der Anwendung von Genome Editing in der Medizin. Die neueren Fachartikel, die noch kurz vor der Bekanntgabe des Versuchs erschienen sind, und anwesende Expertinnen und Experten im Stakeholder-Workshop im Oktober in Bern gingen davon aus, dass klinische Keimbahneingriffe beim Menschen noch in der entfernten Zukunft lägen. Im Stakeholder-Workshop wurde auch darüber diskutiert, ob bereits zum damaligen Zeitpunkt eine gesellschaftliche Debatte überhaupt notwendig oder sinnvoll sei. Die Abfolge der Ereignisse unterstreicht einmal mehr die Notwendigkeit früher gesellschaftlicher Auseinandersetzung mit derartigen Themen, da die biotechnologischen und medizinischen Anwendungen – gerade durch schnell und verhältnismässig einfach nutzbare Technologien wie Genome Editing – durchaus unerwartete Sprünge aufweisen können.

⁷⁸ In Kontexten, in denen Keimbahneingriffe nicht ohnehin verboten sind.

⁷⁹ «[...] we will develop and issue further operational technical and ethical guidelines [...]» (C. Wang u. a., 2019).

6. Genome Editing in der Pflanzenzucht

Armin Spök und Caroline Hammer

Kurz & knapp

- Genome Editing-Verfahren gehören in der Pflanzenforschung immer mehr zur gängigen Praxis und werden zunehmend auch in der Entwicklung neuer Pflanzensorten eingesetzt; erste mit Genome Editing hergestellte Pflanzensorten befinden sich in den USA und Kanada bereits auf dem Markt.
- Die meisten Akteurinnen und Akteure aus der Pflanzenforschung und der konventionellen Züchtung betonen die hohe Präzision und Nichtunterscheidbarkeit im Vergleich zur konventionellen Züchtung oder zu natürlich vorkommenden spontanen Mutationen.
- Vertreterinnen und Vertreter von Umweltorganisationen, des Biolandbaus und anderen Organisationen, die sich für Gentechnikfreiheit einsetzen, sowie manche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler betonen hingegen Unsicherheiten und potenzielle Risiken ausgehend von Nebeneffekten der Genomeditierung und/oder der neuen Anwendungen (z. B. multiplexing).
- Ein Gerichtsurteil des EuGH im Juli 2018 entschied, dass Genome Editing unter das EU-Gentechnikrecht fällt. Damit werden mit Genome Editing veränderte Pflanzen als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) behandelt und müssen entsprechende Zulassungsverfahren durchlaufen. Es gibt aber auch Länder, in denen mit Genome Editing veränderte Pflanzen nicht per se als genetisch veränderte Organismen (GVO) eingestuft werden.
- In jedem Fall stellt sich die Frage, ob die Akteurinnen und Akteure entlang der Wertschöpfungskette sowie Konsumentinnen und Konsumenten solche Pflanzen und Lebensmittelprodukte auch akzeptieren würden. Eine Herausforderung ist die Nachweisbarkeit von Genome Editing bei Saatgut, Lebens- und Futtermitteln, bei Importen aus Ländern, in denen Genome Editing keiner Regelung unterliegt und Produkte nicht gekennzeichnet werden müssen.
- Der Bundesrat plant, für die Schweiz den Weg von risikobasiert abgestuften Zulassungsanforderungen gehen zu wollen – aufgrund der Komplexität und der umstrittenen Stellung des Themas ist eine Einschätzung, ob und in welchem Umfang dies umgesetzt werden kann, derzeit nicht möglich.

Die Entwicklungen und immer weiteren Verbesserungen von Genome Editing-Verfahren und ihre technischen Vorteile verglichen mit klassischen Methoden der Gentechnik haben zu einer raschen Diffusion in vielen Bereichen der Pflanzenforschung und -züchtung geführt. Bis Mitte 2018 dominierte in Wissenschaft, Züchtungsbetrieben und der Biotechnologieindustrie sowie bei vielen nationalen Behörden in der Europäischen Union (EU) die Erwartung, dass bestimmte Genome Editing-Anwendungen nicht unter das Gentechnikrecht fallen. Dabei bezog man sich insbesondere auf geringfügige genetische Veränderungen, die sich nicht oder kaum von durch konventionelle Züchtung oder durch Zufallsmutationen entstandenen Veränderungen unterscheiden. Dies hat für eine lebhaft öffentliche Debatte zu Vor- und Nachteilen, Chancen und Risiken von Genome Editing-Anwendungen in der Landwirtschaft geführt, die sich u. a. in zahlreichen Beiträgen in Fachjournalen, aber auch in den Medien, in Stellungnahmen von Expertinnen- und Expertengruppen und Positionspapieren von Interessengruppen geäußert hat.

In diesem Kapitel wird diese Diskussion reflektiert und es werden die Entwicklungs- und Einsatzmöglichkeiten von Genome Editing für den Bereich Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion, mit Fokus auf Pflanzenzucht,⁸⁰ sowie damit verbundene Potenziale und Risiken von Genome Editing identifiziert und eingeschätzt. Zwei zentrale Leitfragen für diesen Berichtsteil sind: Welche – gegenüber der bisherigen Gentechnik-Diskussion – neuen Chancen und Risiken, Möglichkeiten und Herausforderungen werden thematisiert? Wie stellen sich diese im rechtlichen Szenario dar, dass sich nach dem Urteil des EuGH am 25.7.2018 ergeben hat (EuGH, 2018)?

Im ersten Abschnitt werden technische Grundlagen zum Genome Editing in der Pflanzenzucht vermittelt, so sie nicht in Kapitel 2 in diesem Band beschrieben wurden. Daran anschliessend werden Anwendungen und Anwendungsperspektiven von Genome Editing vorgestellt und technische und anderweitige Vorteile, vor allem aus Sicht der Pflanzenzüchtung, zusammengefasst. Weitere Abschnitte befassen sich mit möglichen Risiken sowie mit Fragen der Akzeptanz und Regulierung. Abschliessend werden die wichtigsten Aspekte zusammengefasst und Schlussfolgerungen gezogen.

6.1. Grundlagen des Genome Editings in der Pflanzenzucht

Die Zielsetzungen in der Pflanzenzucht sind vielgestaltig und reichen u. a. von höheren Erträgen, über veränderte Pflanzeninhaltsstoffe – beispielsweise zur Verbesserung der Produktqualität –, optimiertes Wachstumsverhalten, der Regulierung der Blütezeit bis hin zu Resistenzen gegenüber Krankheitserregern oder Pestiziden (siehe dazu Tab. 5 Seite 189).

In diesem Abschnitt wird Genome Editing vor dem Hintergrund anderer Züchtungsmethoden erläutert. Dazu werden zunächst konventionelle Züchtungsmethoden beschrieben und dann auf den Einsatz klassischer gentechnischer Verfahren und neuer Züchtungstechniken eingegangen, bevor Genome Editing als Methode der Pflanzenzüchtung vorgestellt wird.

6.1.1 Konventionelle Züchtung

Die konventionelle Züchtung war lange Zeit ausschliesslich auf Kreuzungen und spontane und damit zufällige Mutationen angewiesen. Die Mutationsrate wurde im Laufe der Zeit durch Einsatz von chemischen und physikalischen Mitteln erhöht; in diesem Zusammenhang spricht man von konventioneller Mutagenese. Diese Methoden fanden rasch weite Verbreitung – 2543 derartige Pflanzensorten in 175 Arten sind weltweit dokumentiert (Araki & Ishii, 2015). Die konventionelle Mutagenese ist ungerichtet: es entstehen viele zufällige Veränderungen gleichzeitig, sodass aufwendige Selektionsprozesse erforderlich sind, um eine Pflanze mit gewünschten Eigenschaften zu identifizieren, und in weiterer Folge Rückkreuzungen, um eventuell unerwünschte Eigenschaften wieder zu entfernen. Die Selektion erfolgt dabei hauptsächlich über den Phänotyp, was zur Voraussetzung hat, dass die Pflanze einen fortgeschrittenen Entwicklungsgrad erreicht. Dieser gesamte Prozess kann mitunter einige Jahrzehnte beanspruchen.

⁸⁰ Das Thema Genome Editing in der landwirtschaftlichen Tierzucht behandeln Sommer & Spök in einem weiteren Beitrag in diesem Band (siehe Kapitel 7).

Mittlerweile haben sich eine Reihe von genetischen und zellbiologischen Verfahren etabliert, die die Züchtung beschleunigen, vereinfachen oder erleichtern: zum Beispiel Selektionsverfahren, die sich auf genetische Marker von bekannten Züchtungsmerkmalen stützen (marker-assisted breeding).

6.1.2 Gentechnische Veränderungen und Transgenese

Gentechnische Veränderungen (GV) in der Pflanzenzucht vergrössern den genetischen Pool, der für die Züchtung zur Verfügung steht, über die kreuzungsfähigen Arten hinaus (European Union & Scientific Advice Mechanism, 2017). Der Begriff GV soll hier für die gängigen Methoden verwendet werden, die durch den biotechnologischen Fortschritt seit den 1970er-Jahren ermöglicht wurden. Idealtypisch wird dabei ein einzelnes Gen für eine neue gewünschte Eigenschaft identifiziert und der entsprechende DNA-Abschnitt in ein Vektorkonstrukt eingebaut, das mittels physikalischer, chemischer oder biologischer Methoden in eine Pflanzenzelle oder direkt in die Pflanze eingebracht wird. Aus den gentechnisch veränderten Zellen (u. a. Protoplasten oder Callus-Zellen) werden dann Pflanzen regeneriert – genetisch veränderte Pflanzen (GVP) (Araki, Nojima & Ishii, 2014).

Um eine Pflanze mit stabilen Eigenschaften zu erhalten, ist häufig eine stabile Integration des neuen Gens in das Pflanzengenom erforderlich. Ist das Gen von derselben oder einer nahverwandten (kreuzbaren) Art, spricht man von Cisgenese, bei artübergreifenden (nicht kreuzbaren Arten) Gentransfers von Transgenese.

6.1.3 Neue Züchtungstechniken

Unter der Bezeichnung «neue Züchtungstechniken» (new plant breeding techniques, NPBTs; in der Schweiz mitunter auch als neue Pflanzenzüchtungsverfahren (NPZV) bezeichnet) wird eine Reihe von Züchtungstechniken zusammengefasst und diskutiert. Hauptgrund für das Zusammenfassen dieser sehr unterschiedlichen Methoden unter einem Begriff war deren unklarer rechtlicher Status im Rahmen des EU-Gentechnikrechts:⁸¹

- Site-directed nuclease (SDN)⁸²: Genome Editing-Methode
- Oligonucleotide-directed mutagenesis (ODM): Genome Editing-Methode
- Cisgenesis and Intragenesis
- Grafting
- Agro-infiltration
- RNA-dependent DNA methylation (RdDM)
- Reverse Breeding
- Synthetic genomics

⁸¹ Die Europäische Kommission beauftragte eine Arbeitsgruppe und das Institute for Prospective Technology Studies (IPTS) mit der Ausarbeitung von Einschätzungen und Empfehlungen zu diesen Technologien (Lusser, Parisi, Plan & Rodríguez-Cerezo, 2011).

⁸² In manchen, vor allem älteren Berichten wird anstelle von SDN, ZFN verwendet (Lusser u. a., 2011). Das liegt daran, dass damals TALEN noch in einem frühen Entwicklungsstadium und das Potenzial von CRISPR/Cas9 noch nicht erforscht war. Unter SDN werden mittlerweile Meganukleasen, TALEN, ZFN und CRISPR/Cas9 subsummiert (High Level Group of Scientific Advisors, 2017; van de Wiel, Schaart, Lotz & Smulders, 2017).

Bei vielen NPBTs werden genetische Veränderungen in einem Entwicklungsschritt hergestellt. Das Endprodukt weist mitunter keine «fremden» Gene auf (Schaart, van de Wiel, Lotz & Smulders, 2016), wenn weitere Entwicklungsschritte darauf ausgelegt sind, ein Endprodukt zu selektieren, dass transgen frei ist (Lusser, Parisi, Plan & Rodríguez-Cerezo, 2012).

Cisgenesis und Intragenesis sind keine Technologien an sich. Die Begriffe beziehen sich auf die Art der Veränderung, die wiederum durch verschiedene Technologien herbeigeführt werden kann, wenn ein Gen derselben oder kreuzungsfähigen Spezies in veränderter (Intragenesis) oder unveränderter Form (Cisgenesis) übertragen wird (Schaart et al., 2016).

Synthetische Biologie (synthetic genomics) ist im Vergleich zu den genannten Techniken noch deutlich weiter von einer praktischen Anwendung entfernt und soll daher im Folgenden nicht mehr miteinbezogen zu werden.

Zwei der hier aufgelisteten Techniken, Site-Directed-Nuclease (SDN) und Oligonucleotide-Directed-Mutagenesis (ODM), werden auch unter dem Begriff Genome Editing summiert; diese werden im nachfolgenden Abschnitt ausführlicher dargestellt.

6.1.4 Genome Editing in der Pflanzenzucht

Der Begriff Genome Editing wird in der Literatur zur Pflanzenzüchtung nicht einheitlich verwendet, jedoch können folgende gemeinsame Merkmale festgestellt werden: Genome Editing zielt auf eine spezifische oder unspezifische Veränderung der DNA-Sequenz an einer vordefinierten Stelle im Genom ab (Araki et al., 2014; Germini et al., 2018; High Level Group of Scientific Advisors, 2017; Sun, Li & Xia, 2016). Wie einleitend dargestellt (siehe Kapitel 2), kann diese Veränderung in Form einer Insertion, einer Deletion oder eines Austausches einzelner oder mehrerer Nukleotide in der DNA bis hin zu ganzen Genen erfolgen. Die Möglichkeit, den Ort der Veränderung im Genom zu definieren, ist ein wichtiger Unterschied zu bisheriger Gentechnik.⁸³ In Dokumenten und Diskussionen werden neben Genome Editing auch andere Begriffe verwendet, zumeist synonym: Gene Editing, Gene Targeting oder Genome Engineering.⁸⁴ Mitunter wird Genome Editing auch unter dem Überbegriff «synthetische Biologie» diskutiert.

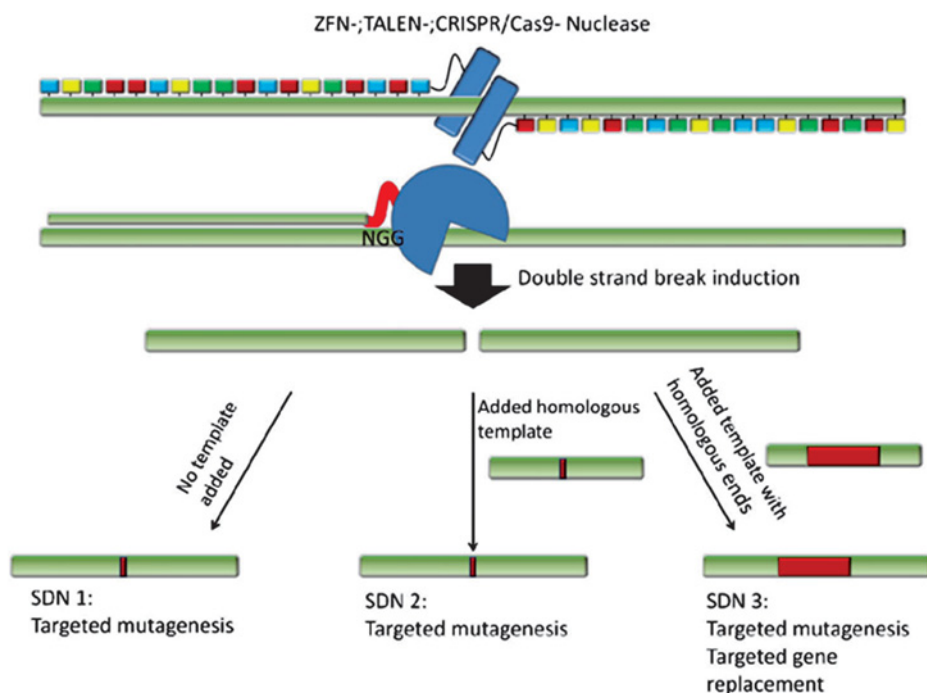
Bedeutsam ist in der Pflanzenzucht die Unterscheidung zwischen SDN1, SDN2 und SDN3 (High Level Group of Scientific Advisors, 2017; Sprink et al., 2016). Diese Unterscheidung ist in der Diskussion als Gradmesser für die Eingriffstiefe und als Unterscheidungsmerkmal für eine allfällig differenzierende Regulierung wichtig:

⁸³ Während manche Definitionen eine Modifikation strikt auf ein Gen oder die Nukleotidsequenz beziehen (Araki, Nojima & Ishii, 2014), inkludieren andere auch eine Veränderung der Genexpression als Teil des Genome Editing (Germini u. a., 2018).

⁸⁴ Genome Engineering wird zum Beispiel von Voytas und Gao (2014) als zielgerichtete DNA-Modifikation verstanden und Genome Editing als Tool des Genome Engineering. In etlichen Publikationen kommt der Begriff Genome Editing auch nicht vor. In Voytas (2013) und Zhang et al. (2013) beispielsweise fallen SDN unter Genome Engineering. Breiter betrachtet, kann unter Genome Engineering neben gezielten Modifikationen am Genom über die Veränderung der DNA-Sequenz hinaus auch die Veränderung von deren Kontext (epigenetische Marker, Methylierung) oder deren Outputs (Transkript) verstanden werden (Hsu, Lander & Zhang, 2014).

- SDN1-Methoden resultieren in unspezifischen Veränderungen. Insertionen, Austausch oder Deletionen einzelner oder mehrerer Nukleotide entstehen mehr oder weniger zufällig. Es wird keine DNA-Vorlage in die Zellen eingebracht. Der NHEJ-Reparaturmechanismus ist aktiv.
- SDN2-Methoden nutzen eingebrachte Reparaturmatrizen (DNA-Vorlagen mit vordefinierten Mutationen) und resultieren in gezielten Insertionen, Nukleotidaustausch oder Deletionen einzelner oder mehrerer Nukleotide. Der HDR-Reparaturmechanismus ist aktiv.
- SDN3 zielt auf gezielten Austausch oder Insertion ganzer Gene ab. Werden Artgrenzen überschritten, resultiert diese Methode in transgenen Organismen – analog zur bisherigen Gentechnik.

Abb. 6: Unterschiede zwischen SDN1, SDN2 und SDN3

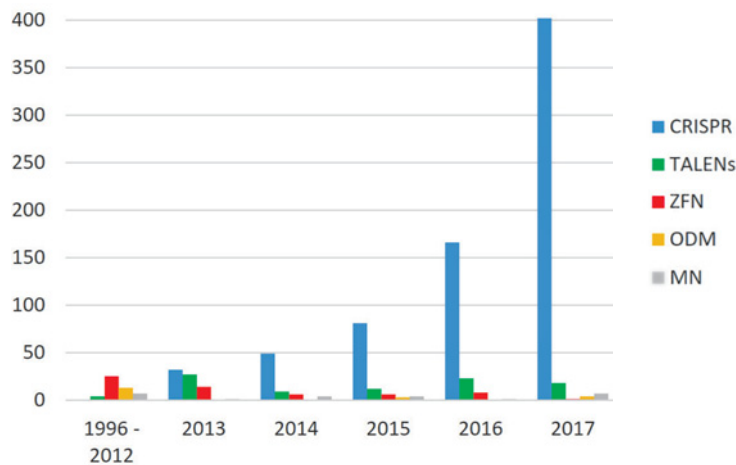


Quelle: Sprink et al. (2016). Lizenz: CC BY 4.0; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

6.2. Anwendungen und Chancen von Genome Editing

Die Anwendung von Genome Editing-Methoden in Forschung und Entwicklung von neuen Pflanzensorten hat sich in sehr kurzer Zeit etabliert. CRISPR ist seit 2014 die meistverwendete Methode (siehe Abb. 7).

Abb. 7: Veröffentlichte Studien mit Genome Editing-Anwendungen in Modell- und Kulturpflanzen 1996–2017



Quelle: Modrzejewski et al. (2018), verändert. Lizenz: CC BY 4.0; <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

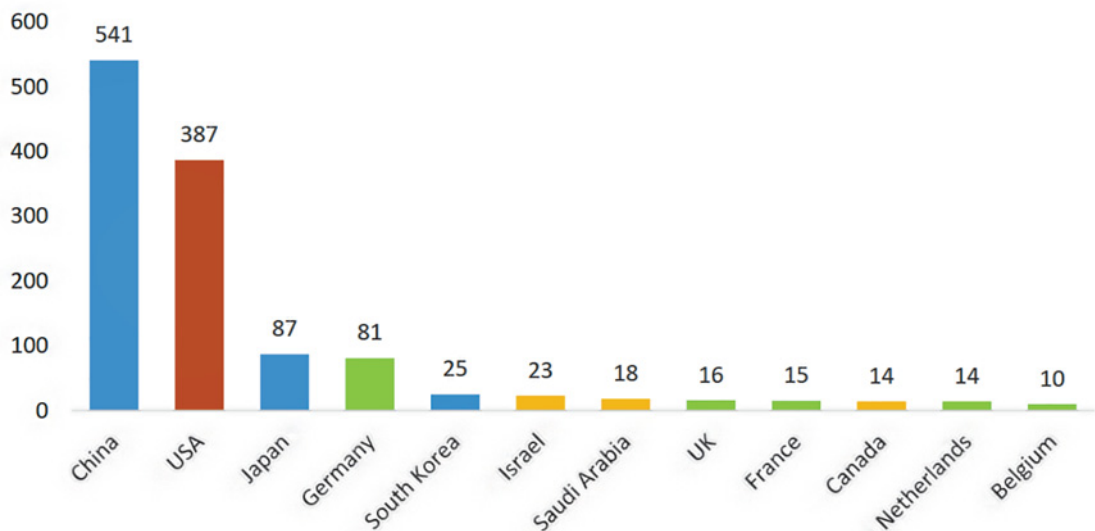
Auch geografisch lassen sich die Arbeiten grob zuordnen (siehe Abb. 8). Auffällig ist die hohe Anzahl von Arbeiten aus China und den USA. Ein ähnliches Bild – allerdings mit noch stärkerer Dominanz von China – ergibt sich aus einer Untersuchung von 52 Arbeiten mit CRISPR (Ricroch, Clairand & Harwood, 2017). Im europäischen Kontext fällt Deutschland auf (Modrzejewski et al., 2018), in der Schweiz wurde im Untersuchungszeitraum keine Arbeit identifiziert (Modrzejewski, pers. Mitteilung).⁸⁵

Die meisten Arbeiten beziehen sich auf Reis, sehr viel wird auch an Mais, Weizen, Soja und Tomate gearbeitet – inklusive Gemüse, Obst, Wein und Zierpflanzen insgesamt 51 Pflanzenarten. Modrzejewski et al. schätzen davon rund 80 % als Grundlagenforschung ein. Mehr als 90 % der Arbeiten bezogen sich auf SDN1-Modifikationen (Modrzejewski et al., 2018).

Aktuelle Übersichtsartikel der laufenden Forschungs- und Entwicklungsvorhaben listen 63 (Gelinsky, 2017) bzw. 102 (Modrzejewski et al., 2018) laufende Vorhaben auf, bei denen ein Vermarktungsziel vermutet werden kann. Eine Einschätzung der Nähe zur Marktreife ist schwierig, da Firmen dazu keine Angaben machen oder auch optimistische Prognosen abgeben. Ein guter Indikator für Marktnähe sind jedenfalls Freisetzungsversuche. Gelinsky (2017) identifiziert 26 Vorhaben, bei denen bereits Freisetzungsversuche durchgeführt worden sind. Inwieweit Freisetzungsversuche auch weiterhin ein guter Indikator sind, ist eine offene Frage. Die meisten Aktivitäten wurden bislang in den USA registriert. Da aber viele Genome Editing-Pflanzen nicht mehr unter die US-Gentechnikregularien fallen dürften, werden auch Freisetzungsversuche nicht notwendigerweise in der Datenbank erfasst.

⁸⁵ Da die Zuordnung nur auf die korrespondierende Autorin oder den korrespondierenden Autor abstellte, bedeutet das nicht notwendigerweise, dass es in der Schweiz keine Forschungsaktivitäten gab.

Abb. 8: Veröffentlichte Studien zu Genome Editing an Modell- und Kulturpflanzen nach Herkunft der/des korrespondierenden Autorin/Autors



Quelle: Modrzejewski et al. (2018). Stand Mai 2018. Lizenz: CC BY 4.0;
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

In Europa wurden Feldversuche bislang in Schweden (Raps) und im Vereinigten Königreich (Raps, Pappel, Arabidopsis und Kartoffel) registriert. Feldversuche mit cisgenen Pflanzensorten gab es bereits in mehreren europäischen Ländern: in den Niederlanden, der Schweiz, Irland, Belgien, im Vereinigten Königreich (alle mit Kartoffel) und in Dänemark (Gerste). Versuche mit cisgenen Äpfeln fanden in der Schweiz und in Deutschland statt (Gelinsky, 2017).

Kommerzieller Anbau wird für folgende Pflanzen angegeben (wenn nicht anders angegeben, dann auf Grundlage von (Gelinsky, 2017; Modrzejewski et al., 2018)).

- Raps (Herbizidresistenz mittels ODM) der Firma Cibus ab 2015 in den USA und ab 2018 in Kanada
- Soja (veränderte Fettsäurezusammensetzung mittels TALEN) der Firma Calyxt ab 2018 in den USA

Nicht unter den Begriff Genome Editing, aber zur Gruppe der NPZV zählend:

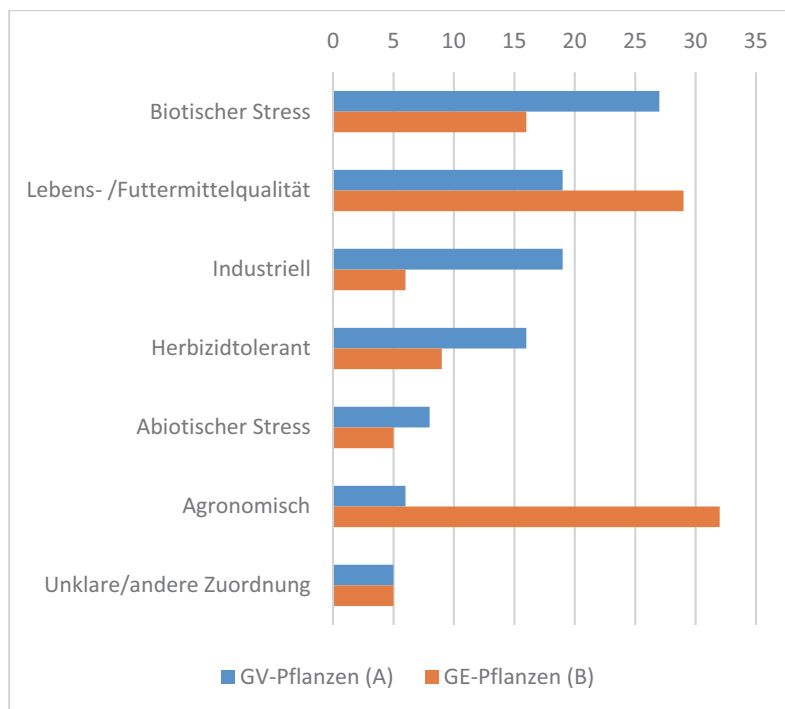
- Kartoffel (resistent gegen Kraut und Knollenfäule durch RNAi) der Firma J.R.Simplot, ab 2017 in den USA
- Arctic Apple (keine braunen Verfärbungen an den Anschnittstellen durch RNAi) der Firma Intrexon, seit 2017 in den USA

Für mehrere Genome Editing-Sorten werden von den entwickelnden Kommerzialisierungsperspektiven zwischen 2020 und 2025 angegeben: Mais (CRISPR), Leinen (ODM, TALEN, CRISPR), Kartoffel (ODM) und Weizen (CRISPR).

Abb. 9 zeigt die Verteilung der 102 auf Genome Editing basierenden Forschungs- und Entwicklungsvorhaben nach züchterischem Ziel (Kategorie A in der Abbildung) und für GV-Pflanzen (Kategorie B in der Abbildung). Im Vergleich zu GV-Pflanzen steht bei den Genome Editing-Pflanzen bislang die Entwicklung von agronomisch relevanten Eigenschaften im Vordergrund, während Herbizidresistenz und Resistenz gegen biotische Faktoren (Insekten beziehungsweise Pilze) weniger im Fokus stehen (GVP: ca. 58 % lt. ISAAA (2017)). Verbesserungen der Produktqualität sind bei Genome Editing-Pflanzen häufiger das Züchtungsziel (29 %) im Vergleich zu GV-Pflanzen (19 %), bleibt aber in beiden Fällen eines der Hauptanwendungen (lt. ISAAA (2017) 13–16 %). Auf Basis dieser Daten wäre es verfrüht, auf eine Verlagerung der Züchtungsschwerpunkte zu schliessen. Beispiele für die Züchtungsmerkmale in Abb. 9 sind in Tab. 5 genannt.

18 in unterschiedlichen Stadien befindliche Genome Editing-Sorten werden laut US-APHIS nicht reguliert, das heisst, sie benötigen in den USA keine Gentechnikzulassung. Darunter finden sich u. a. nicht bräunende (acrylamidarme) Kartoffeln und nicht bräunende Pilze, Mais mit verringerter Phytatproduktion, Weizen mit höherem Nährwert, trocken- und salztolerante Sojabohnen, mehlttauresistenter Weizen und Reis sowie Tabak mit reduziertem Nikotingehalt (Modrzejewski et al., 2018).

Abb. 9: Verteilung der Züchtungsmerkmale von Genome Editing- und GV-Pflanzen (in %)



Quellen: Kohl et al. (2018), verändert. A: Merkmale von gentechnisch veränderten Pflanzen (insgesamt 197 Pflanzen in 37 Arten), welche im Freiland getestet wurden. B: Merkmale von Genome Editing-Pflanzen (insgesamt 102 Anwendungen in 33 Arten), die sich in der Entwicklung befinden (nur teilweise im Freiland getestet). Agronomische Merkmale sind typischerweise erhöhte Biomasse, effizienterer Stickstoffverbrauch, abiotischer Stress umfasst Trocken- und Salzresistenz, biotischer Stress: Insekten-, Pilz-, Bakterien- und Virusresistenz.

Tab. 5: Züchtungsziele von Forschungs- und Entwicklungsvorhaben mit Genome Editing

Züchtungsziel/ Pflanze	Lebens- und Futtermittelqualität	Abiotischer Stress	Biotischer Stress	Agronomische Merkmale und Herbizidresistenz
Kartoffel	Reduktion Acrylamid, Glycoalkaloide (bitterer Geschmack), Schwarz- fleckigkeit Verbesserte Verarbeitungseigenschaften			Herbizidresistenz
Mais	Verbesserte Stärkeeigenschaften Verringerte Phytat- produktion	Trockenresistenz	Resistenz gegen Blattfleckenkrankheit (Pilz)	Verbesserung Photosynthese- effizienz Frühe Blüte Herbizidresistenz
Tomate	Erhöhung von gesundheitsfördernden Inhaltsstoffen (GABA, Lycopin) Längere Lagerbarkeit bei Zimmertemperatur Kernlose Früchte	Resistenz gegen Mehltau, Yellow Leaf Virus, diverse Bakteriosen		Keimung bei höheren Temperaturen Hemmung des Fruchtreife- prozesses Frühe Blüte Leichtere Trennung der Frucht vom Stiel Fruchtgrösse Gelbe, orangene, pinkfarbene Früchte Stark verzweigte Blütenstände – viele Blüten
Weizen	Erhöhter Nährwert Reduzierter Glutengehalt	Resistenz gegen Trockenheit und Mehltau		Grössere Körner, höheres Körner- gewicht
Sojabohne	Verbesserte Ölqualität	Trocken- und Salztoleranz		Späte Blüte Herbizidresistenz

Quelle: Modrzejewski et al. (2018).

Infobox 26 beschreibt das in Tabelle 1 angeführte Beispiel von mehlttauresistentem Weizen, der u. a. von der Firma Calyxt entwickelt wird und den das Landwirtschaftsministerium der USA (USDA) nicht als GV-Pflanze definiert.

Infobox 26: Anwendungsbeispiel für Genome Editing in der Pflanzenzucht: mehlttauresistenter Weizen

Echter Mehltau ist als obligater Parasit auf lebendes Pflanzengewebe angewiesen. Die Fruchtkörper entwickeln sich auf stark geschädigten Blättern. In dieser Form überdauert der Pilz die Nachernteperiode an Ernterückständen und verbreitet seine Sporen bei feuchterer Herbstwitterung auf neu eingesätes Wintergetreide. Er überdauert den Winter an befallenen Wintergetreide. Beginnt die warme Jahreszeit, verteilt der Wind die Sporen für eine Neuinfektion. Ernteverluste können je nach Befall bis zu 30 % betragen. Bekämpft wird der Mehltau in konventioneller Landwirtschaft mit Fungiziden. Im Biolandbau werden bei starkem Befall Pflanzenschutzmittel auf Schwefelbasis verwendet.

Die Mehltausensitivität wird von einem dominanten Gen verursacht, das im Weizen in insgesamt sechs Kopien vorkommt (Hexaploidie). Durch gleichzeitige TALEN-Mutagenese von drei Homoallelen wurde dieses Gen ausgeschaltet (Knock-out). An der Entwicklung von genomeditiertem mehlttauresistentem Weizen arbeitet mittlerweile neben Forscherteams an chinesischen und US-Universitäten auch die US-Firma Calyxt. Dabei kommt neben TALEN auch CRISPR/Cas9 zur Anwendung. Freisetzungsversuche von Calyxt laufen in den USA. In den USA wird der Genome Editing-Weizen von Calyxt nicht unter der Gentechnikgesetzgebung reguliert.

In der Schweiz arbeiten Forscherteams bislang an mehlttauresistentem Weizen mithilfe der klassischen Gentechnik. Feldversuche wurden in diesem Zusammenhang durchgeführt, ein kommerzieller Anbau von GV-mehlttauresistentem Weizen in der Schweiz wäre allerdings aufgrund des Schweizer Moratoriums nicht möglich (Bartsch et al., 2018; Board on Agriculture, Future Prospects, Engineering & and Medicine, 2016; Foetzki A., 2011; Gelinsky, 2017; Modrzejewski et al., 2018; Yanpeng Wang et al., 2014).

Inzwischen hat sich bereits eine Reihe von Firmen auf die Entwicklung von genomeditierten Pflanzen konzentriert. Ein Beispiel dafür ist die US-Firma Calyxt, die aktuell 19 Genome Editing-Sorten in unterschiedlichen Stadien der Entwicklung hat. Für sieben dieser Sorten hat das USDA bereits bestätigt, dass diese nicht unter die US-Gentechnikregulierungen fallen (siehe Einträge in United States Department of Agriculture USDA, 2018a). Unter diese Sorten fallen zwar auch herbizidresistente Sorten, die man bereits aus der klassischen Gentechnik kennt, aber auch eine Reihe von Sorten mit möglichen Vorteilen für Konsumentinnen und Konsumenten (u. a. glutenreduzierter Weizen, Kartoffeln, die an den Schnittflächen nicht bräunen bzw. bei niedrigen Temperaturen lagerfähig sind, Sojabohnen mit optimiertem Fettsäurenprofil und Weizen mit einem höheren Faseranteil) (Calyxt, 2019).

Genome Editing-Methoden werden gegenüber GV-Methoden eine Reihe von Vorteilen attestiert, die eng miteinander verwoben sind. Diese sind auch die wesentlichen Triebkräfte der Entwicklung und der sehr raschen Diffusion von Genome Editing in Forschungs- und Entwicklungsvorhaben in allen Ländern, in denen bereits bisher gentechnisch veränderte Pflanzen im Rahmen von gentechnikspezifischen gesetzlichen Regelungen entwickelt und kommerzialisiert wurden.

6.2.1 Technische Vorteile von Genome Editing in der Pflanzenzucht

Der Einsatz von Genome Editing-Verfahren hat, wie auch in anderen Anwendungsbereichen, eine Reihe von technischen Vorteilen gegenüber klassischer Gentechnik:

- **Höhere Präzision:** Bei konventioneller GV werden eingefügte Gene typischerweise an zufälligen Orten im Genom integriert. Die genomische Umgebung beeinflusst u. a. die Ausprägung der gewünschten Eigenschaft und auch das Ausmass an unerwünschten Nebeneffekten. Solche Nebeneffekte sind zum Beispiel möglich, wenn die Expression der Gene am Integrationsort durch die Insertion beeinflusst wird. Bei Genome Editing kann der Zielort der genetischen Veränderung genau definiert werden (High Level Group of Scientific Advisors, 2017).
- **Multiple Veränderungen:** Veränderungen, die mittels SDN1 und SDN2 erzielt werden können, sind so spezifisch, dass mehrere Veränderungen am selben Genort technisch realisierbar sind. Darüber hinaus sind mittels SDN1, SDN2 und SDN3 auch simultane oder gestaffelte Veränderungen – das sogenannte Multiplexing – von mehreren Stellen im Genom möglich. Letzteres ist besonders relevant für pflanzliche Genome, deren DNA in mehr als zwei Kopien vorliegt, z. B. hexaploider Weizen (L. Liang et al., 2017; Yanpeng Wang et al., 2014), Sojabohnen (Li et al., 2015, zit. nach Bartsch et al., 2018) und tetraploide Kartoffeln (Andersson et al., 2017). Klassische Gentechnik ermöglicht die Kombination von mehreren genetischen Veränderungen am ehesten durch Gene-Stacking (Kreuzung mehrerer unterschiedlich genetisch veränderter Pflanzen), was deutlich zeitaufwendiger ist.
- **Beschleunigung:** Zahlreiche Analysen attestieren Genome Editing-Verfahren ein beträchtliches Beschleunigungspotenzial bei der Sortenentwicklung. Dies erscheint u. a. durch die Möglichkeiten für simultane und multiple Veränderungen plausibel. Eine weitere wesentliche Beschleunigung auf dem Weg zur Marktreife ist die Vermeidung von zeit- und ressourcenintensiven Genehmigungsverfahren nach Gentechnikrecht in manchen Ländern. Letzterer Punkt gilt aktuell für Länder, bei denen Genome Editing nicht unter das Gentechnikrecht fällt, z. B. die USA. Die US-Firma Calyxt schätzt, dass 3–6 Jahre erforderlich sind, um eine Genome Editing-Pflanze in den USA auf den Markt zu bringen. Im Vergleich werden für GV-Pflanzen 13 Jahre veranschlagt (Calyxt, 2019).

6.2.2 Anderweitige Vorteile aus Sicht der Pflanzenzucht

Neben dem technischen Potenzial bietet Genome Editing aus Sicht von Pflanzenzüchterinnen und -züchtern die Möglichkeit, kostspielige und langwierige Prozesse bis zur Marktzulassung und das Gentechnikstigma zu vermeiden. Für die EU ist dies zwar seit dem EuGH-Urteil im Juli 2018 nicht mehr gegeben, für das Verständnis der hohen Erwartungshaltung bis zu diesem Datum sowie für die ungebrochene Attraktivität in vielen Ländern ausserhalb der EU ist es aber hilfreich, sich diese Perspektive zu vergegenwärtigen.

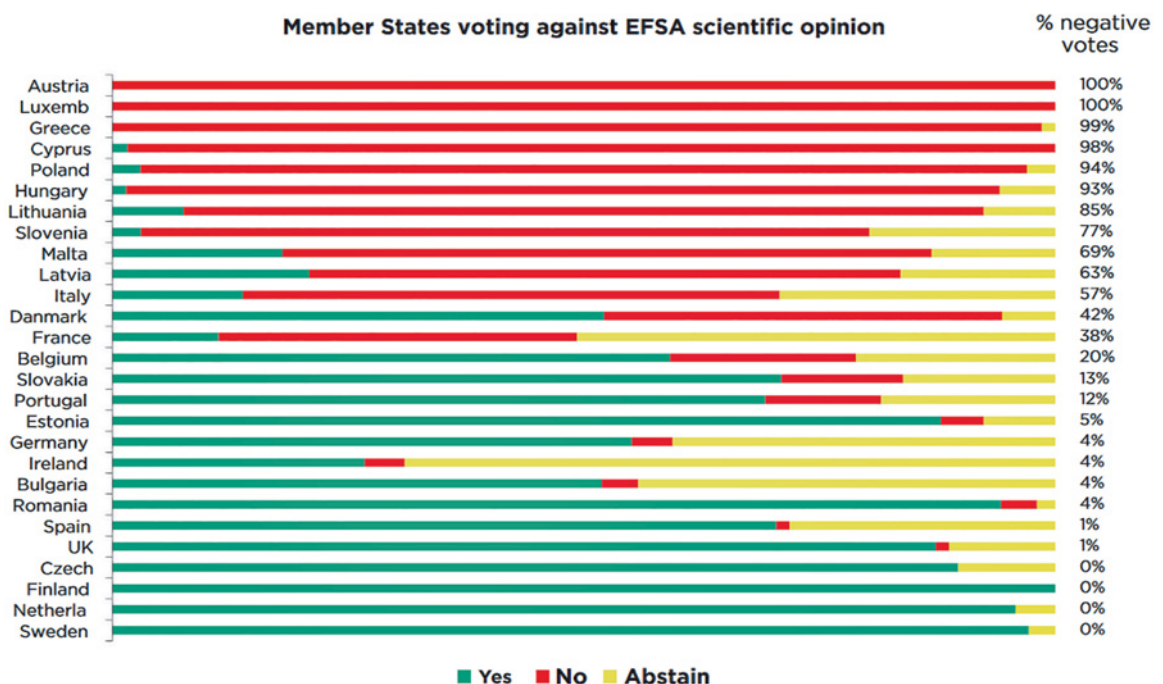
Vermeidung der Gentechnikregulierung

Die Verfahren für die Marktzulassung von GV-Pflanzen für Anbau und Verwendung als Lebens- und Futtermittel sind zeitaufwendig und kostenintensiv. In Industrieländern ist von ca. 6–15 Millionen US-Dollar je GV-Sorte und Markt auszugehen, überwiegend Kosten, die bei der Durch-

führung der für die Marktzulassung erforderlichen Studien anfallen (Kalaitzandonakes, Alston & Bradford, 2007; Smyth, Kerr & Phillips, 2017). Die Industrie geht von durchschnittlichen Gesamtkosten per GV-Sorte von rund 35 Millionen US-Dollar für mehrere Märkte aus (Smyth et al., 2017).⁸⁶ Selbst nach einer erfolgreichen Zulassung in den USA benötigt das anschließende Verfahren in der EU für die Marktzulassung als importiertes Lebens- oder Futtermittel durchschnittlich fünf Jahre (Smart, Blum & Wesseler, 2017).

Ein Grund für die längeren Zeiträume in der EU sind Nachforderungen von Unterlagen im Rahmen der Risikoabschätzung sowie die politische Haltung mancher Mitgliedsstaaten, die sich auch nach Abklärung aller fachlichen Fragen der Risikoabschätzung bei der Abstimmung über eine Zulassung aus politischen Gründen enthalten oder gegen eine Zulassung stimmen (siehe Abb. 10). In solchen Fällen gelingt es häufig nicht, eine qualifizierte Mehrheit für oder gegen eine Zulassung zu erreichen; entsprechend den gesetzlichen Vorgaben muss dann die Europäische Kommission entscheiden.

Abb. 10: Abstimmungsverhalten EU-Mitgliedsstaaten bei Zulassungsentscheidungen von GV-Pflanzen



Quelle: EuropaBio (2011); in allen Fällen lag eine positive Stellungnahme der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA vor.

⁸⁶ Aus Sicht der Entwicklerinnen und Entwickler sowie Verwenderinnen und Verwender von GV-Pflanzen ist eine möglichst zeitnahe Zulassung für mehrere Märkte nicht nur für allfällige Exporte wichtig, sondern auch für allfällige Spuren solcher GV-Sorten in exportierten konventionellen Produkten. Sind diese Sorten dann im Importland nicht genehmigt, ist die Lieferung eventuell nicht verkehrsfähig.

Beim Anbau von GV-Pflanzen in der EU ist die Lage rechtlich und politisch komplizierter, da die Mitgliedsstaaten auch nach erfolgter EU-Zulassung die Möglichkeit haben, den Anbau auf ihrem Gebiet zu untersagen. Von dieser Möglichkeit wurde von 17 Mitgliedsstaaten und zwei Regionen Gebrauch gemacht (siehe Abb. 11). Dies ermöglicht mitunter nur in wenigen EU-Staaten einen Marktzugang.

In der Schweiz wurde 2005 der Anbau von GV-Pflanzen per Volksentscheid durch ein Moratorium untersagt, das 2017 bis 2021 verlängert wurde (Art. 37a GTG). Im November 2018 hat der Schweizerische Bundesrat verlautbart, dass die Regulierung von Genome Editing adaptiert werden soll. Das Recht soll «risikobasiert den neuen Entwicklungen angepasst werden», wobei jedoch am «Vorsorgeprinzip festgehalten» werde (Schweizerischer Bundesrat, 2018). Wie eine rechtliche Unterscheidung zwischen GV-Pflanzen und mit Genome Editing veränderte Pflanzen aussehen könnte (z. B. hinsichtlich der Kennzeichnung und Zulassung), ist aber noch offen und wird voraussichtlich 2019 diskutiert und entschieden werden (Hardegger, 2019). Gruber und Sommer (Kapitel 9, Abschnitt 9.3 in diesem Band) gehen noch genauer auf diese Rechtsentwicklung ein.

Abb. 11: EU-Mitgliedsstaaten, die den Anbau von GV-Pflanzen untersagt haben



Quelle: Zukunftsstiftung Landwirtschaft (o. J.), Stand 2016.

Die Erwartungshaltung vieler Akteurinnen und Akteure einschliesslich Behörden und Biosicherheitskommissionen war, dass bestimmte Genome Editing-Methoden (SDN1 und SDN2) nicht unter die EU-Gentechnikregulierung fallen (Jones, 2016; Sprink et al., 2016) und damit Genehmigungsverfahren entfallen würden. Dies hätte einen einfacheren kommerziellen Anbau in

der EU ermöglicht (siehe Tab. 6). Diese Erwartungen wurden durch die Stellungnahme des EuGH-Generalanwalts (Bobek, 2018) und durch die Entscheidung der USA (United States Department of Agriculture USDA, 2018b), dass Genome Editing nicht unter den US-Gen-technikgesetzen geregelt wird, bestärkt. Auch in einigen EU-Mitgliedsstaaten gab es bereits Stellungnahmen von Behörden, die Genome Editing-Pflanzen nicht als unter das Gentechnik-gesetz fallend einstufen. In Deutschland betraf dies einen Genome Editing-Raps (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL, 2017) und in Schweden Genome Edi-ting-Arabidopsis (Eklöf, 2015).

In Norwegen, das Mitglied des Europäischen Wirtschaftsraums ist, wurde 2018 ein Vorschlag in die öffentliche Diskussion eingebracht, genetische Veränderungen, die auch durch konventio-nelle Züchtung erreicht werden könnten, von einer Zulassungspflicht auszunehmen (Norwegian Biotechnology Advisory Board, 2018).

Tab. 6: Einschätzung von SDN1–3 in Bezug auf das EU-Gentechnikgesetz

	BVL¹	ZKBS²	NTWG³	EFSA^{4, 5}	NGOs⁶	BFN⁷
SDN1	Nicht GVO	Nicht GVO	Nicht GVO	Nicht GVO	GVO	GVO
SDN2	Nicht GVO	Nicht GVO	Nicht GVO	Nicht GVO	GVO	GVO
SDN3	GVO	GVO	GVO	GVO ^b	GVO	GVO
ODM	Nicht GVO ^a	Nicht GVO	Nicht GVO	Nicht GVO	GVO	GVO
RdDM	n.d.	Nicht GVO	Nicht GVO	Nicht GVO	n.d.	GVO
Interpretation	Prozess/Produkt	n.d.	n.d.	n.d.	Prozess	Prozess

Quelle: Sprink et al. (2016); verändert: Hervorhebungen durch rot gerahmte Kästchen hinzugefügt: In Deutschland stuften die hauptzuständige Behörde BVL und die Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS) SDN1 und SDN2 nicht als GVO ein, auf EU-Ebene waren dies die Arbeitsgruppe zu den neuen Technologien (NTWG) und die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA.

Diese Einstufungen beziehen sich auf Pflanzen, die mit diesen Techniken verändert wurden, ohne dass artfremde DNA stabil integriert wird.

Legende: SDN site-directed nucleases, ODM oligonucleotide-directed mutagenesis, RdDM RNA-dependent DNA methylation, n.d. keine Stellungnahme, GMO genetically modified organism, BVL Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, ZKBS Zentrale Kommission für biologische Sicherheit, NTWG New technology working group, EFSA European Food Safety Authority. Für Zitate siehe Sprink et al. (2016). ^a Sequenzielle Veränderungen über mehrere Stufen sollten separat berücksichtigt werden. ^b Durch die genaue Kenntnis der Zielregion sind eventuell weniger eventspezifische Daten im Rahmen der Risikoabschätzung erforderlich.

Vermeidung des Gentechnikstigmas

Mit GV beziehungsweise GV-Lebensmitteln sind in vielen Ländern der EU eine skeptisch bis ablehnende Haltung verbunden, die über einen längeren Zeitraum (1996–2005) stagnierte bzw. tendenziell zunahm (siehe Tab. 7). Auch wenn die Relevanz von Umfragen zur Akzeptanz von GV-Lebensmitteln für die Kaufentscheidung von Konsumentinnen und Konsumenten umstritten ist (Lucht, 2015), versucht der Lebensmittelhandel in den Mitgliedsstaaten mit ausgeprägter

ablehnender Haltung es zu vermeiden, als GV gekennzeichnete Produkte im Sortiment zu führen (Aerni, 2013).

Tab. 7: Unterstützung für GV-Lebensmittel in den EU-25-Staaten 1996–2005 (in % der Befragten)

EU-Mitgliedsstaat	1996	1999	2002	2005
Spanien	80	70	74	74
Malta	–	–	–	66
Portugal	72	55	68	65
Tschechische Republik	–	–	–	64
Irland	73	56	70	55
Italien	61	49	40	54
Litauen	–	–	–	54
Niederlande	78	75	65	48
Vereinigtes Königreich	67	47	63	48
Slowakei	–	–	–	48
Finnland	77	69	70	46
Belgien	72	47	56	45
Dänemark	43	35	45	42
Ungarn	–	–	–	37
Polen	–	–	–	36
Slowenien	–	–	–	33
Schweden	42	41	58	32
Estland	–	–	–	31
Deutschland	56	49	48	30
Frankreich	54	35	30	29
Österreich	31	30	47	25
Luxemburg	56	30	35	20
Lettland	–	–	–	19
Zypern	–	–	–	19
Griechenland	49	19	24	12

Quelle: modifiziert aus (Papacostas, 2006).

Hier bestand etwa seitens der entsprechenden Unternehmen die Hoffnung, dass bestimmte Produkte von Genome Editing, die nicht unter die Gentechnikgesetzgebung fallen würden,⁸⁷ analog zur konventionellen Züchtung gar keiner Kennzeichnungspflicht unterliegen würden. Selbst wenn eine spezifische Kennzeichnung vereinbart worden wäre, hätte die Möglichkeit

⁸⁷ Die Konsumentinnen- und Konsumentenakzeptanz zeigte sich auch in der durchgeführten Unternehmensumfrage als zentraler Aspekt für den Einsatz oder Nichteinsatz von Genome Editing-Verfahren in Unternehmen (siehe Winkler et al. in diesem Band, Kapitel 11).

bestanden, eine Differenzierung in der Konsumentinnen- und Konsumentenwahrnehmung zwischen GV-Lebensmitteln und Genome Editing-Lebensmitteln zu erreichen. Solche Hoffnungen wurden von Hinweisen auf eine mögliche höhere Akzeptanz von Lebensmitteln aus cisgenen Pflanzen⁸⁸ geschürt (Delwaide et al., 2015; Edenbrandt, House, Gao, Olmstead & Gray, 2018) ebenso wie durch Aufrufe zu einer differenzierenden Bewertung durch Akteurinnen und Akteure, die bislang der Gentechnik sehr kritisch bis ablehnend gegenüber gestanden sind (Lahrtz, 2018; Maurin, 2016).

Aus den angeführten Gründen wurde Genome Editing als Chance für KMUs, für öffentliche Züchtungseinrichtungen und für Sortenentwicklung für kleinere Märkte gesehen (D. Eriksson et al., 2018; European Seed Association, 2015), vor dem Hintergrund, dass 90 % der ca. 4800 Pflanzenzuchtbetriebe in der EU KMUs sind.

6.3. Risiken von Genome Editing in der Pflanzenzucht

Risiken der Anwendung von Genome Editing werden derzeit kontrovers diskutiert. Der erste Abschnitt in diesem Kapitel beschreibt die wichtigsten Aspekte dieser Risikodiskussion. Dabei wird auf die Kontinuität und die Unterschiede zur klassischen Gentechnik fokussiert. Mehr Raum nehmen dann die Herausforderungen ein, die sich abhängig von zukünftigen Regelungsrahmen in unterschiedlicher Form stellen. In diese Abschnitte sind auch die Ergebnisse des Stakeholder-Workshops eingearbeitet, der im Rahmen des Projektes am 26. November 2018 in Bern durchgeführt wurde. An dem Workshop nahmen 29 Stakeholder aus unterschiedlichen Bereichen wie Forschung, Industrie, Handel und Zivilgesellschaft teil (Details siehe Kapitel 1, Abschnitt 1.5). Wo auf Erkenntnisse aus diesem Workshop Bezug genommen wird, ist das mit dem Kürzel «SHW» kenntlich gemacht.

6.3.1 Umgang mit Risiko und Unsicherheit

Das Vorhandensein von Risiken und deren relative Gewichtung, die Rolle von Unsicherheiten und Wissenslücken sowie die Interpretation des Vorsorgeprinzips sind in der Diskussion um Genome Editing umstritten. Die Akteurinnen und Akteure sowie Positionen und Argumentationslinien entsprechen in etwa denen, die bereits aus der bisherigen Gentechnikdebatte bekannt sind.

Pflanzenforscherinnen und -forscher, Pflanzenzüchterinnen und -züchter ausserhalb des Biosegments und die Biotechnologieindustrie heben die wesentlich neue Anwendungsmöglichkeiten und die höhere Präzision der Veränderungen gegenüber konventioneller Züchtung und klassischer Gentechnik hervor, wodurch unerwünschte Nebeneffekte deutlich verringert bzw. minimiert werden (European Academies Science Advisory Council EASAC, 2017; European Commission Group of Chief Scientific Advisors, 2018; European Seed Association, 2015; scienceindustries Switzerland, 2018a). Umweltgruppen, die meisten Akteurinnen und Akteure aus dem Biolandbau und andere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler betonen hingegen Unsicherheiten und Wissenslücken über Auftreten und Auswirkungen von unbeabsichtigten Nebeneffekten von Ge-

⁸⁸ Siehe Fn. 91.

nome Editing auf den veränderten Organismus und die Umwelt. Beide Positionen finden sich auch unter den EU-Mitgliedsstaaten. Die Unsicherheiten, die Neuheit und Wirkmächtigkeit der Technologien begründet dann für die letzteren Akteurinnen und Akteure die Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips (European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility ENSSER, 2017; Friends of the Earth, 2018; Steinbrecher & Paul, 2017) und eine Risikobewertung und ein Zulassungsverfahren nach derzeitigem EU-Gentechnikrecht.

Da es bislang keine Berichte über technologiespezifische Umwelt- oder Gesundheitsschäden gibt, fokussiert man analog zur Vorgehensweise bei der klassischen Gentechnik auf bestimmte Anhaltspunkte, die auf ein mögliches Risiko hindeuten können. Dabei geht es zumeist um Nebeneffekte der intendierten Veränderung, die mit unterschiedlichen Wahrscheinlichkeiten auftreten und sich positiv, negativ oder neutral auswirken können. Die Entdeckung eines Nebeneffekts, z. B. einer genetischen Veränderung in einer anderen als der Zielregion (Off-Target-Effekte), bedeutet nicht zwangsläufig ein Risiko. Ob ein solches vorliegt, muss empirisch und fallspezifisch abgeschätzt werden.

Die Notwendigkeit einer fallspezifischen Risikobeurteilung von Genome Editing-Anwendungen wird dabei von vielen Akteurinnen und Akteuren geteilt. Beim gezielten Austausch oder der Insertion ganzer Gene (mitunter über Artgrenzen hinweg; SDN3) gibt es weitgehende Übereinstimmung, dass diese Veränderungen wie klassische Gentechnik einzustufen und eine entsprechende Risikoabschätzung erforderlich ist. Am deutlichsten zeigt sich die Polarisierung bei Veränderung einzelner oder mehrerer Nukleotide (SDN1), wo vor allem Pflanzenforschung, Pflanzenzucht, Biotechnologieindustrie und eine Reihe von EU-Mitgliedsstaaten eine Einstufung und Risikoabschätzung nach EU-Gentechnikrecht als unangemessen betrachtet, da solche Änderungen auch durch konventionelle Züchtung erfolgen können. Welche Form der Risikoabschätzung für SDN1 dann angemessen wäre und in welchem Rahmen diese durchgeführt werden sollte, wird unterschiedlich gesehen und wegen mangelnder Aktualität derzeit auch nicht weiter diskutiert. Eine höhere Diversität von Standpunkten gibt es bezüglich SDN2 (Nutzung von Reparaturtemplates zur gezielten Veränderung von Genen) und ODM – genauer um die Position der Trennlinie zwischen den Veränderungen, die man der klassischen Gentechnik zuordnet, und denen, die man der konventionellen Züchtung zuordnet. Ein mehrfach geäußelter Vorschlag ist, eine maximale Anzahl von veränderten Nukleotiden zu definieren, deren Überschreitung dann zu einem GVO führen würde.

In der Diskussion werden zumeist fünf Risikokategorien unterschieden, die nachfolgend kurz erläutert werden: Risiken durch Off-Target-Effekte, durch On-Target-Effekte, durch die gewünschte Eigenschaft oder komplexere Veränderung und durch die Beschleunigung der Züchtung.

6.3.2 Risiken durch Off-Target-Effekte

Im Fokus der bisherigen Einschätzungen stehen die sogenannten Off-Target-Effekte, genetische Veränderungen, die nicht am Zielort erfolgen. Solche Effekte treten als Nebeneffekt der erwünschten genetischen Veränderung auf, wobei die statistische Wahrscheinlichkeit abhängig von der gewählten Methode und der Art der Veränderung ist.

In den Einschätzungen von Off-Target-Effekten wird zwischen geringen Veränderungen (SDN1, SDN2, ODM, Base Editing) und der Insertion/Deletionen von ganzen Genen oder grösseren Genbereichen (SDN3) unterschieden. Im Fall von geringen Veränderungen gibt es eine hohe Übereinstimmung in der Literatur, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens solcher Off-Target-Veränderung verglichen mit konventioneller Mutationszüchtung deutlich geringer ist (Bartsch et al., 2018; High Council of Biotechnology – Scientific Committee, 2017; High Level Group of Scientific Advisors, 2017): Bei induzierter Mutagenese geht man von einer Off-Target-Frequenz von 10^{-5} – 10^{-6} aus (Bartsch et al., 2018), was einer 500-fach höheren Frequenz als bei spontanen Mutationen entspricht (High Level Group of Scientific Advisors, 2017). Für den Einsatz von CRISPR in Pflanzen wird eine deutlich niedrigere Off-Target-Frequenz von 3×10^{-10} angegeben (Bartsch et al., 2018) und erwartet, dass diese mit neuen Techniken noch reduziert werden kann. Anderen Genome-Editing Methoden, wie ZNF, TALEN, ODM, werden ebenfalls geringe Off-Target Frequenzen zugeschrieben (Bartsch et al., 2018). Hier ist allerdings zweifelhaft, ob die bisherigen Daten bereits ausreichend für generelle Aussagen für Pflanzen sind.

Eine Stellungnahme der European Commission's Group of Chief Scientific Advisors (2018) weist darauf hin, dass die Art der Off-Target-Veränderung bedeutsamer ist als die statistische Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens. Auch diesbezüglich seien die Off-Target-Veränderungen bei der induzierten Mutagenese, z. B. durch bedeutsame Insertionen und Deletionen, wesentlich drastischer. Es wird ferner davon ausgegangen, dass manche Off-Target-Veränderungen bei induzierter Mutagenese trotz der mehrfachen Rückkreuzungsprozesse in der vermarkteten Sorte erhalten bleiben. Im Unterschied dazu können eventuelle Off-Target-Effekte bei Genome Editing wesentlich einfacher durch Rückkreuzung entfernt werden (High Council of Biotechnology – Scientific Committee, 2017).

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Einzelfallbetrachtung. SDN3 wird eher mit konventioneller Gentechnik verglichen. Auch hier besteht die Einschätzung, dass Off-Target-Effekte mit wesentlich geringerer Frequenz auftreten, da bei konventioneller Gentechnik der Integrationsort in der Regel nicht vorab bekannt ist beziehungsweise gesteuert werden kann. Eine wichtige Voraussetzung in beiden Fällen ist, dass die genetische Zielregion ausreichend charakterisiert und in Hinblick auf ihre Funktionen bestimmt ist (High Level Group of Scientific Advisors, 2017).

Eine für die Risikoabschätzung bedeutsame Frage ist die nach der Nachweisbarkeit von Off-Target-Veränderungen. Bei der Insertion und Deletionen von ganzen Genen oder grösseren Genbereichen kommen dieselben Methoden zum Einsatz wie in der klassischen Gentechnik (Southern Blot, PCR, Whole-Genome Sequencing). Bei kleinen Veränderungen ist zumeist die Anwendung von Whole-Genome Sequencing notwendig, um mögliche Off-Target-Effekte zu identifizieren. Und selbst dann kann es schwierig oder unmöglich sein, die Veränderung eindeutig der Technologie zuzuordnen.

Es besteht die Erwartungshaltung, dass Genome Editing Off-Target-Effekte deutlich reduziert:

«In general, the precision of the gene editing methods is expected to reduce some sources of unintended effects. Therefore, they have the potential to produce fewer possibly harmful unintended effects at product level» (High Level Group of Scientific Advisors, 2017).

Gentechnikkritische Akteurinnen und Akteure relativieren das Präzisionsargument und betonen – gestützt auf jüngste publizierte Untersuchungen (z. B. Kosicki et al., 2018b) –, dass Nebeneffekte sehr viel häufiger auftreten als angenommen, mitunter gravierende genetische Veränderungen umfassen und bei CRISPR/Cas9 in besonderem Masse auftreten (European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility ENSSER, 2017; Friends of the Earth, 2018). Allerdings konnte man inzwischen Faktoren identifizieren, die die Häufigkeit und die Art von Off-Target-Veränderungen beeinflussen und diese reduzieren (Akcakaya et al., 2018; Allen et al., 2018; Hahn & Nekrasov, 2018).

Ein anderer ähnlicher Kritikpunkt bezieht sich auf mögliche Off-Target-Effekte durch CRISPR-Kassetten. Im Entstehungsprozess einer Genome Editing-Pflanze werden typischerweise die Gene für das CRISPR-System (CRISPR-Kassetten) durch konventionelle Mechanismen in die Pflanzenzelle eingebracht und an zufälliger Stelle im Pflanzengenom integriert, wodurch hiermit vorübergehend eine klassische gentechnische Veränderung vorgenommen wird und eine transgene Pflanze entsteht. Die CRISPR-Kassette wird erst nach erfolgter Genomeditierung dann wieder auf dem Wege der Rückkreuzung entfernt. Es sei fraglich, ob hierbei die gesamte inserierte DNA entfernt würde. Dies gelte auch für sogenannte DNA-free-CRISPR-Systeme⁸⁹, bei denen eine zufällige genomische Integration dennoch möglich wäre (Friends of the Earth, 2018).

6.3.3 Risiken durch neue Eigenschaften oder komplexere Veränderungen

Hier geht es darum, dass eine Insertion, Deletion oder Änderung von einzelnen Nukleotiden oder DNA-Abschnitten die genetische Konstellation in der Zielregion ändern und auch dies unerwünschte Nebeneffekte haben kann. Ein typisches Beispiel wäre eine Änderung in der Regulierung bestimmter Gene (Friends of the Earth, 2018). Das HCB kann hier keine neuen beziehungsweise technologiespezifischen Risiken erkennen. Ein direktes Risiko durch die neue Eigenschaft könne nur fallspezifisch untersucht und bewertet werden (High Council of Biotechnology – Scientific Committee, 2017).

Umweltgruppen sehen hingegen speziell die erweiterten Möglichkeiten des Multiplexings als eine technologiespezifische Quelle von zusätzlichen nicht beabsichtigten Nebeneffekten (Friends of the Earth, 2018). Ähnlich kritisch wird die Möglichkeit einer sequenziellen Akkumulation einzelner kleiner Veränderungen gesehen, in dem Genome Editing-Pflanzen neuerlich editiert werden (European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility

⁸⁹ Hierbei werden *in vitro* erzeugte Cas9-Protein-gRNA Ribonucleoprotein-Komplexe in die Zelle eingebracht, anstelle von DNA-Plasmiden mit der genetischen Information für die Produktion dieses Proteinkomplexes. Damit vermeidet man, als Zwischenstufe einen transgenen Organismus zu erzeugen (Woo et al., 2015).

ENSSER, 2017). Die Aggregation von einzelnen genetischen Veränderungen kommt durch ein Zusammentreffen von Mutationen allerdings ebenso in der Natur vor und könne in sequenzieller Form auch in der konventionellen Züchtung und der klassischen Gentechnik realisiert werden.

6.3.4 Risiken infolge beschleunigter Sortenentwicklung

Mögliche technikspezifische Risiken werden von manchen in der Beschleunigung der Sortenentwicklung infolge der höheren Effizienz und Geschwindigkeit, verglichen mit klassischer Gentechnik, insbesondere durch die Möglichkeit des Multiplexing gesehen (High Council of Biotechnology – Scientific Committee, 2017). Indem diese neuen Sorten landwirtschaftliche Produktion und Lebensmittelprozessierung ändern, sind negative oder positive ökologische Auswirkungen erwartbar. Eine ähnliche Sichtweise hat auch der EuGH in seiner Urteilsbegründung geäußert (EuGH, 2018).

6.4. Soziale und rechtliche Aspekte

Die Beurteilung und Nutzung von Genome Editing in der Pflanzenzucht sind mit einer Reihe sozialer und rechtlicher Rahmenbedingungen verknüpft. Im Folgenden werden zunächst zentrale Aspekte in Bezug auf die Konsumentinnen- und Konsumentenakzeptanz von Genome Editing-Pflanzen und Lebensmitteln erörtert. Eng damit verknüpft ist auch die Akzeptanz entlang der Wertschöpfungskette, also die Beurteilung von Genome Editing-Pflanzen durch etwa Produzentinnen und Produzenten oder den Handel.

Eine Herausforderung, die sich insbesondere auf die neuen Möglichkeiten des Genome Editings stellt, ist die der Identifikation, Rückverfolgbarkeit und Kontrolle von vorgenommenen genetischen Veränderungen,⁹⁰ weshalb diesbezüglich ebenfalls Überlegungen angestellt werden.

Am Ende des Abschnitts wird ausserdem auf die rechtlichen Rahmenbedingungen in der Schweiz eingegangen. Hierbei sei aber auf die Arbeit von Gruber und Sommer (Kapitel 9, Abschnitt 9.3 in diesem Band) verwiesen, die sich tiefergehend mit den rechtlichen Rahmenbedingungen von Genome Editing in der Pflanzenzucht in der Schweiz auseinandersetzen.

6.4.1 Beurteilung und Akzeptanz durch Konsumentinnen und Konsumenten

Die Frage um die Beurteilung und Akzeptanz von Genome Editing-Pflanzen und daraus hergestellter Lebens- und Futtermittel baut auf jahrzehntelange Diskussionen auf, die bereits in Hinblick auf GVO geführt wurden, die mit anderen gentechnischen Verfahren hergestellt worden sind. Die Akzeptanz von Genome Editing bzw. NPBTs durch Konsumentinnen und Konsumenten und einer breiteren Öffentlichkeit wird als wesentlicher Faktor für die Perspektiven von Genome Editing gesehen (European Academies Science Advisory Council EASAC, 2017; Anu Shukla-Jones, Friedrichs & Winickoff, 2018). Es gibt bislang nur wenige empirische Studien,

⁹⁰ Vor allem die Identifikation und Kontrolle kleinster genetischer Veränderungen, die mit technischen Mitteln nicht mehr nachweisbar oder von natürlichen Mutationen zu unterscheiden sind.

welche die Akzeptanz von Genome Editing im landwirtschaftlichen Bereich untersuchen (Hopp, Lange, Epp, Lohmann & Böhl, 2017, S. 2017; van Mil, Hopkins & Kinsella, 2017). Analogieschlüsse werden daher auf der Basis von Studien angestellt, die Unterschiede zwischen Cisgenese und Transgenese⁹¹ vergleichen (Delwaide et al., 2015; Kronberger, Wagner & Nagata, 2014; Shew et al., 2016). Ausserdem wird auf Erfahrungen in der Gentechnikdebatte zurückgegriffen (Lassen, 2018).

Die Daten zu cisgenen Pflanzen gaben Anlass zur Vermutung, dass Konsumentinnen und Konsumenten zwischen unterschiedlichen Formen der genetischen Veränderung differenzieren. In den untersuchten EU-Ländern Belgien, Frankreich, Spanien und dem UK war die Bereitschaft der Befragten, einen Aufpreis zur Vermeidung von Lebensmitteln aus transgenen oder cisgenen Pflanzen in Kauf zu nehmen, unterschiedlich – in Frankreich am höchsten, in Belgien am geringsten. In allen untersuchten EU-Ländern war die Vermeidungsbereitschaft von transgenen Pflanzen allerdings wesentlich höher als von cisgenen Pflanzen – in Frankreich doppelt so hoch, in Belgien sogar dreimal so hoch (Delwaide et al., 2015).

Eine auf Fokusgruppen basierende Studie in Deutschland konnte eine höhere Akzeptanz für Genome Editing jedoch nicht bestätigen. Aus Sicht der Diskutantinnen und Diskutanten war es wahrscheinlicher, dass sie Lebensmittel aus konventioneller Gentechnik kaufen als aus Genome Editing (Hopp et al., 2017).

Ob Konsumentinnen und Konsumenten zwischen verschiedenen Arten der genetischen Veränderung differenzieren und manche eher akzeptieren als andere, kann daher auf Basis der gegenwärtigen Datenlage nicht eingeschätzt werden. Da die Konsumentinnen- und Konsumentenhaltungen in den EU-Mitgliedsstaaten zu GV-Lebensmitteln sehr unterschiedlich sind, wären auch in dieser Frage nationale Unterschiede erwartbar. Folgende Faktoren für die Akzeptanz oder Nichtakzeptanz von genetisch veränderten Lebensmitteln werden in der Literatur häufig als relevant beschrieben:

- **Natürlichkeit:** Die Einführung artfremder Nukleinsäuresequenzen wird als essenzieller Faktor der geringen Akzeptanz von GVO in Europa gesehen. Dies wird häufig mit Risiken für Gesundheit und Umwelt in Verbindung gebracht (Ishii & Araki, 2016a) und passt nicht in das Konzept von Natürlichkeit aus Sicht der Konsumentinnen und Konsumenten (Kronberger et al., 2014). Ein cisgener Organismus enthält keine artfremde DNA (Delwaide et al., 2015), deshalb gehen manche Autorinnen und Autoren von einer höheren sozialen Akzeptanz von Cisgenen aus (Kamthan, Chaudhuri, Kamthan & Datta, 2016; Podevin, Devos, Davies & Nielsen, 2012). Beachtenswert sind in diesem Zusammenhang unterschiedliche Konzepte von Natürlichkeit bei Befürworterinnen und Befürwortern und Konsumentinnen und Konsumenten. Befürworterinnen und Befürworter von Genome Editing argumentieren Natürlichkeit als Ähnlichkeit des Produktes zu natürlich vorkommenden Pflanzen – noch verstärkt durch die Nichtnachweisbarkeit des technischen Eingriffes. Insbesondere trifft dies auf SDN1 (ähnlich zu natürlich vorkommenden) Punktmutationen zu

⁹¹ Bei der Cisgenese kann das transferierte genetische Material innerhalb der Spezies beziehungsweise bei nahe Verwandten (zumindest unter konventioneller Züchtung kreuzbarer Spezies) gefunden werden, während bei der Transgenese der Genpool von nicht kreuzbaren Spezies für eine genetische Modifikation herangezogen wird.

(Ishii & Araki, 2016a). Konsumentinnen und Konsumenten hingegen scheinen die Natürlichkeit von Produkten nicht nur als «in der Natur vorkommend», sondern auch auf die Methode der genetischen Veränderung zu beziehen. Genome Editing wird eher ähnlich (un)natürlich wie konventionelle Gentechnik wahrgenommen (Hopp et al., 2017, S. 2017; Kronberger et al., 2014).⁹² Die Unmöglichkeit, SDN1-Veränderungen als Genome Editing erkennen und von analogen Veränderungen durch konventionelle Züchtung oder Zufallsmutationen unterscheiden zu können, scheint bei Konsumentinnen und Konsumenten aber eher den Wunsch nach einer Kennzeichnung zu verstärken (Hopp et al., 2017).

- **Nutzen für Konsumentinnen und Konsumenten:** Im Allgemeinen scheint ein ersichtlicher Nutzen ein wesentlicher Punkt für Akzeptanz zu sein. Eine Anwendung von CRISPR/Cas9 im medizinischen Bereich findet den grössten Zuspruch – gefolgt von Grundlagenforschung (Hopp et al., 2017). Potenzieller Nutzen scheint vor allem bei krankheitsresistenten und ernährungsphysiologisch verbesserten Pflanzen gesehen zu werden (Hopp et al., 2017; van Mil et al., 2017). Der Einsatz von Genome Editing in Pflanzen für kosmetische Zwecke scheint hingegen wenig Unterstützung zu finden (van Mil et al., 2017).
- **Profitverteilung:** In einer Studie von Lusk et al. (2018) wurde der Nutzen für den Einsatz von Genome Editing am meisten bei der Industrie, der Regierung und den Landwirtinnen und Landwirten, aber am wenigsten bei den Konsumentinnen und Konsumenten und Universitäten gesehen. Akteurinnen und Akteure, die profitieren, sind dabei diejenigen, denen am wenigsten Vertrauen entgegengebracht wird (Hopp et al., 2017; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2016; URSUS Consulting Ltd., 2018). Eine Technologie wird aus Konsumentinnen- und Konsumentensicht also ebenfalls im Kontext der Herstellung gesehen. Das ist auch eine Position, die viele NGOs einnehmen (Helliwell, Hartley, Pearce & O'Neill, 2017).
- **Framing:** In vielen Studien wird die Forschung und Anwendung von Genome Editing in der Pflanzenzucht in den Kontext der künftigen Ernährungssicherung gestellt. Dieses Framing wird von NGOs infrage gestellt (Helliwell et al., 2017), ist aber auch nicht notwendigerweise überzeugend für eine breitere Öffentlichkeit, da das Ernährungsproblem als ein Umverteilungsproblem angesehen wird und den Argumenten von profitorientierten Firmen nicht notwendigerweise vertraut wird (Hopp et al., 2017).
- **Soziale Faktoren:** Aus dem Bericht des deutschen Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) geht hervor, dass Alter und Geschlecht eine Rolle bei der Positionierung gegenüber Genome Editing spielen. Tendenziell scheinen Jüngere und Männer der Anwendung von Genome Editing gegenüber weniger abneigend eingestellt zu sein als Ältere und Frauen (Hopp et al., 2017).
- **Wissen:** Das Wissen in der Bevölkerung über modernen Züchtungsstrategien im Allgemeinen und Genome Editing in Besonderen wird als gering eingeschätzt (Hopp et al., 2017; Lusk et al., 2018; van Mil et al., 2017).
- **Nationale Unterschiede:** In der Studie von Delwaide et al. (2015) war in allen Ländern (Frankreich, Spanien, UK, Niederlande, Belgien) die Abneigung gegen cisgenen Reis kleiner als gegenüber transgenem Reis, was darauf hindeutet, dass Konsumentinnen und Konsumenten zwischen den zwei Produkten beziehungsweise Technologien unterschei-

⁹² Aufgrund der schwachen empirischen Datenbasis muss mit Verallgemeinerungen sehr vorsichtig umgegangen werden. Nationale Unterschiede sind denkbar. Zum Beispiel stimmen Konsumentinnen und Konsumenten aus den USA mehrheitlich zu, dass Produkte eher nach deren Auswirkungen auf Gesundheit und Umwelt als nach dem Herstellungsprozess beurteilt werden sollten (Lusk, McFadden & Wilson, 2018).

den. In Spanien schien die generelle Abneigung gegen transgene Produkte niedriger im Vergleich zu den anderen Ländern, was am vorhandenen Anbau von gentechnisch verändertem Mais liegen könnte. Wurden transgene oder cisgene Produkte mit zusätzlichen Merkmalen wie «umweltfreundlich» gekennzeichnet, verminderte dies die Abneigung gegen diese Produkte – allerdings in unterschiedlichem Masse in den verschiedenen Ländern. Vor allem in Frankreich hatte dieser zusätzliche Hinweis einen starken Effekt. Shew et al. (2016) führten eine ähnliche Studie in Indien durch, wobei die Akzeptanz gegenüber Cis- und Transgenese generell höher als in Europa scheint. In den USA kann man – analog zur Akzeptanz von GVO – eine höhere Akzeptanz von Genome Editing im Vergleich zu Europa vermuten (Lucht, 2015; Lusk et al., 2018).

Es gibt es Hinweise, dass Konsumentinnen und Konsumenten Genome Editing-Produkte ohne artfremde DNA und Genome Editing-Produkte mit einem höheren/direkteren Nutzen für Konsumentinnen und Konsumenten eher akzeptieren würden. Allerdings ist hier die empirische Datenbasis derzeit sehr gering und widersprüchlich und es stellt sich die Frage, ob die Unterschiede ein relevantes Ausmass haben und ob die geografischen Unterschiede in den Sichtweisen nicht weit höhere Schwankungsbreiten haben. Die Frage nach einer Differenzierung zwischen Genome Editing und GV setzt aber eine Erkennung durch Konsumentinnen und Konsumenten voraus. Eine solche Differenzierungsmöglichkeit für Konsumentinnen und Konsumenten durch eine zusätzliche oder präzisierende Kennzeichnung von Genome Editing-Lebensmitteln und entsprechend aufbereiteten Informationen für Konsumentinnen und Konsumenten werden auch von manchen Stakeholdern gefordert (SHW).

In einem denkbaren rechtlich liberaleren Szenario in der Schweiz (siehe Abschnitt 6.4.4) wäre die Kennzeichnung von Genome Editing-Produkten – auch wenn sie von der Gentechnikregulierung ausgenommen wären – sehr wahrscheinlich ein zentrales Thema und auch eine zentrale Forderung von Konsumentenschutzorganisationen (SHW).

Aufschlussreich für die Wahrnehmung und Akzeptanz von Konsumentinnen und Konsumenten wäre auch, wie man mit den unterschiedlichen Konzeptionen bei Expertinnen und Experten sowie Konsumentinnen und Konsumenten z. B. von «Natürlichkeit» umgeht. Ebenfalls interessant wäre es, über Befragungen hinauszugehen und auch über ökonomische Experimente mit fiktiven Genome Editing-Produkten das Konsumverhalten anders zu erforschen.

6.4.2 Perspektiven entlang der Wertschöpfungskette

Zum Verhältnis von GVO und Genome Editing-Organismen und den damit in Zusammenhang stehenden Fragen der Regulierung und Kennzeichnung gab und gibt es bei Schweizer Akteurinnen und Akteuren entlang der Wertschöpfungskette diametral unterschiedliche Sichtweisen, die teilweise vorherige Positionierungen zu GVO widerspiegeln.⁹³

⁹³ In diesem Kapitel wurden die Sichtweisen von Schweizer Stakeholdern untersucht, die sich zu NPBTs explizit in Dokumenten bzw. auf der Website zum Thema geäußert haben: Biosuisse als Dachverband der Biolandwirtschaft, Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH), Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS), IG Detailhandel, Schweizer Akademie der Wissenschaften (SCNAT), Schweizer Allianz Gentechnikfrei (SAG), Schweizer Bauernverband (SBV), Science Industries (SI). Die Perspektiven

Naturwissenschaftlerinnen und -wissenschaftler (Akademie der Naturwissenschaften Schweiz SCNAT, Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit EFBS) sowie Biotechnologieindustrie (Science Industries) betonen das Potenzial von Genome Editing und treten klar dafür ein, zwischen Genome Editing- und GV-Organismen zu differenzieren und Genome Editing-Organismen nicht automatisch der Gentechnikgesetzgebung zu unterwerfen, insbesondere wenn die resultierenden Organismen nicht von mit konventionellen Methoden gezüchteten Organismen zu unterscheiden sind. Eine ähnliche Sichtweise vertritt der Schweizer Handel (IG Detailhandel).⁹⁴ EFBS und SCNAT gehen hier noch weiter und argumentieren, dass, wenn die Organismen nicht von konventioneller Züchtung unterscheidbar sind, auch die Risiken analog zu konventioneller Züchtung zu sehen wären. Die Regulierung sollte jedenfalls produktorientiert sein und könnte über eine angepasste Gentechnikgesetzgebung erfolgen. Innerhalb dieser Gruppe wird auf ähnliche Positionierungen auf europäischer Ebene (z. B. EASAC) und in anderen Ländern verwiesen (ZKBS, Entscheidungen in Schweden und Grossbritannien). Als mögliche Differenzierungskriterien zwischen Genome Editing- und GV-Organismen werden die Nachweisbarkeit von fremder DNA (EFBS, IG Detailhandel) bzw. weniger als 20 veränderte Nukleotide (EFBS) vorgeschlagen.

Demgegenüber sehen viele Vertreterinnen und Vertreter der Schweizer Biolandwirtschaft und gentechnikfrei Organisationen (BioSuisse, Schweizer Allianz Gentechnikfrei SAG) Genome Editing-Methoden als neue gentechnische Verfahren an, die klar unter die Gentechnikgesetzgebung fallen sollten. Dies wird mit dem Vorsorgegedanken und mit Kennzeichnung und Wahlfreiheit argumentiert, die mit der Gentechnikgesetzgebung verbunden sind. Nach dieser Sichtweise ist die Fortführung der prozessorientierten Regelung der richtige Weg bzw. wichtig «für den Weiterbestand des Biolandbaus» (SHW). Die Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) schliesst sich dieser Sichtweise zwar nicht explizit an, betont aber die Anwendung des Vorsorgeprinzips als ethisch gerechtfertigt. Sie äussert sich dahin gehend, dass «eine Risikobeurteilung, [die] auf das blosse Produkt unabhängig vom Verfahren abstellt, nicht zulässig [ist]». Innerhalb dieser Gruppen sind die Sichtweisen nicht homogen, von der offiziellen Position abweichende Perspektiven kommen zwar auf, bleiben aber isoliert (Stiftungsrat des Forschungsinstituts für biologischen Landbau FiBL, 2016), nachdem auch die Internationale Vereinigung der ökologischen Landbaubewegung (IFOAM) 2017 Genome Editing-Verfahren für den Biolandbau ausgeschlossen hatte (IFOAM – Organics International, 2017).

Vorsichtiger positionieren sich Teile der konventionellen Landwirtschaft (Schweizer Bauernverband (SBV)), die eine eigenständige Regulierung von Genome Editing favorisieren. Die Haltung des SBV zu den Marktchancen von NPBTs spiegelt die Sichtweise vieler Akteurinnen und Akteuren der Wertschöpfungskette wider, die im Rahmen der von der Kapitellautorin und dem -autor besuchten Workshops artikuliert wurden (Liste siehe Anhang):

wurden vor dem EuGH-Urteil formuliert (Akademien der Wissenschaften Schweiz, 2016; BioSuisse, 2018; Bundesamt für Landwirtschaft BLW, 2016; Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich, 2016, 2018; Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit EFBS, 2016; IG Detailhandel Schweiz, 2018; SAG Schweizer Allianz Gentechnikfrei, 2016, o. J.; Schweizer Bauernverband, 2018; scienceindustries Switzerland, 2018a, 2018b; Stiftungsrat des Forschungsinstituts für biologischen Landbau FiBL, 2016).

⁹⁴ Anders positionierten sich hierzu grosse Handelsketten in Deutschland und Österreich, die in gentechnikfrei Kennzeichnungskontext engagiert sind (Arbeitsgemeinschaft für Gentechnik-frei erzeugte Lebensmittel ARGE Gentechnik-frei & Verband Lebensmittel ohne Gentechnik, 2018). Diese treten für eine klare Einstufung von Genome Editing-Organismen nach EU-Gentechnikrecht ein.

«Transparenz und Glaubwürdigkeit sind zentral, die Konsumentenmeinung ist wichtig. Solange die Gesellschaft NPZV⁹⁵ mit GVO gleichsetzt, haben mit diesen Verfahren hergestellte Produkte auf dem Markt keine Chance. Und solange keine Marktchancen bestehen, soll die Landwirtschaft NPZV-frei produzieren» (Schweizer Bauernverband, 2018).

Voraussetzung für die potenzielle Akzeptanz laut SBV und Konsumentenschutz (SHW) ist eine Kennzeichnung. Diese sollte aber neutraler sein als die bisherige Gentechnikkennzeichnung. Wichtig für eine Akzeptanz der Landwirtinnen und Landwirte wäre aber eine stärkere Unabhängigkeit von grossen Saatgutunternehmen, als dies derzeit bei GV-Pflanzen gegeben ist. Der SBV steht der Anwendung neuer Technologien generell unterstützend gegenüber, solange sich daraus ein direkter Nutzen für Landwirtinnen und Landwirte ergibt.

Manche Stakeholder differenzieren zwischen den einzelnen Techniken und verweisen dabei auf einen Gradienten von Natürlichkeit (SCNAT, EFBS, IG Detailhandel, EKAH) und Eingriffstiefe (EKAH). Die konventionelle Landwirtschaft verweist auch hier auf die Abhängigkeit der Präferenzen von Konsumentinnen und Konsumenten. Die SAG sieht hingegen alle NPBTs als Gentechnik an.

Das Bundesamt für Landwirtschaft (BLW) betont in der langfristigen Strategie «Pflanzenzucht 2050» das grosse Potenzial der NPBTs und dass eine Regulierung unter dem Gentechnikgesetz eine breite Anwendung einschränken würde.

Seit dem EuGH-Urteil wurden die Positionsdokumente und Stellungnahmen der Schweizer Akteurinnen und Akteure nur in wenigen Fällen aktualisiert. Ein aktuelleres Bild ergibt sich aus den Diskussionen, die mit und zwischen Vertreterinnen und Vertretern der Lebensmittelkette im Rahmen eines Stakeholder-Workshops geführt wurden und an dem Vertreterinnen und Vertreter der gesamten Lebensmittelkette teilnahmen.

Die Erwartungshaltung der Schweizer Stakeholder (SHW) scheint zu sein, dass die Schweiz der EU-Regelung folgt (erwartete: 18 von 21; erwünscht: 6 von 21 Teilnehmenden des Workshops⁹⁶). Diese Erwartung unterscheidet sich vom Szenario einer differenzierten Regelung von Genome Editing,⁹⁷ das von mehr Teilnehmenden erwünscht, aber von weniger Teilnehmenden erwartet wird (erwartet: 3 von 21; erwünscht 10 von 21 Teilnehmenden). Sollte die Schweiz einen eigenständigen Weg gehen, dann ist Konsumentinnen- und Konsumentenakzeptanz und eine detaillierte Risikobeurteilung eine Voraussetzung (IG Detailhandel). Ein Szenario, das allen Beteiligten zusagt, ist nach Ansicht mancher auch nicht erforderlich. Es könnte ein Vorteil sein, «zweispurig» zu fahren – konventionelle Züchtung, die sich von Genome Editing abgrenzt, und Züchtung, die Genome Editing nutzt. Eine offene Frage hierbei wäre, wer die Kosten für die Aufrechterhaltung getrennter Warenströme trägt. Der Workshop und die Diskussion,

⁹⁵ Neue Pflanzenzüchtungsverfahren – in der Schweiz gelegentlich für NPBTs verwendet.

⁹⁶ Abgefragtes Szenario: Regulierung analog zum EU-Gentechnikrecht, das heisst, alle Genome Editing-Pflanzen werden als GV-Pflanzen im Schweizer GTG eingestuft und reguliert.

⁹⁷ Abgefragtes Szenario: Bestimmte Genome Editing-Pflanzen fallen nicht unter das Schweizer GTG, z. B. Genome Editing-Pflanzen mit geringfügigen genetischen Veränderungen, die als sicher gelten (die genaue Definition der Bandbreite der möglichen Veränderungen wäre dabei noch festzulegen).

auf die sich diese Aussage stützt, hat vor der Bekanntgabe des Bundesrates stattgefunden, in dem eine risikobasierte und differenzierende Regelung von Genome Editing in Aussicht gestellt wurde (Schweizerischer Bundesrat, 2018). Die Beurteilungen der Stakeholder spiegeln somit den damaligen Kenntnisstand und die damaligen Erwartungen wider.

Manche Akteurinnen und Akteure sehen kritisch, dass eine pauschale Einordnung von Genome Editing unter das Gentechnikgesetz Abhängigkeiten von Grosskonzernen unterstützen würde und Produkte ohne Risiken stigmatisieren würde (SHW). In welchem Umfang die patent- oder lizenzrechtlichen Rahmenbedingungen Züchtungsbetrieben aus dem KMU-Segment einen Zugang erlauben würden, war im Stakeholder-Workshop umstritten. Es wurden auch Befürchtungen geäußert, dass eine breite Anwendung von Genome Editing bei Importwaren den Preisdruck, unter dem manche Schweizer Produzierende in der Lebensmittelkette jetzt schon stehen, weiter verschärfen würde.

Im Rahmen des Stakeholder-Workshops wurden auch weitere Aspekte thematisiert:

- Für die Schweiz wäre es wichtig, nachhaltige Zuchtsysteme zu betreiben, die nicht automatisch auf Genome Editing fokussieren. Sortenentwicklung und moderne Züchtungsinstrumente gibt es auch jenseits von GV-Pflanzen und Genome Editing-Pflanzen, z. B. marker-assisted breeding in der konventionellen Züchtung. Für den biologischen Landbau wäre dann besonders wichtig, geschlossene und zertifizierte Warenströme zu haben, vom Saatgut bis zum fertigen Lebensmittelprodukt.
- Daraus folgt, dass eine Differenzierung zwischen Genome Editing und GV nicht automatisch eine Nichtregulierung bedeuten würde. Wie eine solche differenzierte Behandlung aussehen könnte, ist allerdings noch unklar.
- Es wäre jedenfalls eine schwierige Grenzziehung erforderlich: auch im Fall von minimalen Änderungen kann Genome Editing durch simultane oder sequenzielle Änderungen eine neue Qualität bewirken.
- Eine Diskussion dazu sollte nach Ansicht mancher Akteurinnen und Akteure nicht technologiegetrieben sein und nur auf Genome Editing fokussieren, sondern problemorientiert entlang breiterer Fragen geführt werden: Welche Landwirtschaft wollen/brauchen wir? Genome Editing kann dabei eine Teilantwort sein.

Unterstützend für eine solche Diskussion wären folgende Elemente:

- Klärung von offenen Fragen zu Risiken – nur wenn dies erfolgt, können Forschung und Politik darauf reagieren.
- Detaillierteres Wissen über Chancen durch Genome Editing und welche Folgen zu erwarten sind, falls auf Genome Editing verzichtet wird.
- Diskussion anhand von konkreten Produkten und Fallstudien.
- Berücksichtigung, dass europäische Regelungen immer auch Auswirkungen auf die agrarischen Exportländer haben, aus denen die EU/die Schweiz Saatgut, Lebens- und Futtermittel importiert.

6.4.3 Lebensmittelkontrolle und -rückverfolgbarkeit

Als generelle Richtschnur gilt, dass die Nachweisbarkeit einer genetischen Veränderung analytisch umso einfacher ist, je grösser die genetische Veränderung ausgefallen ist (High Level Group of Scientific Advisors, 2017).

Hier sind in Bezug auf Genome Editing bei Pflanzen zunächst zwei Szenarien zu unterscheiden:

- Für den Fall, dass DNA-Abschnitte aus nicht kreuzbaren Pflanzen in das Genom integriert werden (SDN3) und diese bekannt sind, können diese in analoger Weise zu GV und mit bisherigen Verfahren detektiert werden. Die Situation ist analog zur bisherigen Gentechnik zu sehen und wird daher nachfolgend nicht weiter ausgeführt.
- Das zweite Szenario sind Veränderungen ohne Einbau neuer DNA-Abschnitte (SDN1, SDN2, ODM), insbesondere die häufig in der Diskussion erwähnten geringfügigen Veränderungen von einem oder wenigen Nukleotiden. Solche Veränderungen sind, technisch gesehen, nachweisbar, hängen aber in der Praxis von der Verfügbarkeit von Referenzinformationen in Form der exakten veränderten Nukleotidsequenz (Signatur) (Bartsch et al., 2018; Duensing et al., 2018; High Level Group of Scientific Advisors, 2017) und von der Art der Beschaffenheit der Probe ab.

In besonderen Fällen könnte das Fehlen eines Proteins und eine deutliche Veränderung eines Proteins oder, analog dazu, das Fehlen oder die deutliche Veränderung eines Metaboliten auch nachweisbar sein.

Ist die Signatur nicht bekannt, wären nur nicht zielgerichtete Verfahren möglich, allerdings sind auch hier bestimmte Referenzinformationen erforderlich, z. B. die Genomsequenz des Ausgangsorganismus. Technisch möglich wäre es, ganze Genomabschnitte oder Genome zu sequenzieren (Whole Genome Sequencing) oder bioinformatische Analysen durchzuführen. Geringfügige Unterschiede treten aber ebenfalls durch spontane Mutationen auf (High Level Group of Scientific Advisors, 2017) und wären daher nicht zwingend einer Veränderung durch Genome Editing zuordenbar. Ausserdem ist die inhärente Fehlerrate dieser Sequenzierungsmethoden zu beachten, die es erschweren würde, eine kleine Veränderung zweifelsfrei festzustellen (Duensing et al., 2018). Dazu kommt noch, dass solche Verfahren bei Pflanzen oder Tieren aus Zeit- und Kostengründen nicht für eine routinemässige Anwendung infrage kommen, sondern eher für spezielle Situationen wie z. B. Rechtsstreitigkeiten (High Council of Biotechnology – Scientific Committee, 2017). Eine Anwendung für Mikroorganismen (deutlich kleinerer Genome) kommt eher infrage (High Level Group of Scientific Advisors, 2017). Aktuell können diese ausserdem nur für Proben eingesetzt werden, die zumindest 10 % des GVO enthalten (Fraiture, Herman, Loose, Deboe & Roosens, 2017).

Verfügbarkeit der Referenzinformationen

Für Genome Editing-Pflanzen, die in der EU zugelassen werden, müssen Antragstellende Referenzinformationen angeben und Nachweismethoden über die Gemeinsame Forschungsstelle der Europäischen Kommission (Joint Research Centre, JRC) validieren lassen. Saatgut, Le-

bensmittel oder Futtermittel aus Genome Editing-Pflanzen müssen nach dem Gerichtsurteil vor dem Import in der EU zugelassen werden.

Wenn der Import aus Ländern erfolgt, in denen Genome Editing-Pflanzen nicht unter die Gentechnikgesetzgebung fallen (z. B. in den USA), ist allerdings fraglich, ob entsprechende Informationen über die Ausgangsorganismen von Saatgut, Lebensmittel- oder Futtermittelzutaten verfügbar sind.

Manche Autorinnen und Autoren gehen aber davon aus, dass Züchterinnen und Züchter ein Interesse haben, ihre Produkte nachweisbar zu machen, um ihr geistiges Eigentum zu schützen (Bundesamt für Naturschutz BfN, 2017).

Zuordnung der Veränderung zur verwendeten Technik

Während geringe genetische Veränderungen grundsätzlich analytisch detektierbar sind, gibt es bislang keine analytische Möglichkeit festzustellen, wie die Veränderung entstanden ist, z. B. durch Genome Editing, Gentechnik, Bestrahlung oder andere mutagene Agenzien oder Spontanmutationen (Bartsch et al., 2018; High Level Group of Scientific Advisors, 2017; Lusser, Parisi, Plan & Rodríguez-Cerezo, 2011).

Die Art der Veränderung kann jedoch Anhaltspunkte für die Technik liefern (Bartsch et al., 2018, S. 55):

- Modifikationen längerer Nukleotidsequenzen
- Anhäufung von veränderten Nukleotiden an einem Locus
- Unbeabsichtigt verbliebene rekombinante DNA oder Abschnitte davon (beispielsweise für Nukleasesysteme kodierende Sequenzen)
- Änderung des Metaboloms.

Rückverfolgbarkeit

Nur wenn Informationen über die genomeditierte Pflanze vorliegen (z. B. vom Entwickler, Publikationen, Patentschriften, Zuchtbücher), ist die Möglichkeit einer Rückverfolgbarkeit gegeben.

Manche Veränderungen könnten sowohl durch konventionelle Züchtung als auch durch Genome Editing herbeigeführt werden, und dies wäre analytisch nicht unterscheidbar. Der Fall, dass die Anwendung der Methode nicht transparent ist, wird von Duensing et al. (2018) als hypothetisch möglich, aber nicht relevant eingeschätzt: Es wäre schwierig, die Information über die verwendete Technologie für die Sortenentwicklung zu unterdrücken. Nach deren Einschätzung hätten Züchterinnen und Züchter zudem eher ein Interesse, dass ihre Züchtungsprodukte von anderen unterscheidbar sind.

Mögliche Herausforderungen in diesem Zusammenhang

Aus den bisherigen Betrachtungen und auf Basis der Diskussion des Themas im Stakeholder-Workshop können folgende Kernfragen identifiziert werden, auf die es aktuell keine oder keine befriedigenden Antworten gibt:

- Wie können Herstellende und Importierende sicherstellen, dass ihre Produkte korrekt gekennzeichnet sind und dass keine Produkte in den Handel gelangen, die keine Zulassung haben?
- Wie kann der Staat seiner diesbezüglichen Kontrollpflicht nachkommen?

Da sich diese Fragen bei derzeitigem Wissensstand nicht hinreichend beantworten lassen, ergibt sich daraus Klärungs- und Handlungsbedarf in folgender Hinsicht:

- Genauere Abklärung, was durch die derzeitige Analytik und Kontrollregime in der Praxis nachweisbar ist, was nicht und wo wie man die Analytik eventuell kurzfristig verbessern könnte, z. B. indirekt durch Nachweis von Pestizidrückständen.
- Entwicklung von Massnahmen zur Sicherstellung der Verfügbarkeit von Referenzinformationen.
- Überlegungen zu Rückverfolgbarkeitssystemen, wenn analytische Nachweise nicht möglich sind.
- Klärung der Lastverteilung bei einem erhöhten Aufwand für Nachweis und Rückverfolgbarkeit – Landwirte und Hersteller haben jedenfalls Vorbehalte, diese Last (alleine) zu übernehmen (SHW, IFOAM (2017)).
- Klärung der haftungsrechtlichen Aspekte für den Fall von Kontaminationen.
- Klärung von möglichen ökonomischen und sozioökonomischen Implikationen, wenn Nachweisbarkeit- und Rückverfolgbarkeit nicht gesichert werden können.
 - Beim Vollzug der EU- und Schweizer Gentechnikgesetzgebung, die eine Nulltoleranz gegenüber Spuren von nicht zugelassenen GVO in Lebens- und Futtermitteln und eine Kennzeichnung von Lebensmitteln ab 0,9 % vorsieht
 - bei der Sicherung von getrennten Lieferketten für konventionelle Produkte, Bioprodukte und gentechnikfreie Produkte
 - Für die Aufrechterhaltung von gentechnikfreien Regionen.

Eine weitere Untersuchung entlang der aufgeworfenen Themen und Fragen kann nicht im Rahmen dieser Studie erfolgen. Daher werden im Folgenden nur einige exemplarische Überlegungen zum Thema Referenzinformationen angestellt.

Sicherstellung von Referenzinformationen

Kontrollen auf nicht zugelassene GVO verwenden in der EU in einer ersten Stufe häufig Screeningmethoden, die auf den Nachweis von häufig verwendeten transgenen Elementen beruhen (Promotoren, Terminatoren, Resistenzgenen) und somit nicht eventspezifisch sind (COGEM, 2018). Das JRC hat dazu einstufige Verfahren entwickelt (Rosa et al., 2016). Solche Verfahren sind für SDN1- und SDN2-Veränderungen nicht anwendbar. Hier muss nach eventspezifischen

DNA-Sequenzen bzw. Protein-/Metabolitenmuster gesucht werden, die vollständig von der Verfügbarkeit von eventspezifischen Referenzinformationen abhängig sind.

In den Ländern, in denen Genome Editing-Organismen unter die Gentechnikregelungen fallen, ist zu erwarten, dass diese Informationen erfasst und über Datenbanken international verfügbar gemacht werden. In Ländern, in denen diese nicht unter die Gentechnikregelungen fallen (z. B. USA), wäre zu prüfen, ob andere vorhandene Regulierungen, z. B. sortenrechtliche Regelungen, die Erfassung derartiger Informationen erfordern. Ist dies nicht der Fall, wäre es erheblich schwieriger bis unmöglich, diese Informationen in einer Datenbank zu erfassen. Die Schlüsselfrage für den transatlantischen Handel ist daher, ob und wie gewährleistet werden kann, dass solche Informationen systematisch erfasst werden können. Die nächste Frage wäre dann, wie diese international verfügbar gemacht werden könnten. Das GMO-Free Regions Network schlägt beispielsweise vor, diese Informationen auf internationaler Ebene in einer Datenbank im Rahmen des Cartagena Protocol on Biosafety aufzunehmen (European GMO-Free Regions Network, 2018). Ein anderer Vorschlag wäre, solche Informationen in die Sortenzulassung mit aufzunehmen (SHW).

Das High Council of Biotechnology listet die relevanten Informationen für Nachweisbarkeit und Rückverfolgbarkeit wie folgt auf (High Council of Biotechnology – Scientific Committee, 2017):

- Spezies und Sorte
- Züchtungsmethode
- Methode des DNA-Transfers (falls relevant)
- Gewebe, das für die Veränderungen genutzt wird
- Veränderte oder neue Eigenschaften
- Methoden für phänotypische Analysen
- Sequenz der genomischen Zielregion (vor und nach der Veränderung) und chromosmale Verortung
- Anwesenheit/Abwesenheit von SDN-Komponenten (falls relevant)
- Spezifische Erkennungsmarker.

Ist die Information über die verwendete Technik beispielsweise nicht verfügbar, kann ein analytischer Nachweis nicht klären, ob geringfügige Änderungen der DNA-Sequenz aus konventioneller Mutagenese oder Genome Editing stammen oder durch spontane Mutationen hervorgerufen wurden.

Vor diesem Hintergrund sind auch Vorschläge zu verstehen, einen DNA-Tag einzuführen (Araki & Ishii, 2015) – quasi als Verfahrensmarker. Es ist aber davon auszugehen, dass Entwicklerinnen und Entwickler nur dann offen für solche Vorschläge wären, wenn die Pflanze dadurch den Status als Nicht-GVP beibehalten würde.

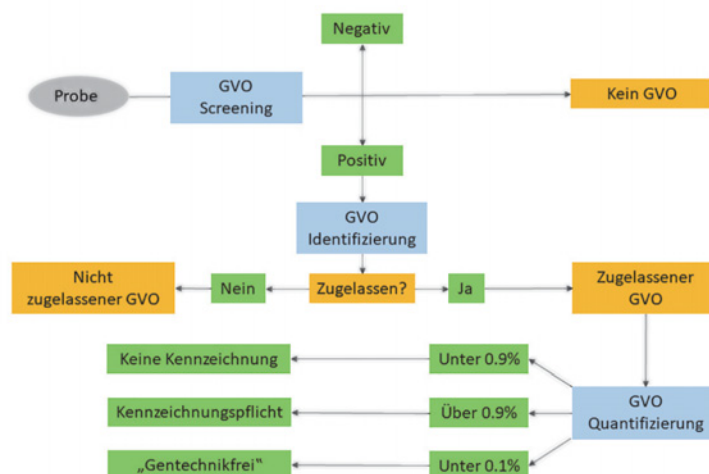
Kontext EU

Analytische Untersuchungen von importiertem Saatgut, Futtermittel- und Lebensmittel(zutaten) auf die Anwesenheit von in der EU nicht zugelassenen GVO waren bereits bisher eine notwen-

dige Routine (Übersicht siehe Abb. 12), zum einen, da manche GVP in USA, Kanada oder Brasilien beispielsweise über eine Zulassung verfügen und angebaut werden dürfen, während dies in der EU (noch) nicht der Fall ist (asymmetrische Zulassungen). Zum anderen treten immer auch Fälle auf, in denen Spuren von GVPs gefunden werden, die in der EU (noch) keine Marktzulassung haben. Zu beiden Themen gibt es ausführliche Erörterungen in der wissenschaftlichen Literatur und in Policydokumenten sowie Aktivitäten auf internationaler Ebene (Stichwort: low-level presence; siehe OECD (2013)).

Diese Fragen sind von hoher Relevanz, weil im Fall eines Nachweises von in der EU nicht autorisierten GVP die Produkte nicht importiert werden dürfen bzw. aus dem Verkehr genommen werden müssen. Ausnahmen sind Futtermittel. Bei diesen wird in bestimmten Fällen ein Schwellenwert von 0,1 % erlaubt.⁹⁸ Das hat wiederum haftungsrechtliche und ökonomische Implikationen und könnte auch im Fall von GVO, die aus Feldversuchen stammen und noch in keinem Land eine Marktzulassung haben, mit gesundheitlichen und ökologischen Bedenken einhergehen.

Abb. 12: GVO-Untersuchungsschema in Frankreich



Quelle: Modifiziert aus High Council of Biotechnology – Scientific Committee (2017). «Negativ» bedeutet unter der Nachweisbarkeitsgrenze. Die Schwellenwerte 0,1 und 0,9 % beziehen sich auf die französischen Regelungen.

Ein weiterer Grund für Kontrollen auf GVO ist die Überprüfung auf Einhaltung von gesetzlichen oder privatwirtschaftlichen Kennzeichnungserfordernissen. Hierfür ist eine Quantifizierung der genetisch veränderten DNA erforderlich. Eine Überschreitung von 0,9 % würde eine Kennzeichnungspflicht nach EU-Gentechnikgesetz auslösen oder einen Verkauf als Bioprodukt gemäss EU-Biolandbauverordnung unmöglich machen.⁹⁹ Dies ist auch deshalb relevant, weil der

⁹⁸ Für genetisch veränderte Ausgangserzeugnisse, für die ein Zulassungsverfahren läuft oder deren Zulassung abläuft (EU-Verordnung 2015).

⁹⁹ Zufällige, technisch unvermeidbare GVO-Verunreinigungen bis 0,9 % sind zulässig.

Lebensmittelhandel es in manchen EU-Mitgliedsstaaten vermeidet, als GV-gekennzeichnete Produkte im Sortiment zu haben.

Eine Überschreitung von 0,1 % würde beispielsweise in Frankreich und Österreich eine Kennzeichnung als gentechnikfrei unmöglich machen. EU und nationale Koexistenzregelungen und -verfahren und entsprechende Kontrollen sollen die Aufrechterhaltung getrennter Lieferketten gewährleisten.

Beides, der qualitative und der quantitative Nachweis ist von Bedeutung für die Aufrechterhaltung von getrennten Lieferketten für Lebens- und Futtermittelprodukte, die nicht als GV-gekennzeichnet werden sollen, für Bio- sowie für gentechnikfrei gekennzeichnete Produkte. Die Lieferketten von gentechnikfreien oder Bioprodukten verwenden dabei auch häufig «Gentechnikfrei-Zertifikate» für die eingesetzten Zutaten und Zusatzstoffe.

Kontext Schweiz

Regelung nach Gentechnikgesetz

Futtermittel werden von Agroscope Posieux gemäss Futtermittelverordnung (FMV) kontrolliert. Eine Liste zugelassener und tolerierter GVO nach Artikel 62 der FMV sowie in der EU zugelassenen GVO ist auf der Website des Bundesamts für Landwirtschaft (2019) verfügbar. Saatgut, das höchstens 0,5 % Verunreinigung durch nicht bewilligtes Material enthält und dessen Umweltverträglichkeit nach der FrSV oder in einem in der EU angewandten, gleichwertigen Verfahren festgestellt worden ist, darf ohne Bewilligung in Verkehr gebracht werden (Art. 14a Abs. 3 Vermehrungsmaterial-Verordnung).

Für Lebensmittel oder Futtermittel gelten dieselben Regelungen wie für Saatgut (Art. 14a Abs. 3 Vermehrungsmaterial-Verordnung). Für nicht bewilligte GVO besteht eine Nulltoleranz. GVO-Kontrollen werden nach den Bestimmungen des Gentechnikgesetzes (Art. 17 GTG) vorgenommen. Die zuständige Behörde ist das BLW.

Biolandbau, gentechnikfrei und andere privatrechtliche Gütezeichen

Gesetzliche Grundlage für Produktion und Vermarktung von Bioproduktion ist die Schweizer Bio-Verordnung (1997). Analog zur EU-Bioverordnung werden darin GV-Zutatenanteile bis 0,9 % toleriert, sofern eine Zulassung als Lebens- oder Futtermittel für die Schweiz vorliegt. Die BioSuisse-Richtlinien gehen noch darüber hinaus und tolerieren generell nur 0,1 %. Bei Soja werden beispielsweise im Erntegut 0,1 % und im Handelsprodukt 0,9% GV-Anteil toleriert, sofern die Verunreinigung technisch nicht vermeidbar und zufällig ist.

Gentechnikfreie Auslobungen sind in der Schweiz schwierig umzusetzen, da hier die gesetzlichen Rahmenbedingungen auch Gentechnikfreiheit von Futtermittelzusätzen wie Enzymen oder Vitaminen erfordern, welche oft mithilfe von gentechnisch veränderten Mikroorganismen hergestellt werden. Für den Export in andere Länder ist eine derartige Auslobung allerdings erlaubt.

Die Suisse-Garantie-Kennzeichnung berücksichtigt beispielsweise auch Gentechnikkriterien (Agro-Marketing Suisse, 2018).¹⁰⁰

Importkontrollen

In den letzten 15 Jahren sind immer wieder GVO-Spuren in importierten Lebens- und Futtermitteln in der EU und der Schweiz entdeckt worden. Weltweit wurden allein bis 2013 ca. 200 Fälle dokumentiert (Food and Agriculture Organization of the United Nations FAO, 2014), die Tendenz ist steigend. Aus Sicht der Lebensmittelherstellenden und des Konsumentinnen- und Konsumentenschutzes stellen sie ein ständiges Problem dar (SHW, COCERAL [o. J.]). Bei Diskussionen von Genome Editing wurde häufig betont, dass manche Genome Editing-Veränderungen als solche nicht nachweisbar seien (SHW; auch in den im Anhang gelisteten Veranstaltungen). Es stellt sich die Frage, ob und inwieweit sich die bisherige Problemlage bei den GVO-Kontrollen durch Genome Editing-Organismen verändert oder verschärft.

6.4.4 Anpassung des Schweizer Gentechnikrechts

Das EuGH-Urteil (2018), welches Genome Editing-Organismen als GV-Organismen einstuft und somit diese dem herrschenden Gentechnikrecht unterstellt, hat für die Schweiz keine unmittelbare Auswirkung. Gerade deshalb ist eine Anpassung des Schweizer Gentechnikgesetzes erforderlich, um Rechtssicherheit für Schweizer Akteurinnen und Akteure hinsichtlich der Einordnung von Genome Editing herzustellen. Der Schweizerische Bundesrat hat sich dazu bereits geäußert und das Thema für 2019 auf die Agenda gesetzt.

Aus Sicht des Bundesrats wäre Genome Editing zwar grundsätzlich als gentechnisches Verfahren zu klassifizieren, allerdings ist es unklar, ob die daraus resultierenden Produkte auf Basis der Schweizer Gentechnikgesetzgebung als GVO gelten würden. Es wird daher beabsichtigt, das jetzige Recht anzupassen. Die Anpassung soll «risikobasiert» und unter Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips erfolgen. Der Bundesrat bekennt sich in dieser Kommunikation zur Notwendigkeit von einer vorab zu erfolgenden Risikoabschätzung und Risikominimierung. Von den zuständigen Behörden sollen Vorschläge für eine Risikokategorisierung entwickelt werden und die gesetzlichen Anforderungen dann an diese Kategorien angepasst werden. Zuerst sollen die Eckpunkte der rechtlichen Anpassung festgelegt werden. Auf dieser Basis sollen dann das Eidgenössische Department für Umwelt, Verkehr und Kommunikation und das Eidgenössische Department für Wirtschaft, Bildung und Forschung bis Ende 2019 eine Vernehmlassungsvorlage erarbeiten (Schweizerischer Bundesrat, 2018).

Diese Erklärung kann als Hinweis interpretiert werden, dass der Schweizer Bundesrat nicht zwangsläufig der EU-Rechtsprechung folgen möchte, die alle Genome Editing-Organismen als GVO einstuft und denselben Marktzulassungsanforderungen unterwirft wie klassische GVO. Ob und in welchem Umfang diese Absicht des Bundesrats rechtlich und politisch umgesetzt

¹⁰⁰ «Die pflanzlichen Produkte stammen aus dem Anbau von gentechnisch nicht veränderten Pflanzen. Die tierischen Produkte stammen von gentechnisch nicht veränderten Tieren, die mit gentechnisch nicht veränderten Futtermitteln ernährt worden sind (keine Fütterung mit Futtermitteln, die als gentechnisch verändert gekennzeichnet werden müssen). Auf den weiteren Produktions- und Verarbeitungsstufen dürfen keine deklarationspflichtigen GVO-Komponenten eingesetzt werden» (Agro-Marketing Suisse, 2018).

werden kann, lässt sich zum Berichtszeitpunkt nicht abschätzen. Hilfreich dabei ist jedenfalls, dass ein Vernehmlassungsverfahren üblicherweise mit intensiven Konsultationen von Stakeholdern und Expertinnen und Experten einhergeht. Um diesen Prozess zu unterstützen, wäre es aus Sicht der Kapitelautorin und des -autors jedenfalls hilfreich, Klärungen entlang folgender Fragen vorzunehmen:

- Explorieren der Auswirkungen einer differenzierten Behandlung von bestimmten Arten des Genome Editings (z. B. SDN1) innerhalb des Schweizer Gentechnikrechts
- Prüfung von Optionen einer Revision des Schweizer Gentechnikrechts, um es leichter und fortlaufend an den Fortschritt von Wissenschaft und Technik anpassen zu können. Eine analoge Diskussion bahnt sich aktuell auch in der EU an.
- Prüfung der Vollziehbarkeit des Schweizer Gentechnikrechts bzw. von Anpassungsoptionen für nicht deklarierte Lebens- und Futtermittel(zutaten) sowie Saatgut aus Genome Editing-Pflanzen sowie allfälliger Implikationen
 - Entlang der im Abschnitt 6.4.3 aufgeworfenen Fragen
 - Analyse von Optionen und Grenzen für Koexistenz einer Landwirtschaft und Produktion mit Genome Editing-Pflanzen mit konventionellem bzw. Biolandwirtschaft.

Folgt die Schweiz der EU-Gesetzeslage nicht oder nicht zur Gänze, würden in der Schweiz zwar rechtlich günstigere Bedingungen für die Entwicklung und Vermarktung von kommerziellen Genome Editing-Sorten geschaffen. In diesem liberaleren Szenario bleibt aber dennoch offen, ob diese Technologie entlang der Wertschöpfungskette und von Konsumentinnen und Konsumenten mit Gentechnik gleichgesetzt oder ob zwischen Genome Editing-Organismen und GVO differenziert werden würde.

Folgt die Schweiz der EU-Gesetzeslage, stellen sich voraussichtlich primär die Fragen von Differenzierung und Akzeptanz, weil Genome Editing-Pflanzen und -Produkte dann als GV-Produkte behandelt und gekennzeichnet werden müssten und eine Differenzierung für Stakeholder und Konsumentinnen und Konsumenten dann viel schwieriger wäre. In diesem Szenario treten dann andere Herausforderungen aus dem globalen Handel in den Vordergrund: der Umgang mit importiertem Saatgut, Lebens- und Futtermittelprodukten von Genome Editing-Sorten aus Ländern, in denen Genome Editing-Sorten nicht den Gentechnikregelungen oder einer sonstigen spezifischen Genome Editing-Regelung unterliegen und die demnach nicht als Genome Editing-Sorten registriert und gekennzeichnet werden müssten.

6.5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Verglichen mit konventioneller Gentechnik und Verfahren der Mutationszüchtung erlauben Genome Editing-Methoden im Bereich Pflanzenzucht genetische Veränderungen mit höherer Präzision bei gleichzeitiger Reduktion von sogenannten Off-Target-Effekten (unbeabsichtigte genetische Veränderungen ausserhalb der Zielregion). Das Spektrum von Genome Editing reicht von kleinsten Veränderungen (z. B. Austausch von einzelnen Nukleotiden) bis hin zur Insertion oder Deletion von mehreren Genen; gestaffelte oder simultane Veränderungen von Genen sind ebenfalls möglich. Forschungs- und Entwicklungsarbeiten für neue Pflanzensorten können dadurch erheblich beschleunigt und neue Anwendungen ermöglicht werden.

Neben den technischen Vorteilen gibt es auch noch weitere bedeutsame Triebkräfte der Entwicklung: Fallen Genome Editing-Pflanzen, wie dies in manchen Ländern derzeit der Fall ist, nicht unter Gentechnikregelungen, ist eine Vermeidung von kosten- und zeitintensiven Zulassungsverfahren und womöglich die Vermeidung des negativen Images von gentechnisch veränderten Pflanzen und daraus hergestellten Lebens- und Futtermittelprodukten möglich. All diese Faktoren verringern die Kosten und Zeit bis zur Marktreife ebenso wie das unternehmerische Risiko, wodurch diese Methoden auch für KMUs von grossem Interesse sein könnten.

Vor diesem Hintergrund lässt sich eine hohe Dynamik in Forschung und Entwicklung beobachten: Genome Editing, vor allem CRISPR, wird inzwischen routinemässig in der Forschung verwendet; neben den grossen Agrarbiotechnologiefirmen sind auf Genome Editing spezialisierte KMUs sehr aktiv. Rund 100 Genome Editing-Pflanzensorten befinden sich in verschiedenen Stadien der Entwicklung zur Marktreife. Neue Anwendungen werden anvisiert, die mit klassischer Gentechnik schwieriger zu realisieren wären (z. B. gleichzeitige Veränderung von 4 bis 6 Genkopien im Genom bei der mehrlauresistenten Kartoffel). Der Schwerpunkt der bisherigen Forschung und Entwicklung liegt auf kleinsten genetischen Veränderungen.

Während diese Dynamik in den USA und den meisten amerikanischen Staaten anhält, hat sie sich in der EU infolge des EuGH-Urteils vom 25. Juli 2018 geändert. Das EuGH hat alle Genome Editing-Methoden und -Veränderungen dem EU-Gentechnikrecht untergeordnet. Für Pflanzenzucht, Saatgutproduktion und Landwirtschaft in der EU entfällt damit der gewichtigste Vorteil gegenüber der klassischen Gentechnik – der einfachere Marktzugang. Das Urteil hat manche EU-Mitgliedsstaaten und Stakeholder dazu bewogen, eine Veränderung der gesetzlichen Rahmenbedingungen in der EU einzufordern. Die Schweiz hat – rechtlich gesehen – Spielraum für eine Regelung, die von der EU-Regelung abweicht, insofern wären prinzipiell zwei Szenarien denkbar:

Folgt die Schweiz der EU-Regelung und betrachtet alle Genome Editing-Methoden und -Veränderungen rechtlich gesehen als Gentechnik, ist davon auszugehen, dass sich die Sortenentwicklungen weiterhin auf bisher verwendete und akzeptierte Technologien konzentriert (konventionelle Züchtung – durchaus unter Verwendung von Technologien wie z. B. marker-assisted breeding). Die Anwendung von Genome Editing in der Forschung, soweit sie im Labor oder Glashaus stattfindet, wird davon wenig betroffen sein. Forschungen im Freiland sind dann als Freisetzungsversuche zwar möglich, die Unterschiede zu Ländern wie den USA treten jedoch noch deutlicher hervor als zuvor bei klassisch gentechnisch veränderten Pflanzen. Für gentechnikfreie Produktion bleiben die förderlichen Rahmenbedingungen dadurch kurz- bis mittelfristig aufrecht, da nicht mit möglichen Koexistenzproblemen durch einen Anbau in der EU und Schweiz gerechnet werden muss und auch die interne Diskussion über eine mögliche Differenzierung von klassischer Gentechnik und bestimmten Genome Editing-Anwendungen keinen neuen Auftrieb erhält. Sollte es aber durch Massnahmen der Lebensmittelkontrolle und Rückverfolgbarkeit nicht gelingen, Gentechnikfreiheit (unter Einschluss von genomeditierten Pflanzen) umzusetzen, könnte dies in der mittel- bis langfristigen Perspektive den gesamten Sektor der gentechnikfreien Produktion unter Handlungsdruck bringen.

Eine Herausforderung stellen allerdings Saatgut, Lebens- und Futtermittelzutaten bzw. -produkte dar, die aus Ländern importiert werden, die keine Zulassungs- und Kennzeichnungsregeln für Genome Editing haben (z. B. USA). Praktikerinnen und Praktiker aus der GVO-Analytik halten es derzeit für unwahrscheinlich, dass geringfügige genetische Veränderungen in solchen Produkten – insbesondere im Fall von Mischungen – tatsächlich nachgewiesen und/oder als Genome Editing identifiziert werden können. Dies ist vor allem durch die Grenzen der verwendeten Methoden, den Aufwand in deren routinemässiger Anwendung und das mögliche Fehlen von Referenzinformationen über die genetische Veränderung bedingt, die man für die Anwendung von Routineanalytik benötigt. Mittel- bis langfristig könnten solche Importsituationen auch die gentechnikfreie Produktion erschweren, da die Gentechnikfreiheit über Zertifikate zwar rückverfolgt, aber nicht mehr durch Analysen kontrolliert werden kann.

Etabliert die Schweiz allerdings eine liberalere Regelung, die bestimmten Genome Editing-Anwendungen – rechtlich gesehen – einen leichteren Marktzugang ermöglichen würde, bedeutet das noch nicht, dass die Akteurinnen und Akteure entlang der Wertschöpfungskette solche Pflanzensorten und deren Produkte auch tatsächlich akzeptieren würden. Manche Schweizer Akteurinnen und Akteure aus der konventionellen Landwirtschaft stehen einer Differenzierung gegenüber klassischer Gentechnik durchaus offen gegenüber, sofern auch die Konsumentinnen und Konsumenten dies akzeptieren. Ob Letzteres der Fall wäre, lässt sich auf Basis der wenigen und widersprüchlichen empirischen Daten zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht einschätzen. In einem solchen Szenario wäre zudem eine breitere Diskussion erwartbar, die jedenfalls zwei wichtige Themen hätte: Kennzeichnung und Wahlfreiheit sowie Risiko und Risikoabschätzung.

Die Diskussion zu den Risiken erfolgte bislang weitestgehend entlang bekannter Positionen und Argumentationslinien. Die meisten Akteurinnen und Akteure aus der Pflanzenforschung und der konventionellen Züchtung betonen die hohe Präzision und Nichtunterscheidbarkeit zur konventionellen Züchtung oder natürlich vorkommenden spontanen Mutationen. Umweltgruppen, die meisten Akteurinnen und Akteure aus dem Bereich der gentechnikfreien Produktion und einzelne Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler betonen hingegen die Unsicherheiten und potenziellen Risiken ausgehend von Nebeneffekten der Genomeditierung und/oder neuen Anwendungen (z. B. multiplexing). Hier deutet sich eine Fortsetzung der Polarisierung an; ob es in diesem Klima eine Bereitschaft von Konsumentinnen und Konsumenten gibt, Produkte aus Genome Editing zu akzeptieren, ist völlig offen. Sollte es allerdings Genome Editing-Sorten geben, die für den Schweizer Kontext erhebliche Vorteile bringen, könnten sich hier Positionen und Diskussionen womöglich verändern.

Rund die Hälfte der am Workshop teilnehmenden Schweizer Stakeholder wünschte sich eine liberalere Regelung, fast alle Teilnehmenden erwarteten allerdings, dass die Schweiz der EU-Regelung folgt. Der Bundesrat hat inzwischen angekündigt, ein Vernehmlassungsverfahren zu starten, das auf Basis von unterschiedlichen Risikokategorien eine angepasste und für zukünftige Entwicklungen offene Anpassung des Schweizer Rechts zum Ziel hat. Ob und in welchem Umfang diese Variante rechtlich und politisch umsetzbar sein wird, kann zum Berichtszeitpunkt nicht eingeschätzt werden.

Welches Szenario auch immer in der Schweiz zum Tragen kommt, eine Abstimmung mit den Entwicklungen auf der EU-Ebene erscheint aufgrund der wirtschaftlichen Verflechtungen und im Hinblick auf die Vollziehbarkeit der nationalen Regelung als sinnvoll. Da auf EU-Ebene aber keine raschen Entwicklungen zu erwarten sind, könnte dies auch der Schweiz ausreichend Spielraum für einen Diskussions- und Meinungsbildungsprozess geben. Ein solcher Prozess bedarf sorgfältiger Klärungen und Abwägungen der rechtlichen Optionen für die Schweiz, der Möglichkeiten und Grenzen für die Schweizer Lebens- und Futtermittelkontrolle, der Fragen, ob und welche Genome Editing-Entwicklungen für den Schweizer Kontext interessant wären und ob solche von Konsumentinnen und Konsumenten und Stakeholdern akzeptiert würden. Wichtig für solche Klärungen wäre es, diese nicht in abstrakter Form, sondern entlang von konkreten Fallbeispielen und in Form von Dialogprozessen gemeinsam mit Stakeholdern durchzuführen.

7. Genome Editing in der Tierzucht

Caroline Hammer und Armin Spök

Kurz & knapp

- Genome Editing-Verfahren, vor allem CRISPR, werden in der Tierzüchtungsforschung bereits routinemässig verwendet. Zahlreiche Aktivitäten zur Entwicklung von genomeditierten Tieren entlang bisheriger Züchtungsziele, wie z. B. Krankheitsresistenz und Ertragssteigerung, sind im Gang; das aktuell bekannteste Beispiel für ein Züchtungsziel ist die Hornlosigkeit bei Rindern.
- Ähnlich wie in der Pflanzenzucht liegen die technischen Vorteile des Genome Editings im Vergleich zu anderen Methoden zuvor in der Bestimmung des Integrationsortes, der einfacheren Durchführung und den Möglichkeiten für Mehrfachänderungen.
- Umweltrisiken spielen in der Tierzucht eine geringere Rolle als bei Pflanzen (ausser bei Aquakultur). Ethische Fragen werden als zentral hinsichtlich der Akzeptanz angesehen; in der Schweiz ist die Würde der Kreatur im Schweizer Bundesverfassungsgesetz verankert.
- Gentechnisch veränderte Tiere für Lebensmittel sind durch das Schweizer Gentechnikgesetz verboten. Fallen genomeditierte Tiere unter das Gentechnikgesetz, ist eine Anwendung auf Biopharming beschränkt. Auch wenn manche genomeditierte Tiere nicht unter das Gentechnikgesetz fallen, scheinen Züchterinnen und Züchter derzeit eine Anwendung nicht anzustreben. Ebenso ist eine Akzeptanz durch Akteurinnen und Akteure der Nahrungsmittelkette und von Konsumentinnen und Konsumenten in der Schweiz fraglich.
- Ähnlich wie bei genomeditierten Pflanzen liegt in der Nachweisbarkeit eine wesentliche Herausforderung für die Umsetzbarkeit von gesetzlichen Vorgaben.

Wie in der Pflanzenzucht haben die vielfältigen Anwendungsperspektiven von Genome Editing in der Tierzucht sowohl positive Erwartungen als auch kritische Bedenken hervorgerufen, was sich in Diskussionen in und ausserhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft niedergeschlagen hat. Die Überlegungen, Forschungen und Entwicklungsbemühungen von marktfähigen Produkten reichen vom landwirtschaftlichen Bereich, über Haus-, Sport- und Versuchstiere bis hin zu Quellen für humankompatible Organe und pharmazeutische Wirkstoffe (COGEM, 2018). Eine Anwendung von Genome Editing bei Tieren mit hohem Neuigkeitswert ist die Populationskontrolle von invasiven Arten oder Krankheitsüberträgern mittels Gene Drives. Diese wird in einem separaten Kapitel erörtert (siehe Hammer und Spök, Kapitel 8 in diesem Band).

Das vorliegende Kapitel legt den Fokus auf den Einsatz von Genome Editing in Schweinen, Ziegen, Rindern, Schafen, Geflügel und Fischen; zum einen im landwirtschaftlichen Kontext, zur Erzeugung von Lebensmitteln, zum anderen zur Erzeugung von pharmazeutischen Wirkstoffen. Nutztiere werden darüber hinaus als Versuchstiere in der biomedizinischen Forschung eingesetzt (siehe dazu Infobox 6, Seite 104), die auch Anwendungen für landwirtschaftliche Zwecke mit ermöglichen könnte. Mittels Genome Editing können bessere Modelle für Krankheiten geschaffen werden, anhand derer Krankheitsverläufe untersucht und die Wirksamkeit von krankheitslindernden oder -heilenden Massnahmen getestet werden können. Beispiele für solche mit Genome Editing optimierte Krankheitsmodelle in Schweinen sind zystische Fibrose und Muskeldystrophie (Klymiuk et al., 2016). Im Bereich der Xenotransplantation (siehe Lang und

Griessler, Kapitel 3 in diesem Band) scheint die Anwendung von Genome Editing ebenfalls vielversprechend, da damit Einfluss auf immunstimulierende Proteine genommen werden kann (Petersen, 2017). Derartige Anwendungen von Genome Editing werden in diesem Kapitel aber nicht behandelt.

Die Möglichkeiten und Herausforderungen bei der Tierzucht sind in der Schweiz neben biotechnologischen Fragen davon abhängig, ob und in welchen Fällen mit Genome Editing veränderte Tiere auch gentechnisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne des Schweizer Gentechnikgesetzes (GTG) darstellen. Bis Mitte 2018 dominierte in der Europäischen Union die Einschätzung, dass es innerhalb der EU zu einer rechtlichen Differenzierung zwischen bestimmten Genome Editing-Organismen und GVO kommen wird. Das Urteil des Europäischen Gerichtshofes (EuGH) vom 25.7.2018 (Case C-528/16) stellte klar, dass Genome Editing-Organismen im harmonisierten EU-Recht als GVO anzusehen und zu regulieren sind (siehe Kapitel 9 und insbesondere Abschnitt 9.3). Folgt die Schweiz dieser Einordnung, ist die Anwendung von Genome Editing in der Tierzucht aus rechtlichen Gründen auf sehr wenige Bereiche beschränkt. Dazu kommt, dass bei Tieren in wesentlich höherem Mass als bei Pflanzen ethische Aspekte eine Rolle in der Beurteilung von Genome Editing-Anwendungen spielen.

In diesem Kapitel werden Einsatzmöglichkeiten von Genome Editing in der Tierzucht sowie damit verbundene Risiken und Herausforderungen identifiziert und eingeschätzt. Der erste Abschnitt beschreibt die technischen Grundlagen, soweit sie sich von denen unterscheiden, die bereits anderweitig beschrieben sind (siehe Kapitel 2 für Grundlagen und Kapitel 6 für Genome Editing in der Landwirtschaft). Der zweite Abschnitt beschreibt die Anwendungsmöglichkeiten von Genome Editing in der Tierzucht im Überblick und stellt beispielhafte Anwendungen näher vor. Der dritte Abschnitt setzt sich mit den Risiken und Herausforderungen dieser neuen Technologie und ihrer Anwendung auseinander, gefolgt von einer Auflistung der ethischen Fragen, die mit dem Thema verbunden werden. Der vierte Abschnitt ist dem spezifischen Kontext Schweiz gewidmet. Im letzten Abschnitt werden die wichtigsten Aspekte des Themas zusammengefasst und Schlussfolgerungen gezogen.

7.1. Technische Grundlagen und Kontext

Tierzucht blickt ebenso wie Pflanzenzucht auf eine lange Tradition zurück und kann aus einem umfangreichen Erfahrungsschatz schöpfen. Generell wird bei der Tierzucht versucht, bestimmte Merkmale des Tieres in der Generationenfolge zu verändern und meist zu verstärken, z. B. Krankheitsresistenzen oder die Erhöhung des Ertrags zu bewirken. Elterntiere werden für Kreuzungsprozesse so selektiert, dass deren Nachkommen die erwünschte Eigenschaft in möglichst ausgeprägter Form haben. Früher wurden dazu ausschliesslich physisch erkennbare Merkmale – der Phänotyp – als Kriterien für die Züchtung herangezogen. Da die Ausprägung gewünschter Eigenschaften meist auf mehreren Genen basiert, sind Vererbungsmuster basierend auf Phänotypen aber schwer einzuschätzen.

In den 1970er-Jahren wurden mathematische Modelle herangezogen, die anhand von Zuchtwerten den Züchtungsprozess unterstützen sollen. Zuchtwerte sind Werte, die sich auf eine bestimmte gewünschte Eigenschaft beziehen und anhand derer Vererbungswahrscheinlichkeiten

ten bei bestimmten Kreuzungsprozessen abgeschätzt werden können. Während Zuchtwerte zunächst anhand von physischen Merkmalen festgestellt wurden, wurden in weiterer Folge zunehmend genetische Informationen in die Zuchtwerte miteinbezogen (Meuwissen, Hayes & Goddard, 2001). Die Kenntnis von Sequenzen und Funktionen weiterer Bereiche oder auch ganzer tierischer Genome hat die Rolle von Zuchtwerten auf genetischer Basis weiter verstärkt. Es zeigte sich als hilfreich, möglichst viele Individuen zu sequenzieren, um SNPs¹⁰¹ (single nucleotide polymorphisms) samt ihrer Funktion besser erfassen zu können. Die Kenntnis über die SNPs einer Population unterstützt die Vorhersage von Vererbungsmustern (VanRaden, Tooker, O'Connell, Cole & Bickhart, 2017). Ein Beispiel für derartige Forschungsbemühungen ist das 1000 Bulls Genome Project.¹⁰²

Genetische Marker können für bestimmte Zuchtziele identifiziert und Zuchttiere auf dieser Basis selektiert werden (genomische Selektion). Somit können Zuchtziele mit höherer Sicherheit und kosteneffizienter erreicht werden (Meuwissen et al., 2001; Schaeffer, 2006).

Durch Gentechnik wurden erstmals genetisch bedingte Merkmale von ausserhalb des verfügbaren Genpools an kreuzbaren Rassen zugänglich. Deren DNA wurde durch Mikroinjektionen direkt in tierische Zellen bzw. Zellkerne eingebracht und erste transgene Tiere wurden bereits in den 1980er-Jahren entwickelt (Fernández, Josa & Montoliu, 2017). Diese Versuche resultierten in der Insertion von eingebrachten Genen an zufälligen Stellen im Genom – allerdings mit sehr niedriger Effizienz (Fernández et al., 2017; Petersen, 2017). Vererbare gentechnische Veränderungen bei Tieren durchzuführen, erwies sich als deutlich schwieriger als bei Pflanzen. Bei Zuchttieren stehen – anders als bei Pflanzen – keine pluripotenten Zelllinien beziehungsweise keine embryonalen Stammzellen für die Durchführung der gentechnischen Veränderung zur Verfügung, aus denen dann in Routinevorgängen ganze Organismen regeneriert werden können (Petersen, 2017).¹⁰³ Bei Tieren muss die Veränderung in der Keimbahn erfolgen. Es gibt aber noch keine etablierten Keimbahnzelllinien von Tierarten, die für die Tierzucht relevant sind.

Ein weiterer wichtiger Entwicklungsschritt brachte das Klonen von Nutztieren via SCNT (somatic cell nuclear transfer), um genetisch identische Individuen zu erzeugen. Dabei werden etablierte Zelllinien aus Körperzellen herangezogen. Der Zellkern einer solchen Zelle wird entnommen und in eine zuvor entkernte Eizelle eingebracht, die dann *in vitro* befruchtet wird. Praktische Anwendung findet die Methode z. B. beim Embryonensplitting, wo durch Teilung der Embryonen im frühen Mehrzellstadium und anschliessende Implantation in mehrere Muttertiere eine künstliche Zwillings- bzw. Mehrlingsbildung herbeigeführt wird. Klonen führt zu keiner gentechnischen Veränderung und fällt solcherart nicht unter das EU-Gentechnikgesetz (EU-Verordnung 2015).

¹⁰¹ SNPs sind die Variationen von einzelnen Nukleotiden an einer bestimmten Stelle des Genoms und sind Indikatoren für die genetische Variabilität eines DNA-Abschnitts innerhalb einer Population. SNPs können Auswirkungen auf die Transkription, aber auch auf das Protein selber haben.

¹⁰² Das 1000 Bulls Genome Project läuft seit 2012 und hat mittlerweile die Genome von 2700 weltweit ausgewählten Rindern mit dem Ziel sequenziert, diese Informationen in einer Datenbank zur Verfügung zu stellen. Dabei soll die genetische Vielfalt verschiedener Rassen ebenfalls abgedeckt werden, um die Effizienz und Zielorientierung in der Züchtung zu unterstützen (Hayes & Daetwyler, 2019).

¹⁰³ Anders bei Pflanzen, bei denen jede Zelle die Fähigkeit zur Pluripotenz in sich trägt; also – vereinfacht dargestellt – aus jeder Pflanzenzelle eine ganze Pflanze herangezogen werden kann.

Embryonensplitting wird vor allem in der Rinderzucht eingesetzt, um genetisch identische Individuen von hochwertigen Zuchttieren zu erzielen (Fleming, Abdalla, Maltecca & Baes, 2018), ohne dass genetische Rekombinationen stattfinden würden, wie das bei natürlicher Vermehrung der Fall wäre. Das vervielfältigt die Einsatzmöglichkeiten von Zuchtmaterial hochwertiger Zuchttiere, trägt aber nicht automatisch zu einer genetischen Verbesserung der Nachkommen bei (Simianer, 2016). Wichtiges Effizienzkriterium ist hierbei die Trächtigkeitsrate, denn nicht jede Implantation resultiert in einer Trächtigkeit (Fleming et al., 2018).

Das Klonen gab auch der Forschung zu GV-Tieren Auftrieb, da damit die genetische Veränderung an etablierten somatischen Zelllinien erfolgen konnte. Mit den Methoden der klassischen Gentechnik und SCNT waren somit in begrenztem Umfang Knock-out bzw. Knock-in von Genen möglich. Das Verfahren war und ist allerdings nach wie vor sehr ineffizient, kostenaufwendig und technisch herausfordernd (Petersen, 2017).¹⁰⁴

Viele Entwicklungsarbeiten zielen auf eine biomedizinische Anwendung transgener Tiere ab (Labortiere und Tiere zur Herstellung von pharmazeutisch relevanten Substanzen – Biopharming). Die Entwicklung von gentechnisch veränderten Nutztierassen für den landwirtschaftlichen Kontext wurde in geringerem Masse vorangetrieben, auch aufgrund der Erwartung geringer sozialer Akzeptanz (Tan, Proudfoot, Lillico & Whitelaw, 2016). Die ersten zugelassenen Nutztiere waren daher Ziegen, Schafe und Rinder, die in geschlossenen Anlagen gehalten und aus deren Milch pharmazeutische Wirkstoffe gewonnen werden konnten. Kues & Niemann (2018) geben eine Übersicht über die bisher zugelassenen Produkte und in fortgeschrittenen Stadien befindliche Entwicklungsvorhaben. Anders im Bereich der Lebensmittelproduktion: Mit Ausnahme eines GV-Lachses in den USA und in Kanada ist bislang keine Zulassung eines GV-Tieres als Lebensmittel bekannt.

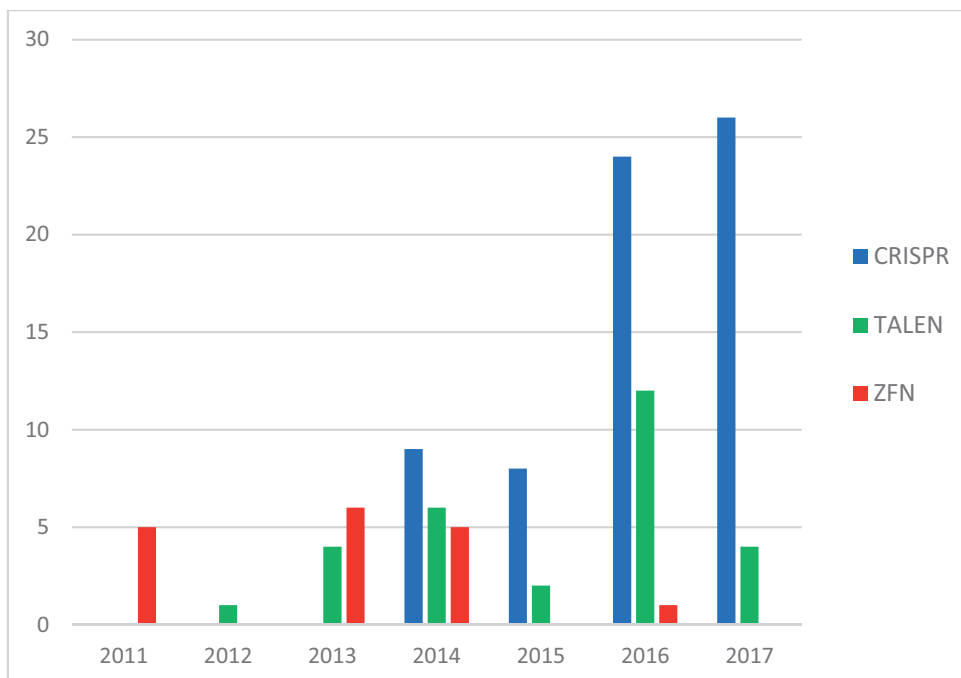
In den Genome Editing-Verfahren sehen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Züchterinnen und Züchter die Möglichkeit, manche Herausforderungen konventioneller Züchtung und der klassischen Gentechnik zu überwinden (Ruan, Xu, Chen-Tsai & Li, 2017). Das erste Genome Editing-Verfahren, das bei Tieren zum Einsatz kam, nutzte Meganukleasen, deren Design sich aber als sehr aufwendig herausstellte. Aktuell werden zumeist ZFN, TALEN und CRISPR verwendet, deren Funktionsweise bereits an anderer Stelle beschrieben wurde (Fernández et al., 2017; Petersen, 2017; Ruan et al., 2017; Tan et al., 2016); siehe dazu auch Kapitel 2 in diesem Bericht. Am meisten versprechen sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in diesem Feld von CRISPR (Petersen, 2017).

¹⁰⁴ Siehe dazu auch die Ausführungen von Lang und Griessler in diesem Band, Kapitel 3, Abschnitt 3.4.1 zur Herstellung genetisch veränderter Schweine für die Xenotransplantation mittels Genome Editings.

7.2. Anwendungen und Chancen

Ähnlich wie bei der Pflanzenzucht ist auch in der Tierzucht eine stark zunehmende Nutzung von Genome Editing-Methoden in der Forschung zu beobachten (siehe Abb. 13), allerdings weniger deutlich ausgeprägt (siehe zum Vergleich Abb. 7 auf Seite 186).

Abb. 13: Studien zu Genome Editing-Verfahren bei Nutztieren (Anzahl der publizierten Studien je Kalenderjahr)



Quelle: Kues und Niemann (2018), verändert.

Eine Nutzung von Genome Editing-Methoden in der Tierzucht wird aktuell in den USA für wahrscheinlich gehalten (Ruan et al., 2017), während man in der EU hier deutlich zurückhaltender reagiert.

Im Folgenden werden Genome Editing-Anwendungen im Bereich der Milch- und Fleischproduktion, im Bereich der Aquakultur und zur Herstellung biopharmazeutischer Produkte beschrieben. Eine Übersicht von aktuellen Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten in diesem Bereich gibt Tab. 8. Für eine weitere Übersicht, die auch konzeptionelle Überlegungen einschließt, sei hier auf Tabelle 3 in Georges et al. (2019) verwiesen.

Tab. 8: Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zu Genome Editing-Tieren

Verändertes Gen	GE-Methode	Tierart	Züchtungsziel	Literaturreferenz
Milch- und Fleischproduktion				
Tierwohl				
Polled locus	TALEN	Rind	Hornlosigkeit	(Carlson et al., 2016) ^(a)
UCP1	CRISPR/Cas9	Schwein	Kältetoleranz	(Zheng et al., 2017)
KISS1R	TALEN	Schwein	Vermeidung von Kastration und bore taint ¹⁰⁵ (Ebergeruch bzw. -geschmack des Fleisches)	(Sonstegard, Carlson, Lancto & Fahrenkrug, 2016) ^(a)
Krankheitsresistenz				
NRAMP1	Cas9nicase	Rind	Tuberkulose-Resistenz	(Gao et al., 2017)
SP110	TALEN	Rind	Tuberkulose-Resistenz	(H. Wu et al., 2015)
CD163	CRISPR/Cas9	Schwein	PSSR-Resistenz	(Burkard et al., 2017) ^(b)
RELA	ZFN	Schwein	Afrikanische Schweinepestresistenz	(Lillico et al., 2016) ^(c)
Alv receptor genes	CRISPR	Geflügel	Aviäres Leukosevirus-Resistenz	(Koslová et al., 2018) ^(d)
Ertrag				
GDF8/MSTN	ZFN	Rind	Erhöhte Muskelmasse	(J. Luo et al., 2014)
GDF8/MSTN	TALEN	Rind	Erhöhte Muskelmasse	(Proudfoot et al., 2015) ^(e)
SLICK Trait	TALEN	Rind	Hitzeresistenz	(McKoy, 2018)
GDF8/MSTN	TALEN	Schaf	Erhöhte Muskelmasse	(Proudfoot et al., 2015) ^(e)
MSTN	TALEN	Schwein	Erhöhte Muskelmasse	(J.-D. Kang et al., 2017) ^(f)
MSTN	CRISPR/Cas9	Schaf	Erhöhte Muskelmasse	(Han et al., 2014)
GDF8	CRISPR/Cas9	Ziege	Erhöhte Muskelmasse	(Ni et al., 2014)
GDF9	CRISPR/Cas9	Ziege	Wurfgrösse	(Y. Niu et al., 2018)
Produktqualität				
fBlg	ZFN	Rind	Verminderung von Allergenen (Beta Lactoglobulin) in der Milch	(S. Yu et al., 2011) ^(g)

¹⁰⁵ Die Kastration wird durchgeführt, um einerseits aggressives Verhalten zu reduzieren und andererseits den starken Ebergeruch und -geschmack der tierischen Lebensmittel zu vermeiden.

Verändertes Gen	GE-Methode	Tierart	Züchtungsziel	Literaturreferenz
Blg	TALEN	Ziege	Verminderung von Allergenen (Beta-Lactoglobulin) in der Milch	(Cui et al., 2015)
OVA, OVM	CRISPR	Geflügel	Verminderung von Allergenen (Ovalmubin) in Eiern	(Oishi, Yoshii, Miyahara, Kagami & Tagami, 2016)
FGF5	CRISPR/Cas9	Schaf	Wolleigenschaft	(W.-R. Li et al., 2017)
UCP1	CRISPR/Cas9	Schwein	Reduzierter Fettgehalt	(Zheng et al., 2017)
Aquakultur				
Tierschutz				
AF112192	ZFN	Kanalwels	Sterilität	(Qin et al., 2016)
Krankheitsresistenz				
TICAM 1	CRISPR	Katzenwels	Erforschung der enterischen Septikämie Entwicklung/Resistenz	(Elaswad et al., 2018)
Ertrag				
mstnb	CRISPR/Cas9	Karpfen	Erhöhte Muskelmasse	(Khalil et al., 2017)
n/a	n/a	Barsch	Erhöhter Ertrag	(Intrexon, 2019) ^(h)
Reproduktion¹⁰⁶				
dnd	CRISPR/Cas9	Lachs	Sterilität	(Wargelius et al., 2016)
Biopharming				
Insulin-Gen	TALEN CRISPR/Cas9	Schwein	Produktion von Humaninsulin in der Milch	(Y. Yang et al., 2016)
Gen für Rinderserum-albumin	TALEN	Rind	Produktion von menschlichem Serumalbumin	(Moghaddassi, Eyestone & Bishop, 2014)

Quellen: (Elaswad & Dunham, 2017; Georges et al., 2019; Kues & Niemann, 2018; Petersen, 2017; Qin et al., 2016; Tait-Burkard et al., 2018).

^(a) Unter Beteiligung von Recombinetics Inc, St. Paul, Minnesota, USA.

^(b) Unter Beteiligung von Genus plc, DeForest, Wisconsin, USA.

^(c) Unter Beteiligung von Sangamo BioSciences, Point Richmond Tech Center, Richmond, California, USA und Genus plc, DeForest, Wisconsin, USA.

^(d) Unter Beteiligung von Biopharm, Jílové u Prahy, Tschechische Republik.

^(e) Unter Beteiligung von Recombinetics Inc, St. Paul, Minnesota, USA und Genus plc, DeForest, Wisconsin, USA.

^(f) Unter Beteiligung von ToolGen, Inc., Seoul, Südkorea.

^(g) Unter Beteiligung von Beijing GenProtein Biotechnology Co., Ltd., Peking, China.

^(h) Entwicklung der Intrexon Corp., Germantown, USA.

¹⁰⁶ In der Aquakultur werden sterile Fische gehalten, um das Risiko einer Vermehrung mit Wildformen im Fall eines unbeabsichtigten Freisetzens aus der Anlage zu minimieren (Qin u. a., 2016).

7.2.1 Milch- und Fleischproduktion

Perspektiven für Genome Editing-Anwendungen werden von Proponentinnen und Proponenten dieser Technologie in folgenden Bereichen gesehen: Steigerung der Produktqualität (beispielsweise durch Reduktion von Allergenen in Milch oder Eiern) und Ertragssteigerung – unter anderem auch durch Krankheitsresistenzen. Ein bekanntes Beispiel für Letzteres ist die mittels CRISPR entwickelte Resistenz gegen PSSR (porcine reproductive and respiratory syndrome) bei Schweinen (siehe Infobox 27).

Infobox 27: Krankheitsresistente Schweine

PSSR gilt als die ökonomisch relevanteste Krankheit bei Schweinen (Yan-fang Wang, Huang & Zhao, 2017). Sie tritt weltweit auf und wird von Viren verursacht. Eine Infektion führt unter anderem zu Fieber, Atemschwierigkeiten, bei trächtigen Tieren zu unterentwickelten Ferkeln (Y. Li et al., 2007) und kann tödlich enden. Impfstoffe wurden zwar entwickelt, erwiesen sich jedoch aufgrund der hohen genetischen Variabilität des Virus als wenig erfolgreich (Yan-fang Wang et al., 2017).

2016 konnte mittels CRISPR/Cas9 ein für die PSSR-Infektion relevantes Gen (CD163) ausgeschaltet werden (Whitworth et al., 2016). Der erfolgreiche Knock-out dieses Gens führte bei Infektion mit dem Virus zu keinem Ausbruch der Krankheit. Vor einem Einsatz solcher Tiere in der Landwirtschaft wird aber Forschungsbedarf gesehen (u. a. zu CD163 und der genetischen Vielfalt der Viren) (Whitworth et al., 2016).

Ein Beispiel für die Steigerung des Ertrags ist die Erhöhung der Muskelmasse und sie wurde bisher bei Schweinen, Schafen, Ziegen und Rindern erreicht (siehe Infobox 28). Ein Beispiel für die Veränderung der Produktqualität sind allergenfreie tierische Produkte. Letztere versprechen einen direkten Nutzen für bestimmte Konsumentinnen- und Konsumentengruppen.

Infobox 28: Steigerung der Muskelmasse

In den Rinderrassen Weissblaue Belgier und Piemontester sowie bei Texel-Schafen wurde durch natürliche Mutation das Gen für Myostatin ausgeschaltet, einem negativen Regulator des Wachstumshormons (Niemann & Petersen, 2016; Petersen, 2017).

Gesundheitliche Probleme, die sich bei den Rinderrassen mit natürlichem Knock-out gezeigt haben, sind, dass Kälber häufig nur über Kaiserschnitt geboren werden können, Atmungsprobleme infolge der verlängerten Zunge oder Probleme mit den Beinen aufgrund des höheren Gewichts haben (Bartsch et al., 2018; Niemann & Petersen, 2016). Diese Probleme werden auf (eine andere) spezifische Mutation(en) zurückgeführt. Die Forschung versucht nun, ein verstärktes Muskelwachstum bei gleichzeitigem Minimieren oder Eliminieren dieser die Gesundheit beeinträchtigenden Nebeneffekte zu erreichen (COGEM, 2018). Genome Editing ermöglicht dabei ein rasches Umsetzen und Ausprobieren unterschiedlicher genetischer Änderungen.

Ein Knock-out des Myostatingens durch Genome Editing ist mittlerweile bei Rindern, Schweinen, Schafen und Ziegen erfolgreich durchgeführt worden (Bartsch et al., 2018; siehe auch Übersichtstabelle). Manche der genomeditierten Tiere, bei denen beide Kopien des Myostatingens modifiziert worden waren, zeigten mitunter extremes Muskelwachstum. Bei manchen konnten auch die beschriebenen gesundheitlichen Probleme reproduziert werden. Tiere mit nur einem modifizierten Gen zeigten hingegen nur moderat gesteigertes Muskelwachstum ohne die beschriebenen gesundheitlichen Beeinträchtigungen (Tait-Burkard et al., 2018). Aktuell ist es jedenfalls zu früh, um den Beitrag von Genome Editing im Zusammenhang mit dem Zuchtungsziel der Steigerung der Fleischproduktion einschätzen zu können.

Dieses Beispiel zeigt, dass Nebeneffekte unabhängig von der Züchtungstechnik auftreten können. Aus ethischer Perspektive wäre hier die jeweilige Züchtungstechnik vermutlich weniger relevant. Viel eher würden die Zuchtungsziele und mögliche Grenzen der Anpassung von Nutztieren an die Zwecke der industriellen landwirtschaftlichen Produktion zur Debatte stehen. Darüber hinaus werden auch Möglichkeiten zur Verbesserung des Tierwohls gesehen. So wird mittels Genome Editing der sonst schmerzhaften gängigen Praxis der physischen Enthornung bei Kühen eine gentechnische und schmerzfreie Lösung gegenübergestellt (siehe Infobox 23).

Infobox 29: Hornlose Rinder

Die Haltung von Rindern zur Milchproduktion in Laufställen geht meist mit einer Enthornung einher, um die Verletzungsgefahr für Rinder und Landwirtinnen und Landwirte zu reduzieren (Carlson et al., 2016; Sonstegard et al., 2016). Die Enthornung ist auch deswegen mit Schmerzen für das Tier verbunden, weil sie oft ohne Anästhetika durchgeführt wird. Sie ist unter dem Aspekt des Tierwohls umstritten (S. Eriksson, Jonas, Rydhmer & Röcklinsberg, 2018).

Zur Fleischproduktion werden Rassen gehalten (z. B. Angus), die durch eine Mutation hornlos sind. Allerdings weisen diese Rassen eine geringere Milchproduktion auf, weshalb Enthornung von Milchkuhrassen bevorzugt wird. Da Hornlosigkeit dominant vererbt wird, wäre es grundsätzlich möglich, die Milchleistungen von hornlosen Rassen durch Kreuzungsprozesse wieder zu erhöhen. Dies würde aber über mehrere Generationen dauern und einen sehr hohen Zeitaufwand erfordern.

2016 gelang es, die genetische Variabilität im sogenannten POLLED Locus als genetische Ursache für die Hornlosigkeit zu identifizieren (Medugorac et al., 2012). Mittels TALEN und SCNT konnte die US-Firma Recombinetics die POLLED Allele in Holstein-Rindern so modifizieren, dass die Nachkommen dieser Milchrasse hornlos waren (Carlson et al., 2016). Hier wurde also eine natürlich vorkommende Mutation durch Genome Editing «nachgebaut». Die Zucht hornloser Rinder für die Milchproduktion wäre so innerhalb einer Generation möglich, was Zeit und Kosten verringern und Tierleid vermeiden würde. Um den regulatorischen Aufwand für Lebensmittel aus transgenen Tieren zu vermeiden, ersuchte Recombinetics die zuständige US-Behörde, die Food and Drug Administration (FDA), ihre hornlosen Rinder als «generally recognized as safe» einzustufen. Während die FDA diesem Ersuchen nicht gefolgt ist, scheint Brasilien einem vereinfachten Marktzulassungsverfahren gegenüber positiver gegenüber zu stehen (Maxmen, 2017). Recombinetics konzentriert sich daher auf Märkte ausserhalb der USA; neben Brasilien sind auch Argentinien und Kanada von Interesse. 2018 haben Recombinetics und das kanadische Unternehmen Semex ein gemeinsames Programm zur Verbreitung von hornlosen Rindern gestartet (Recombinetics, 2019).

Kritikerinnen und Kritiker der Enthornung wenden ein, dass nicht die Hörner, sondern die Ställe das eigentliche Problem sind. Das Verletzungsrisiko könne durch entsprechendes Stallmanagement (d. h. mehr Platz) verringert werden (C. Schneider, 2011). Darüber hinaus wenden sie ein, dass die Funktion der Hörner noch nicht ausreichend bekannt sei (etwa hinsichtlich sozialer Funktionen) und Nebeneffekte noch zu untersuchen wären, u. a. eine Korrelation zwischen Enthornung und verringertem Augenabstand (Spengler Neff, Hurni & Streiff, 2016)

In der Schweiz ist es Landwirtinnen und Landwirten überlassen, ob sie ihre Rinder enthornen. Das Thema Enthornung war jedoch bereits unabhängig von Genome Editing auf der politischen Agenda. Ende November 2018 wurde in der Schweiz über die Hornkuh-Initiative abgestimmt, die eine Förderung für Betriebe gefordert hatte, die auf Enthornung verzichteten. Diese Initiative wurde jedoch abgelehnt.

7.2.2 Aquakultur

Im Bereich Aquakultur wird Genome Editing sowohl in der Grundlagenforschung (Schwerpunkt Reproduktionsbereich) als auch in der angewandten Forschung eingesetzt (B. Zhu & Ge, 2018). Hoffnungen werden hier ebenfalls mit der Entwicklung von Krankheitsresistenzen verbunden. Allerdings ist die Forschung zu Fischkrankheiten, Infektionsmechanismen und deren Genetik, verglichen mit anderen Nutztieren, noch wenig vorangeschritten (Elaswad & Dunham, 2017). Das liegt unter anderem daran, dass bislang nicht so viele wirtschaftlich relevante Fischarten vollständig sequenziert wurden (B. Zhu & Ge, 2018).

Seit den 1990er-Jahren wird bereits an transgenen Fischlinien gearbeitet. Entlang von bereits in konventioneller Züchtung wichtigen Zielen, wie Krankheitsresistenzen, Kälteresistenz und Verbesserung von Produktmerkmalen (Elaswad & Dunham, 2017), wird auch an der Entwicklung von Krankheitsmodellen für die medizinische Forschung und an der Produktion von pharmazeutisch wertvollen Proteinen durch Fische geforscht.

Ein schnell wachsender transgener Lachs der Firma AquaBounty ist bislang das einzige transgene Tier, das in manchen Ländern zur Vermarktung als Lebensmittel zugelassen wurde (Ledford, 2015b). Dieser Lachs enthält zwei Gene aus anderen Fischarten, die ein schnelleres Wachstum und die Anpassung an kalte Meeresregionen ermöglichen. Durch die annähernd doppelte Wachstumsgeschwindigkeit, verglichen mit anderen Lachsstämmen aus konventioneller Züchtung, erlangt dieser Lachs deutlich früher das Vermarktungsstadium. Nach zwei Monaten stoppte der US-Kongress den Verkauf in den USA und verlangte von der FDA eine Kennzeichnungsregelung (Maxmen, 2017). 2017 erfolgte die Marktzulassung als Lebensmittel in Kanada. Aktuell wird der Lachs in überdachten Behältern in Panama produziert. 2018 wurden nach Herstellerangaben zumindest 4,5 Tonnen in Kanada vermarktet (Drapack, 2018). Im selben Jahr wurde von der FDA eine Anlage in den USA für eine Produktion von 1200 Tonnen jährlich genehmigt (U.S. Food & Drug Administration FDA, 2018). Insgesamt hat der Zulassungsprozess in den USA 25 Jahre gedauert (Drapack, 2018; Waltz, 2017a).

AquaBounty arbeitet aktuell auch an einem mit Genome Editing veränderten Tilapia (Buntbarsch) zusammen mit Intrexon (Intrexon, 2019) – siehe Infobox 30.

Infobox 30: Genome Editing an Tilapia

Die Firmen Intrexon und AquaBounty entwickeln aktuell einen mit Genome Editing veränderten Tilapia mit höherer Filetausbeute und schnellerem Wachstum verglichen mit Stämmen aus konventioneller Züchtung. Die ungeklärte Frage der Kennzeichnung beim transgenen Lachs hat die Entwickler allerdings veranlasst, andere Märkte als ursprünglich angedacht anzuvisieren (Maxmen, 2017). Es scheint, als ob die argentinische Gentechnikkommission CONBIA diesen Fisch nicht als GVO einstufen würde (The Fish Site, 2019). Dieser Tilapia-Stamm könnte somit das erste mit Genome Editing modifizierte Tier sein, das für Lebensmittelzwecke und ohne spezifische Kennzeichnung zugelassen werden würde.

Tilapia zählt neben Lachs und Thunfisch zu den am meisten konsumierten Fischen und wird weltweit exportiert (Intrexon, 2018).

7.2.3 Biopharming: Herstellung biopharmazeutischer Produkte

Komplexe Wirkstoffe für die Humanmedizin werden zumeist mit Säugetierzellkulturen hergestellt. Seit einiger Zeit werden auch Tiere genetisch so verändert, dass sie das Zielprotein in der Milch oder in Eiern anreichern. Vorteile dieser Verfahren sind kostengünstigere und flexiblere Produktion und eine Verkürzung der Zeitspanne zwischen Entwicklung und Produktion.

Kues und Niemann (2018) listen in ihrer Übersicht drei in der EU zugelassene Wirkstoffe aus Ziegenmilch, Kaninchenmilch und Hühnereiern auf. Zahlreiche weitere Produkte befinden sich in unterschiedlichen Stadien der klinischen Prüfung, zumindest zwei Produkte haben bereits ein fortgeschrittenes Stadium erreicht (Kues & Niemann, 2018) – siehe auch Tab. 8.

Durch Genome Editing erhofft man sich wesentliche Impulse bei diesen Entwicklungen. Mit Methoden der klassischen Gentechnik ist nur eine zufällige Insertion des eingebrachten Gens in tierische Genome möglich. Im Genome Editing wird nun die Möglichkeit gesehen, Gene gezielt zu inserieren und auch weitere genetische Veränderungen durchzuführen, um rekombinanten Proteine effizienter im Blut, Urin, Samen, Speichel, Ei oder in der Milch der Tiere anzureichern (Bertolini et al., 2016).

7.3. Risiken und Herausforderungen

Unbeabsichtigte Effekte werden sehr ähnlich diskutiert wie bei Genome Editing-Pflanzen, die meiste Aufmerksamkeit erhalten mögliche Off-Target-Effekte (Ishii, 2017a; Petersen, 2017; Ruan et al., 2017) – siehe dazu die Ausführungen im Kapitel zur Pflanzenzucht (insbesondere Abschnitt 6.3.2).

Über das tatsächliche Auftreten von Off-Target-Effekten lässt sich bislang nur wenig aussagen. Selbst wenn solche Effekte untersucht werden, lassen sich Änderungen von einigen wenigen Nukleotiden schwer von natürlichen Mutationen unterscheiden. Darüber hinaus scheint es noch keinen Konsens über einheitliche Standards zur Untersuchung von Off-Target Effekten zu geben (siehe dazu Kapitel 2, Abschnitt 2.5).

Darüber hinaus verdienen andere Kategorien von Nebeneffekten der genetischen Veränderung Beachtung. Bei Schweinen mit erhöhter Muskelmasse wird beispielsweise über Probleme bei der Geburt und über vermehrte gesundheitliche Probleme berichtet (Cyranoski, 2015).

Ein weiterer Diskussionspunkt ist der Mosaizismus, bei dem in den Nachkommen von Genome Editing- bzw. GV-Tieren Wildtypzellen und veränderte Zellen koexistieren und die Ausprägung der Veränderung beeinflussen können. Hier geht man zwar davon aus, dass dies mit voranschreitender Methodenentwicklung behoben werden kann (Ishii, 2017a), die derzeitigen Auswirkungen sind jedoch fallweise unterschiedlich und mitunter unklar (grundlegend dazu Lang et al., Kapitel 2, Abschnitt 2.5.5 in diesem Band).

Wenn keine artfremden Gene eingebracht werden und/oder ähnliche genetische Änderungen auch natürlich vorkommen, sehen manche Autorinnen und Autoren ein geringeres Risikopotenzial als bei GV-Tieren (Ruan et al., 2017). Umweltauswirkungen bei Genome Editing-Tieren für Landwirtschaft oder Biopharming werden weniger kritisch gesehen als bei Genome Editing-Pflanzen, da Kontrolle und Rückholbarkeit zumeist gegeben sind (Stallhaltung oder geschlossene Produktionsanlage vs. Feldanbau) (Ishii, 2017a). In Fällen mit geringfügigen genetischen Veränderungen durch Genome Editing liegt auch bei Genome Editing-Tieren eine Herausforderung in der Entwicklung eines geeigneten Monitoring- und Kontrollsystems – analog zur Diskussion in der Pflanzenzucht (Ruan et al., 2017).

Kritischer gesehen werden Umweltauswirkungen im Fall von Aquakulturen, wo in offenen Produktionsanlagen sehr viel einfacher durch Unfälle und Wetterphänomene Genome Editing-Tiere in das Ökosystem gelangen und sich mit Wildtieren kreuzen könnten (Moreau, 2014; Ruan et al., 2017; Smith, Asche, Guttormsen & Wiener, 2010).

Ein anderes Risiko könnte aus einem Erfolg der Genome Editing-Technologie in der Tierzucht resultieren: eine weitere Verengung der genetischen Vielfalt in der Züchtung, ähnlich wie bei früheren Innovationsschritten in der Züchtung (Fleming et al., 2018). Ähnlich wie bei Nutzpflanzen ist es in den letzten Jahrzehnten zu einer Reduktion der genetischen Vielfalt von Nutztieren gekommen. Ruan et al. (2017) berichten von einem dramatischen Rückgang der zur Züchtung herangezogenen Rassen vor allem im Schweine- und Geflügelbereich. Da im Zuge von Genome Editing artenübergreifender Gentransfer erreicht werden kann, könnte damit jedoch mitunter sogar eine Diversifizierung des Genpools erfolgen, wenn dies angestrebt wird.

7.4. Ethische Aspekte von Genome Editing in der Tierzucht

Die Ethik stellt die Frage nach Zumutbarkeit oder Vertretbarkeit von Genome Editing an Tieren in den Vordergrund, deren Beantwortung eine breite gesellschaftliche Auseinandersetzung und Debatte erfordert (S. Eriksson et al., 2018). Ethische Aspekte gelten für einige Autorinnen und Autoren sogar als zentral für die Akzeptanz von Genome Editing-Anwendung an Tieren – bedeutsamer als Sicherheitsfragen oder Kosten-Nutzen Analysen (Ishii, 2017a). Akzeptanz wird für Innovationen in der Tierzuchtindustrie jedenfalls als entscheidend angesehen (Simianer,

2016). Im Folgenden werden deshalb zwei wichtige ethische Aspekte erörtert: das Tierwohl und die Natürlichkeit bzw. Würde der Kreatur.

7.4.1 Tierwohl

Tierwohl bezieht sich sowohl auf die physische als auch auf die emotionale Ebene. Häufig wird es als frei sein von Schmerzen, Verletzungen und Krankheiten etc. beschrieben. Der Begriff Tierwohl («animal welfare») ist aber weder klar noch einheitlich definiert (COGEM, 2018; Schultz-Bergin, 2018). In der Bioethik wird Tierwohl in Zusammenhang mit dem Konzept des Telos (dem Zweck, dem Ziel) gebracht (COGEM, 2018; Ishii, 2017a). Dabei wird Telos von intrinsischen und extrinsischen Werten mit definiert. Intrinsische Werte gehen auf die Natur der Spezies zurück, dem jeweils individuellen Lebenszyklus, den eigenen Reproduktionsdrang und der Bedeutung beziehungsweise dem Platz, den ein Organismus im jeweiligen Ökosystem hält (COGEM, 2018). Darunter kann auch ein Eigenwert des Tieres verstanden werden (EKAH & EKTU 2001; Preuß, 2011). Ein extrinsischer Wert ist beispielsweise der Wert des Tieres für den Menschen. Dieser wird durch den Menschen definiert, also zum Beispiel durch die Nutzung eines Tieres als Nahrungsmittelquelle oder für medizinische Zwecke. Intrinsische und extrinsische Werte stehen oft im Konflikt. Die Feststellung einer ethischen Vertretbarkeit entsteht dann aus dem Abwägen beider Werte. Das Abwägen ist jedoch höchst situativ und von vielen Faktoren beeinflusst. Es berührt Fragen, die auch schon vor dem Aufkommen von Genome Editing gestellt wurden, mit den neuen Technologien aber nochmals in den Vordergrund rücken (siehe auch Bericht der COGEM zum Symposium zu «Gene Editing in Animals», das im Oktober 2017 stattfand: «The relationship between humans and animals is back on the agenda» (COGEM, 2017)).

Zum einen nimmt die komplexe Mensch-Tier-Beziehung, die auch kulturell und religiös geprägt ist, Einfluss darauf, wie Tiere Menschen gegenüber positioniert werden bzw. wie sich Menschen gegenüber Tieren positionieren. Wichtige Kriterien sind dabei die betroffene Tierart, die Art und der Zweck der genetischen Veränderung (COGEM, 2018).

Genome Editing wird durchaus Potenzial zugesprochen, das Wohl der Nutztiere im Vergleich zum Status quo zu verbessern (Shriver & McConnachie, 2018). Hornlose Rinder (siehe Infobox 29) werden häufig als Beispiel für die Verbesserung des Tierwohls genannt, da die schmerzvolle Enthornung entfällt. Ein anderes Beispiel sind Schweine, bei denen durch Genome Editing keine Kastration zur Vermeidung des Ebergeruchs mehr erforderlich sein würde (Sonstegard et al., 2016).

Doch werden Lösungen durch Genome Editing auch kritisch und als «quick-fix» gesehen (S. Eriksson et al., 2018), die andere effektive Problemlösungen in den Hintergrund treten lassen. Ein wichtiges Kriterium in diesem Zusammenhang ist, ob Alternativen zur Anwendung von Genome Editing zur Verfügung stehen. Kann beispielsweise die Verletzungsgefahr bei Rindern sowohl mit genetischer Hornlosigkeit, mit physischer Enthornung und mit einem veränderten Stallmanagement reduziert werden, spielt das für die Abwägung eine Rolle. Da es eine Alternative zur Enthornung gibt – ein verändertes Stallmanagement (C. Schneider, 2011) – erscheint das Tierwohlargument fragwürdig. Würde Genome Editing als Methode zur Verbesse-

rung der Tierhaltung anerkannt werden, wird damit gerechnet, dass Genome Editing vermehrt für diese Zwecke eingesetzt würde (Schultz-Bergin, 2018).

In der medizinischen Forschung werden Versuchstiere verwendet, um Krankheiten in ihrem Verlauf zu verstehen und um Behandlungsmethoden und Medikamente zu testen. Tierexperimente sind gesetzlich streng geregelt und unterliegen zudem verschiedener Prinzipien. Eines der Prinzipien, das für Laborversuche mit Tieren gilt, ist das 3R-Prinzip, das für replace, reduce, refine (Ersetzen, Vermindern und Verbessern) von Tierversuchen steht (Ishii, 2017a) und auch in der EU-Tierversuchsrichtlinie aufgenommen wurde. Wo möglich, sollen Tierversuche durch Alternativmethoden ersetzt werden, sollte die Anzahl der Tiere im Tierversuch so gering wie möglich gehalten werden und Tiere so artgerecht wie möglich gehalten werden. Die NASEM (National Academies of Science, Engineering and Medicine) hat 2015 einen Workshop zu den Implikationen der Anwendung von GE in Tieren abgehalten. Ob Genome Editing im Sinne des 3R-Prinzips ist, blieb dabei kontrovers (Ishii, 2017a).

In der Schweiz dürfen Tierversuche überhaupt nur unter bestimmten Bedingungen bewilligt werden (siehe dazu Gruber und Sommer in diesem Band, Kapitel 9 und insbesondere Abschnitt 9.1.7).

7.4.2 Natürlichkeit und Würde der Kreatur

Natürlichkeit ist ebenfalls ein unterschiedlich interpretierter und wertender Begriff, der oft in Diskussionen zu biotechnologischen Fragen verwendet wird. Dabei wird der Zustand, der als natürlicher beschrieben wird, implizit als erstrebenswerter oder besser verstanden (COGEM, 2018).

Die Zuschreibung von Natürlichkeit spielt beispielsweise eine wichtige Rolle in der Argumentation gegen eine Regulierung von bestimmten Genome Editing-Pflanzen durch das Gentechnikgesetz. SDN1-Pflanzen mit Punktmutationen werden als nicht von natürlichen Mutationen unterscheidbar angesehen, was als Argument hervorgebracht wird, warum solche Pflanzen anders geregelt sein sollten als klassische GV-Pflanzen. Ähnlich wird auch im Bericht des Bundesamts für Landwirtschaft (BLW) argumentiert. Natürlichkeit fungiert hier und in vielen anderen Gesetzen als ein Kriterium, mit dem der Regelungsumfang begrenzt wird (Schultz-Bergin, 2018).

Das Konzept der Würde der Kreatur wird oft mit Integrität in Verbindung gebracht und ist im Schweizer Bundesverfassungsgesetz verankert (EKAH & EKTIV 2001). Die gesetzliche Verankerung des Respekts der Integrität und der Würde der Kreatur resultiert in moralische Verpflichtungen gegenüber Tieren (S. Eriksson et al., 2018). Klärungsbedarf besteht, ob und welche Genome Editing-Anwendungen mit der Würde der Kreatur und deren Integrität zu vereinbaren sind.

Eine gemeinsame Stellungnahme der Eidgenössischen Ethikkommission für die Gentechnik im Ausserhumanbereich und der Eidgenössischen Kommission für Tierversuche sieht in einem Eingriff in den Phänotyp, das heisst, in das Erscheinungsbild, eine Beeinträchtigung der Würde

der Kreatur (EKAH & EKTU, 2001). COGEM sieht dies auch als Eingriff in die Integrität, differenziert dabei jedoch: Eine Veränderung der Milchezusammensetzung wird als weniger problematisch betrachtet als etwa eine Enthornung (COGEM, 2018; S. Eriksson et al., 2018).

Die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften und die Akademie der Naturwissenschaften Schweiz haben 2005 gemeinsam ethische Grundsätze für die Durchführung von Tierversuchen vorgeschlagen, in denen auch «die Ehrfurcht vor dem Leben» als Kriterium für Tierversuche aufgenommen wurde. In dem Dokument wird darauf hingewiesen, dass «bei genetisch veränderten Tieren [...] das Auftreten von Schäden, Leiden oder Schmerzen besonders sorgfältig abgeschätzt werden [muss]» (Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften SAMW & Akademie der Naturwissenschaften Schweiz SCNAT, 2005).

7.5. Schweizer Kontext

Die 2018 publizierte *Strategie Tierzucht 2030* des BLW sieht im Genome Editing ein grosses Potenzial für die Tierzucht im Allgemeinen und für die Konkurrenzfähigkeit der Schweizer Zuchtprogramme im Besonderen. Laut diesem Dokument findet aktuell in der Schweiz keine Genome Editing-Züchtungsforschung bei Nutztieren statt. Als zentraler Aspekt gegen einen Einsatz von Genome Editing in diesem Bereich wird das «technologiekritische Umfeld» in der Schweiz und in Europa und ebenso die Schweizer Rechtslage (siehe Kapitel 9) angesehen (Bundesamt für Landwirtschaft BLW, 2018).

Schweizer Züchtungsbetriebe und -programme, so der Bericht, sind eher klein dimensioniert und haben zudem nicht die technischen Voraussetzungen, das Knowhow und die finanziellen Ressourcen, um Genome Editing anzuwenden. Ausserdem wird eine merkliche Zurückhaltung geortet, molekulargenetische Methoden zu akzeptieren (Bundesamt für Landwirtschaft BLW, 2018). Das wurde in den Interviews mit Züchterinnen und Züchtern bzw. Züchtungsforschenden bestätigt. Auch unter Fischzüchterinnen und -züchtern ist das Thema umstritten (Interviews Tierzuchtorganisationen). Die Vertretungen und Plattformen von Schweizer Tierzuchtorganisationen haben allerdings noch keine offiziellen schriftlichen Stellungnahmen dazu abgegeben.

Im Unterschied dazu gibt es sehr wohl Stellungnahmen von europäischen Tierzuchtorganisationen und von deutschen Verbänden, die Umwelt- und gesellschaftliche Vorteile sowie positive Auswirkungen für Tierwohl und Tiergesundheit sehen und bei Nichtanwendung Wettbewerbsnachteile befürchten (DGfZ, 2016; EFFAB, 2018; FABRE, 2018; FBF, 2017). Demgegenüber sieht die Schweizer Allianz Gentechfrei gerade ein «hohes Wertschöpfungspotenzial und hohe Akzeptanz in der Wertschöpfungskette» für GVO-freie Produkte und einen Vorteil für eine GVO-freie Schweiz (SAG Schweizer Allianz Gentechfrei, o. J.). Hier wird gerade die Vermarktung von GVO-freien Produkten als Positionierungs- und Verkaufsargument identifiziert.

Was die Positionen anderer Schweizer Akteurinnen und Akteure in der Wertschöpfungskette betrifft, sei hier auf den Berichtsteil Pflanzenzucht verwiesen (siehe Kapitel 6, Abschnitt 6.4.2), da deren Positionen zu Genome Editing-Lebensmitteln auch für Lebensmittel aus Genome Editing-Tieren relevant sind.

Für einen Einsatz von Genome Editing in der Tierzucht wären aus Sicht des BLW mehr Ressourcen für Forschung und Entwicklung sowie für internationale Kooperationen erforderlich. Bäuerliche Züchterinnen und Züchter in der Schweiz werden als unter Druck von internationalen Zuchtunternehmen stehend gesehen. Als weitere ungünstige Faktoren werden genannt: der Verlust von genetischer Diversität innerhalb und zwischen Rassen, eine voraussichtlich sinkende Schweizer Produktion im Fall einer stärkeren Marktöffnung und die gesellschaftlichen Erwartungshaltungen, die von Entfremdung und Idealisierung der landwirtschaftlichen Produktion gekennzeichnet sind (Bundesamt für Landwirtschaft BLW, 2018).

7.5.1 Rechtlicher Kontext Schweiz

Das Schweizer Gentechnikgesetz (GTG) schränkt die Möglichkeiten zum Einsatz von konventioneller Gentechnik stark ein: GV-Tiere dürfen nur in geschlossenen Forschungs- oder Produktionssystemen für Forschung oder zum Beispiel für die Produktion von therapeutischen Wirkstoffen gehalten werden. GV-Tiere für die Produktion von tierischen Lebensmitteln sind verboten (Art. 9 GTG). Wer gentechnisch veränderte Tiere erzeugen, züchten, halten oder mit ihnen handeln will, benötigt zudem eine kantonale Bewilligung nach dem Tierschutzgesetz (Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV, 2018d).

Ob Genome Editing-Tiere in der Schweiz in landwirtschaftlichen Zusammenhängen eine Perspektive hätten, hängt daher auch davon ab, ob Genome Editing unter das GTG fällt.¹⁰⁷ Der BLW-Bericht greift eine Empfehlung einer Expertinnen- und Expertengruppe der Europäischen Kommission (High Level Group of Scientific Advisors, 2017) auf und schlägt eine Dreiteilung vor, in der Genome Editing-Tiere nicht notwendigerweise unter das GTG fallen (Bundesamt für Landwirtschaft BLW, 2018):

- «a) transgene Organismen, in die eine oder mehrere Gene einer anderen Spezies eingeführt wurden. Für solche Organismen erscheinen der juristische Begriff GVO und eine explizite Regulierung der Herstellung und Verbreitung sinnvoll.
- b) cisgene Organismen, bei denen entweder eine oder mehrere Gene aus der gleichen Spezies zusätzlich eingeführt oder bei denen eine ganze Gene durch eine homologe Sequenz aus der gleichen Spezies ausgetauscht wurde.
- c) Organismen, bei denen Punktmutationen eingeführt oder weniger als 20 Nukleotide gezielt verändert wurden (z. B. für die Inaktivierung eines Gens, Austausch einer oder weniger Aminosäuren in einem körpereigenen Protein oder die Veränderung einer regulatorischen DNA-Sequenz, die dann zu quantitativen Unterschieden in der Expressionshöhe eines oder mehrerer Gene führen).»

Variante «c» würde nach diesem Vorschlag jedenfalls nicht unter das GTG fallen.

Eine gegensätzliche Positionen vertritt beispielsweise die Schweizer Allianz Gentechfrei (SAG Schweizer Allianz Gentechfrei, 2016, SAG o. J.), die Genome Editing generell dem GTG unterstellen möchte. Bis Klarheit über zusätzlichen Regulierungsbedarf hergestellt ist, verlangt die

¹⁰⁷ Eine analoge Sichtweise wurde für die Schweizer Pferdezucht geäußert (Rieder, 2016).

SAG zudem ein «Moratorium für die versuchsweise und die kommerzielle Verwendung aller Tiere, welche mit neuen gentechnischen Verfahren hergestellt wurden» (SAG Schweizer Allianz Gentechfrei, o. J.). Risikomodelle und schrittweise Verfahren sollen angewandt werden; bei einer Beurteilung sollen nicht nur die Endprodukte, sondern auch dazu führende Prozesse berücksichtigt werden.

7.6. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Tierzucht ist eine etablierte Praxis für Nutztiere, Haustiere, Sporttiere und Versuchstiere. Diese Sphären wären unterschiedlich zu betrachten, das vorliegende Kapitel beschränkt sich auf die Züchtung von Nutztieren, für Zwecke der Lebensmittelproduktion oder für die Produktion von pharmazeutisch relevanten Substanzen (Biopharming), also Rinder, Schweine, Ziegen, Schafe, Kaninchen, Geflügel und Fische. Diese sind aus der Gentechnikdebatte als besonders sensible Anwendungsfelder bekannt.

Für landwirtschaftliche Nutzung und Aquakultur hat sich die Züchtung bislang auf Kreuzungen beschränkt, wobei vor allem Robustheit, Resilienz, Ertrag (Milch, Fleisch) und Produktqualität im Vordergrund stehen. Die wichtigsten Herausforderungen in der Züchtung – vor allem bei Rindern, Schweinen, Ziegen und Schafen – sind die langen Generationszeiten und die Vielzahl der erforderlichen Versuche, Wunschmerkmale in einer Population zu verankern. Konventionelle Züchtung ist somit zeit- und ressourcenaufwendiger, allerdings bei allen Akteurinnen und Akteuren etabliert und von Konsumentinnen und Konsumenten weitestgehend akzeptiert.

Die Tierzucht hat sich im Lauf der letzten Jahrzehnte durch Berücksichtigung genetischer Informationen und zellbiologischer Techniken verändert: Zuchtwertschätzung auf Basis genetischer Merkmale, In-vitro-Fertilisation und Erzeugung künstlicher Mehrlinge durch Embryonensplitting haben Einzug gehalten.

Die klassische Gentechnik ermöglichte es, Gene von ausserhalb des Genpools kreuzbarer Rassen einzubringen und damit völlig neue Wege zu beschreiten, z. B. in der Produktion von menschlichen Proteinen in der Milch, die als pharmazeutische Wirkstoffe in der Medizin dienen (Biopharming). Kommerzielle Anwendungen der Gentechnik sind bislang hauptsächlich in diesen Bereichen zu beobachten. In der EU sind bis dato drei Produkte aus Ziegen, Kaninchen und Hühnern für Biopharming zugelassen – zahlreiche weitere Produkte befinden sich in unterschiedlichen Stadien der Entwicklung. Eine Zulassung als Lebensmittel erhielt bislang nur ein schnell wachsender Lachs in den USA und Kanada.

Genome Editing hat sich in der Züchtungsforschung rasch etabliert – ähnlich wie im Pflanzenzüchtungsbereich mit CRISPR als der dominanten Methode. Als wichtigste Vorteile werden die einfacheren und zeitsparenden Prozesse, die ortsgesteuerte Integration von Genen und die vergleichsweise Einfachheit von mehrfachen Änderungen gesehen. Die Forschung und Entwicklung folgt dabei bisherigen Zielen der konventionellen Züchtung und der klassischen Gentechnik. Beispiele für entsprechende Aktivitäten sind Resistenz gegen PSSR (porcine reproductive and respiratory syndrome) bei Schweinen; erhöhte Muskelmasse bei Rindern, Schweinen,

Schafen und Ziegen; Hornlosigkeit bei Rindern, Ausschaltung von Milchallergenen und Produktion von Humaninsulin in der Milch von Schweinen.

Ähnlich wie bei der Pflanzenzüchtung werden in der Tierzucht auch Ausmass und Art von unbeabsichtigten Nebeneffekten der genetischen Veränderung (Off-Target, On-Target etc.) als ein zentraler Aspekt bei der Abschätzung von allfälligen Risiken diskutiert und ähnlich wie dort gibt es noch wenige Untersuchungen solcher Effekte.

Umweltauswirkungen werden bei Rindern, Schweinen, Schafen, Ziegen und Geflügel als weniger kritisch gesehen, da eine Rückholbarkeit bei Haltung für landwirtschaftliche Zwecke sehr viel eher gegeben ist als bei Pflanzen. Im Fall von Biopharming werden überhaupt geschlossene Anlagen betrieben. Sehr viel weniger Kontrolle ist im Fall von Aquakultur gegeben, wo aus offenen Produktionsanlagen Genome Editing-Tiere im Zuge von Unfällen und Überschwemmungen in das Ökosystem gelangen und sich mit Wildtieren kreuzen könnten.

Anders als in der Pflanzenzüchtung spielen in der Tierzucht neben den Risiken ethische Aspekte eine wichtige Rolle und werden als Schlüsselfaktor für die Beurteilung und Akzeptanz genetisch veränderter Nutztiere durch Stakeholder und vor allem Konsumentinnen und Konsumenten angesehen. Wichtige Aspekte in der Diskussion sind hierbei Tierwohl, Natürlichkeit und die Würde der Kreatur. Tierwohl meint zumeist das Freisein von Schmerzen, Verletzungen und Krankheiten. Genome Editing wird zwar das Potenzial zugesprochen, Tierwohl zu verbessern, das zumeist vorgebrachte Beispiel, hornlose Kühe, scheint allerdings fragwürdig, weil es durch Änderung der Haltungsbedingungen möglich wäre, eine Enthornung ganz zu vermeiden. Die Würde der Kreatur spielt in der Schweiz eine grosse Rolle, weil sie im Bundesverfassungsgesetz verankert ist. Eine phänotypische Änderung, wie eben die Hornlosigkeit, könnte als unzulässiger Eingriff in die Integrität und Würde des Tieres interpretiert werden.

Werden alle Genome Editing-Varianten in der Schweiz als GVO im Sinne des Schweizer Gentechnikgesetzes (GTG) interpretiert, ist die Anwendung in der Tierzucht auch darüber sehr eingeschränkt: GV-Tiere zur Produktion von Lebensmitteln sind explizit verboten, Anwendungen wären auf geschlossene Forschungs- und Produktionsanlagen beschränkt, z. B. als Versuchstiere und für Biopharming. Dazu kommt, dass die Schweizer Tierzucht und Tierzuchtprogramme in der Regel klein dimensioniert sind und es insgesamt wenige Forschungsaktivitäten in der Schweiz gibt. Deren Akteurinnen und Akteure sind zudem sehr auf die Akzeptanz von neuen Techniken bedacht und daher entsprechend vorsichtig. Berücksichtigt man die Orientierung auf gentechnikfreie Produktion und die Zurückhaltung von Schweizer Akteurinnen und Akteuren bei Produkten aus Genome Editing-Pflanzen, lassen sich unter diesen Rahmenbedingungen wenig Perspektiven für Genome Editing in der Tierzucht für Zwecke der Lebensmittelproduktion in der Schweiz ausmachen.

Folgt man in der Schweiz den Empfehlungen des BLW, das für eine differenzierende Einstufung verschiedener Genome Editing-Eingriffe in Tieren eintritt, würden Genome Editing-Tiere mit geringfügigen genetischen Veränderungen nicht im rechtlichen Sinn als GVO angesehen werden. Somit könnten die rechtlichen Einschränkungen für eine Anwendung im landwirtschaftlichen Kontext zumindest teilweise entfallen. Allerdings stellt sich auch hier die Frage – analog

zur Pflanzenzucht – ob und unter welchen Rahmenbedingungen die Lebensmittelherstellerinnen und -hersteller, der Handel und die Konsumentinnen und Konsumenten bereit wären, solche Produkte zu produzieren, zu verkaufen beziehungsweise zu akzeptieren. Eine Herausforderung würde auch in der Etablierung von geeigneten Monitoringsystemen von Tieren und tierischen Produkten bestehen, da geringfügige genetische Veränderungen eventuell nicht von natürlichen genetischen Veränderungen unterschieden werden könnten.

Analog zur Pflanzenzucht sind die Überlegungen zur Ausgestaltung des rechtlichen Kontextes nur unter sorgfältiger Prüfung von Chancen und Problemen der verschiedenen Szenarien und in einem ergebnisoffenen breiten gesellschaftlichen Dialog sinnvoll anzugehen.

8. Gene Drive

Caroline Hammer und Armin Spök

Kurz & knapp

- Synthetische Gene Drives sind flexibel anpassbare genetische Kassetten, die mittels CRISPR eine rasche Verbreitung und Durchsetzung von erwünschten genetischen Eigenschaften in Populationen ermöglichen – mit dem Ziel, diese Populationen genetisch zu verändern, zu dezimieren oder zu eliminieren.
- Anwendungen werden vor allem in Landwirtschaft und Naturschutz (zumeist Dezimierung von Schädlingspopulationen oder von eingeschleppten invasiven Arten) sowie im Gesundheitsschutz (Bekämpfung von Infektionskrankheiten durch Dezimieren oder anderweitige Veränderungen der Wirts- und Überträgertiere von Pathogenen) gesehen.
- Die hohe Invasivität von Gene Drives resultiert in eine neue Risikoqualität. Abschätzungen können aufgrund der Komplexität und der unzureichenden Wissensbasis bei ökosystemischen Zusammenhängen schwierig sein.
- Diese Risiken bestehen auch bei ungewollter Freisetzung aus geschlossenen Versuchsanlagen und Labors.
- Aufrufe zur Zurückhaltung bei oder zum Stopp von Anwendungen kommen von zahlreichen Akteurinnen und Akteuren.
- Gene Drives fallen zwar unter die Gentechnikgesetzgebung, für die Schweiz wäre aber grundlegend zu klären, ob und unter welchen Rahmenbedingungen Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet stattfinden kann.

Von allen Genome Editing-Anwendungen wird Gene Drives der höchste Neuigkeitswert zugeschrieben: Das Konzept einer anpassbaren Kasette, die mittels CRISPR an jeden Nachkommen eines Elternteils in Pflanzen- oder Tierpopulationen übertragen wird, selbst wenn nur ein Elternteil diesen Gene Drive in sich trägt, und beliebige Genfunktionen ausüben könnte, scheint vielversprechend. Das schliesst auch Funktionen mit ein, die zu einer Dezimierung oder Ausrottung einer Population führen können.

Von disruptiver Technologie ist vielfach die Rede. Obwohl es bislang erst wenige konkrete Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten gibt, kann man, ob der vorstellbaren Wirkmächtigkeit dieser Technologie, einen Boom an einschlägigen Diskussionsveranstaltungen und Aufrufe zur Zurückhaltung bei oder zum Stopp von Anwendungen auch aus Kreisen der Wissenschaft selber beobachten. Das Szenario erinnert an die Anfänge der Gentechnik in den 1970er-Jahren, als die Rufe nach Moratorien oder zumindest nach einer strengen Selbstregulierung für die Laborforschung mit Methoden der damals noch ganz jungen Gentechnik aus der Wissenschaft selber kamen und auf der berühmten Asilomar-Konferenz öffentlich formuliert wurden (Bud, 1994). Anders als damals gibt es derzeit aber in den meisten Ländern auf Gene Drives anwendbare Gentechnikgesetze, was den Druck auf eine rasche Entwicklung von spezifischen Regelungen für Gene Drives reduziert und zumindest theoretisch Zeit für eine informierte und breite Debatte ermöglicht.

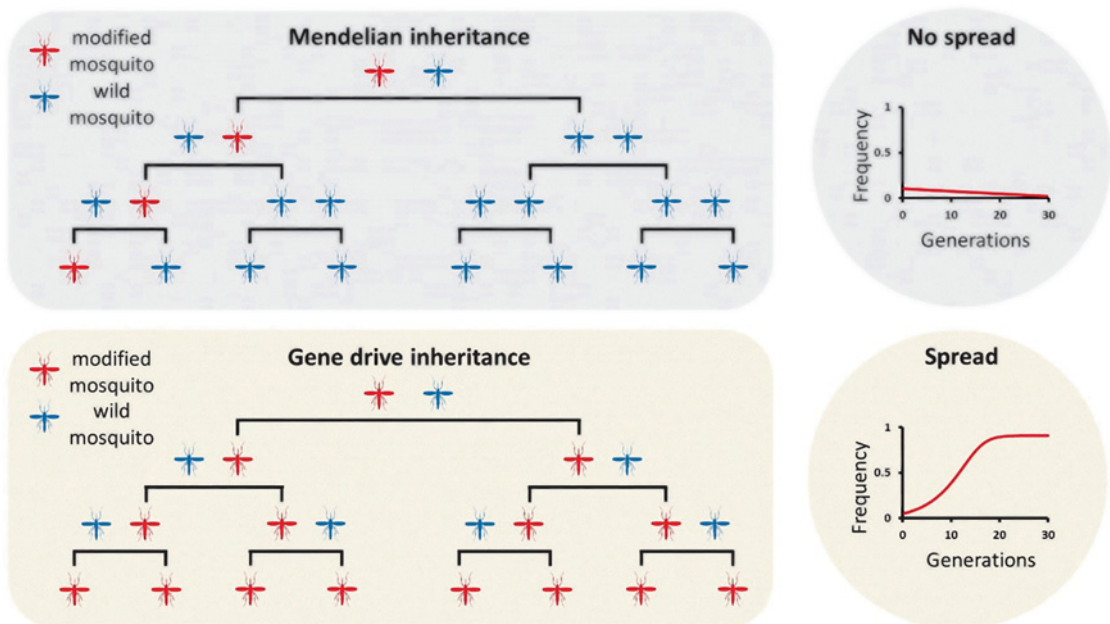
Vor diesem Hintergrund werden in diesem Kapitel die Einsatzmöglichkeiten von Gene Drives sowie damit verbundene Herausforderungen erörtert. Der erste Abschnitt beschreibt die Funktionsweise und verschiedenen Varianten von Gene Drives. Ein zweiter Abschnitt fasst die Diskussion zu den Anwendungen und Chancen zusammen und stellt beispielhafte Anwendungen vor. Ein weiterer Abschnitt setzt sich mit Risiken und Herausforderungen auseinander. Der letzte Abschnitt widmet sich spezifischen Aspekten in der Schweiz, bevor eine Zusammenfassung gegeben und Schlussfolgerungen gezogen werden.

8.1. Technische Grundlagen von Gene Drive

Bei der sexuellen Vermehrung wird je ein Chromosomensatz von einem Elternteil an die Nachkommen vererbt. Einzelne Gene liegen daher typischerweise in zwei verschiedenen Ausprägungen vor. Welche Genvariante sich auf Dauer in einer Population durchsetzt, hängt davon ab, inwiefern sie sich als vorteilhaft erweist.

Die durch Genome Editing oder klassische genetische Veränderung (GV) bewirkten genetischen Veränderungen (Mutationen, eingefügte Gene etc.) breiten sich demnach normalerweise nur langsam in einer Population aus (siehe Abb. 14). Denn diese Veränderungen liegen nur auf einem der zwei Chromosomensätze vor, sodass das mutierte Gen auch nur an die Hälfte der Nachkommen vererbt wird. Dieser Erbgang wird in den mendelschen Regeln beschrieben.

Gene Drives sind genetische Mechanismen, die bewirken, dass die genetischen Veränderungen mit einer wesentlich höheren Wahrscheinlichkeit in Nachkommen auftreten können, als dies nach mendelschen Vererbungsregeln der Fall wäre (siehe Abb. 14). Während die Vererbungswahrscheinlichkeit eines Gens normalerweise 50 % beträgt, kann mittels Gene Drive eine Vererbungswahrscheinlichkeit von bis zu 100 % erreicht werden (Valentino M. Gantz et al., 2015; A. Hammond et al., 2016).

Abb. 14: Mendelsche Vererbung im Vergleich zur Vererbung durch Gene Drive

Quelle: Hammond & Galizi (2017). Lizenz: CC BY-NC-ND 4.0; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
 Erläuterung: Die Abbildung vergleicht die Verbreitung eines bestimmten Phänotyps (durch die modifizierte Stechmücke hier in Rot dargestellt) innerhalb einer Population bei mendelscher Vererbung (Grafik oben links) und der mittels Gene Drive (Grafik unten links) und veranschaulicht das invasive Potenzial von Gene Drives. Bringt die Eigenschaft, die die modifizierte Stechmücke verbreiten soll, keinen Nutzen für die Gesamtpopulation, kann es sein, dass sie bei mendelschen Vererbungsmustern zur Gänze aus der Population verschwindet (siehe Grafik rechts oben). Bei Gene Drives wird die Eigenschaft nicht nur erhalten, sondern sogar verbreitet (Grafik rechts unten) – selbst wenn die Verbreitung der Eigenschaft für die Gesamtpopulation schädlich ist. Das bedeutet, dass über einen Zeitraum von mehreren Generationen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit alle Nachkommen Trägerinnen und Träger eines bestimmten Gens bzw. einer bestimmten Eigenschaft sein könnten.

8.1.1 Von natürlichen zu synthetischen Gene Drives

Gene Drives kommen in natürlicher Form vor, die u. a. als «natural selfish genes» beschrieben wird. 2003 wurde das Konzept von synthetischen Gene Drives zum ersten Mal beschrieben (Burt, 2003), basierend auf dem Homing-Mechanismus (siehe Abb. 15). Die Idee, diesen Mechanismus so zu verändern, dass sie neue Zielsequenzen für den Gene Drive erfassen, um damit bestimmte Eigenschaften in einer Population zu verbreiten bzw. ein für die Vermehrung des Organismus essenzielles Gen auszuschalten und somit auszurotten, wurde zunächst nur auf konzeptioneller Ebene diskutiert, genauso wie das potenzielle Aufkommen von Resistenzen (Burt, 2003). Einen natürlichen Gene Drive umzufunktionieren, gestaltete sich jedoch schwierig (Champer, Buchman & Akbari, 2016).

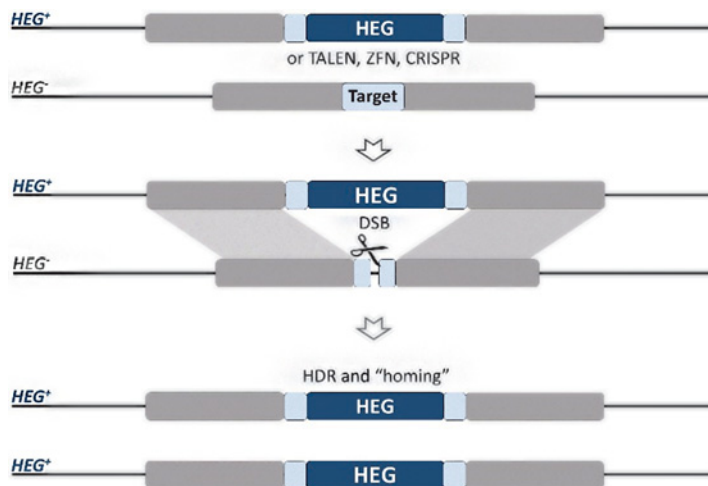
Infobox 31: Der Homing-Mechanismus als Inspiration für CRISPR Gene Drive-Systeme

Homing-Endonuklease-Gene (HEG) beziehungsweise der Homing-Mechanismus wurden erstmals 1989 in Hefe beschrieben (Burt & Crisanti, 2018). Diese Gene kommen in mehreren Bakterien, Pilze, Algen und Pflanzen vor (Burt & Koufopanou, 2004). Der Homing-Mechanismus ist einer der natürlichen Gene Drive-Mechanismen (Burt & Crisanti, 2018). Gene, die diesem Mechanismus unterliegen, werden auch «selfish genes» («egoistische» Gene) bezeichnet

Der Homing-Mechanismus setzt während der Meiose (Zellteilung, die zur Bildung von Keimbahnzellen führt) ein und bewirkt, dass der in der Keimbahn vorhandene Chromosomensatz mit höherer Wahrscheinlichkeit ein bestimmtes Gen (HEG in der Abbildung) trägt. Während der Meiose wird das Chromosom, welches die Veränderung nicht trägt, an einer bestimmten Stelle geschnitten. Der Doppelstrangbruch in der DNA aktiviert den zelleigenen Reparaturmechanismus und in manchen Fällen werden die HDR aktiv. Dabei dient das HEG-Trägerchromosom als Vorlage für die Reparatur und bewirkt somit eine genaue Kopie des gewünschten DNA-Abschnitts. Dadurch macht sich die Endonuklease bzw. die Veränderung im neuen Strang «heimisch» («homing») (siehe Abb. 15).

Bei dem synthetischen, auf dem Homing-Mechanismus basierenden Gene Drive wird das Gen für die Endonuklease eingeführt. Diese kann mit einem zusätzlichen Gen verbunden sein (als Payload-Gen bezeichnet), dessen Eigenschaften in einer Population verbreitet werden soll. Während des Homing-Vorganges wird also nicht nur die Information der Endonuklease, sondern auch das Payload-Gen in den Chromosomensatz eingefügt. Homing ist aktuell der vermutlich effektivste Gene Drive-Mechanismus, aber auch derjenige, der voraussichtlich am stärksten von Resistenzbildungen betroffen sein dürfte (Champer et al., 2016). Die Entwicklung von CRISPR/Cas9 erleichterte die Herstellung synthetischer Gene Drives und verlieh der Gene Drive-Forschung starke Impulse. Synthetische Gene Drives mittels CRISPR werden auch als «mutagene Kettenreaktion» beschrieben (Liebert & Wölcher, 2018).

Abb. 15: Homing-Mechanismus



Quelle: Hammond & Galizi (2017); Lizenz: CC BY-NC-ND 4.0; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.
 Erläuterung: Der Trägerstrang des Homing-Endonuklease-Gens (HEG⁺) bedingt, dass der HEG-defiziente Strang (HEG⁻) an einer bestimmten Stelle («target») geschnitten wird. Die Enden der Schnittstelle sind homolog zu den Flanken des HEG. Findet der HDR-Mechanismus nun statt, wird der HEG⁺-Strang als Vorlage für den HEG⁻-Strang verwendet und somit HEG in den ursprünglich HEG defizienten Strang eingebaut. Dadurch wird aus einem heterozygoten Phänotyp ein homozygoter und die HEG werden in höheren Raten weitervererbt.

Mittels CRISPR (siehe Abschnitt 2.4) gelang dann der Durchbruch und Gene Drives¹⁰⁸ rückten in den Fokus der Forschung. Wenn aktuell von Gene Drives gesprochen wird, sind zumeist synthetische, manchmal auch als «artifizielle» oder «engineered» Gene Drives bezeichnet, auf CRISPR basierende Systeme gemeint. Da CRISPR/Cas9 in vielen Organismen einsetzbar ist, sind auch auf CRISPR-basierende Gene Drives breit einsetzbar.¹⁰⁹ Für diese Gene Drives wurden mittlerweile Proof-of-principle-Studien in Hefen (DiCarlo, Chavez, Dietz, Esvelt & Church, 2015), Fruchtfliegen (Y.-S. Chan, Naujoks, Huen & Russell, 2011) und Anophelesmücken (Valentino M. Gantz et al., 2015; Windbichler et al., 2011) durchgeführt – allesamt basierend auf dem Homing-Mechanismus. Für Pflanzen wurde bis jetzt noch keine erfolgreiche Anwendung berichtet, was vor allem daran liegt, dass der HDR-Reparaturmechanismus in Pflanzen weniger verbreitet ist.

8.1.2 Verschiedene Arten von Gene Drives

Gene Drives werden nach dem angestrebten Zieffekt unterschieden: Modification oder Conversion Drives vermehren eine gewünschte Eigenschaft innerhalb einer Population. Wenn die eingeführte Eigenschaft dazu führt, dass eine Population minimiert oder gar eliminiert wird, spricht man von Suppression Drives (Champer et al., 2016) – für Beispiele siehe Abschnitt 8.2. Gene Drives können sich auch dann verbreiten, wenn sie dem Organismus beziehungsweise der Gesamtpopulation schaden.

Gene Drives werden zudem anhand von folgenden Kriterien unterschieden bzw. charakterisiert:

- Verteilungsrate innerhalb der Population,
- Spezifität,
- Wahrscheinlichkeit einer Resistenzbildung (siehe Abschnitt 8.3.1) bzw.
- evolutionäre Stabilität (inwiefern die für den Gene Drive verantwortlichen genetischen Elemente aktiv bleiben) (Champer et al., 2016) – sogenannte Medea Drives scheinen dabei besonders stabil zu sein (siehe Infobox 32).

¹⁰⁸ Andere Bezeichnungen: SPAGE (Self-Propagating Artificial Genetic Element); RNA-guided Drives (im CRISPR/Cas9-System wird eine guide-RNA benutzt, welche die Nuklease an die zu schneidende Stelle führen soll und die Spezifität des ganzen Mechanismus dadurch ermöglicht).

¹⁰⁹ In der Praxis stehen dem jedoch einige Hürden entgegen. So kann es durchaus schwierig und aufwendig sein, Modellorganismen, deren Genom gut beschrieben ist, zielgerichtet genetisch zu modifizieren. Die technischen Hürden bei Nichtmodellorganismen sind dementsprechend höher.

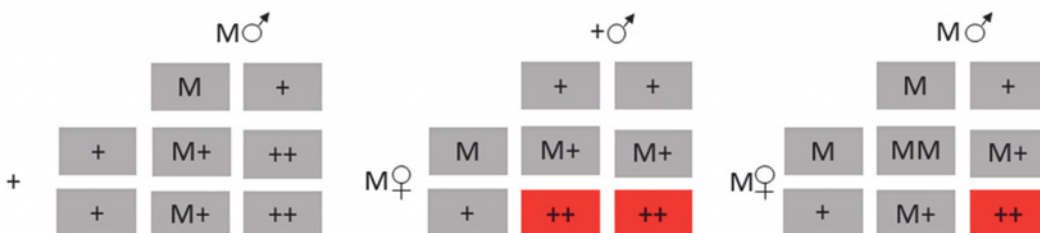
Infobox 32: Medea Drives

Medea Drives (maternal effect dominant embryonic arrest) sind natürlich vorkommende Gene Drives, die im Mehlkäfer entdeckt (Champer et al., 2016) und mittlerweile adaptiert wurden, sodass sie in der Kirschessigfliege (*Drosophila suzukii*) zur Anwendung gebracht werden können (A. Buchman, Marshall, Ostrovski, Yang & Akbari, 2018). Die Anwendung eines Medea Suppression Drives wird diskutiert. Die Idee ist, dass das Umfeld auf den Drive-Mechanismus Einfluss nehmen kann (z. B. Toxin wird erst bei einer bestimmten Temperatur aktiv).

Der Medea-Mechanismus beruht auf einem Toxin-Antidote-Effekt (Gegenmittel). Dabei wird mütterlicherseits, während des Eisprungs ein Toxin produziert, das die weitere Entwicklung des Embryos nach Befruchtung der Eizelle einschränkt bzw. zum Stillstand bringt, es sei denn, der Embryo hat selbst das Medea-Gen vererbt bekommen. In diesem Fall wird ein Antidote zum Toxin gebildet, das dann eine normale Entwicklung des Embryos ermöglicht (A. Buchman et al., 2018). Somit können nur die Embryonen überleben, die ein Medea-Gen vererbt bekommen. Wünschene Gene können mit dem Medea-Gen verbunden und so in eine Population eingebracht werden.

Medea Drives scheinen sehr robust zu sein, da sie nicht auf DNA-Reparaturmechanismen angewiesen sind (Champer et al., 2016). Dennoch sind Resistenzbildungen wahrscheinlich (A. Buchman et al., 2018). Eine Adaptierung von Medea Drives für relevante Zielorganismen scheint jedoch schwierig zu sein (Champer et al., 2016).

Abb. 16: Medea Drive



Quelle: A. Buchman et al. (2018). Lizenz: CC BY-NC-ND 4.0; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Erläuterung: Trifft ein weiblicher Wildtyp auf einen männlichen Medea-Träger, überleben alle Nachkommen, da das Toxin nicht exprimiert wird. Das Toxin ist nur während der Eizellbildung aktiv und somit auch nur in weiblichen Mücken. Trifft ein weiblicher Medea-Träger auf einen männlichen Wildtyp, sterben 50 % der Nachkommen, die nicht Medea-Träger sind (++, rot markiert). Treffen männliche und weibliche Medea-Träger aufeinander, führt das mit 75-prozentiger Wahrscheinlichkeit zu einer Vererbung von Medea und somit zum Überleben von drei Viertel der Nachkommen. Wildtyp (+), Medeaträger (M).

Aufgrund der hohen Invasivität und der Unkontrollierbarkeit von Gene Drives (Noble, Adlam, Church, Esvelt & Nowak, 2018) wird versucht, ihre Wirkung räumlich oder zeitlich einzuschränken. Solche Bestrebungen sind jedoch noch nicht sehr weit gediehen (Simon, Otto & Engelhard, 2018). Ein Konzept zur zeitlichen Begrenzung sind die sogenannte Daisy Drives (siehe Infobox 33). Ein anderes Konzept wird als Reversal Drive oder Override Drive beschrieben und soll dazu dienen, einen vorangegangenen Gene Drive zu stoppen, indem ein neuer Gene Drive eingeführt wird (DiCarlo et al., 2015). Der Begriff «reversal» ist in dem Zusammenhang jedoch irreführend, da der Ausgangszustand nicht mehr wiederhergestellt, sondern lediglich die weite-

re Ausbreitung eingeschränkt und im besten Falle verhindert werden kann (Champer et al., 2016). Eine weitere Strategie, Gene Drives temporär oder räumlich einzuschränken, ist die des Split Gene Drives. In diesen Fällen wird der Gene Drive auf mindestens zwei unabhängig vererbte genetische Elemente aufgeteilt. Nur wenn beide vererbt werden, kann der Mechanismus des Gene Drives aktiv werden.

Infobox 33: Daisy Drives

Das Daisy-Drive-Konzept wurde entwickelt, um die Verbreitung von Gene Drives zeitlich zu begrenzen. Es beruht darauf, dass kein genetisches Element für die eigene Verbreitung innerhalb der Population verantwortlich ist, sondern ein Element die Verbreitung eines anderen antreibt.

Ein Element C, das normal vererbt wird, treibt beispielsweise die Vererbung von B an und B die Vererbung von A. Die Elemente B und A stellen Gene Drives dar. Während die Verbreitung von B und A innerhalb einer Population zunehmen, bleibt die Verbreitung von C konstant bzw. nimmt sogar ab, durch natürliche Selektion, falls der gesamte Mechanismus sich schlecht auf die Population auswirken sollte. Die serielle Abhängigkeit lässt den Mechanismus also mit der Zeit abflauen, da das erste Element der Kette (C) keinem Drive-Mechanismus unterliegt. Proof-of-concept-Studien stehen dazu allerdings noch aus.

8.2. Anwendungen und Chancen von Gene Drive

Gene Drive-Anwendungen ermöglichen die Verbreitung bzw. Durchsetzung von genetisch bedingten Eigenschaften in Populationen. Das Ziel ist, diese Population zu verändern (Conversion Drives) oder auszurotten (Suppression Drives). Die Veränderungen werden im Genom verankert und verbreiten sich in sexuell vermehrenden Populationen in einem dem üblichen Verteilungsschema (Mendel) überlegenen Ausmass. Somit birgt eine Gene Drive-Anwendung die Möglichkeit, sehr massiv und weitreichend in das genetische Gefüge einer Population einzugreifen. Diese Eigenschaften machen die Anwendung von Gene Drives für schon vorhandene und bekannte Einsatzziele, bei denen bisherige Methoden unzureichend greifen, attraktiv (Scott et al., 2018). Gene Drive-Anwendungen werden in den Bereichen Landwirtschaft, Naturschutz, Gesundheitsprävention und auch im militärischen Bereich diskutiert.

Viele der nachstehend beschriebenen Anwendungen beruhen auf dem Prinzip, essenzielle Gene für die Fortpflanzung bzw. Aufrechterhaltung der Population so zu modifizieren, dass es zu einer Dezimierung von Populationen oder gar Ausrottung von Schädlingen oder anderwärtig als problematisch identifizierten Organismen kommt (Scott et al., 2018). Nicht alle Organismen eignen sich jedoch für Gene Drives, so muss die Generationsdauer kurz genug sein und vor allem müssen sich die Schädlinge sexuell vermehren (Medina, 2018). Darüber hinaus muss das Verständnis der Organismen auf genetischer Ebene fundiert und ein Züchten in grösserem Massstab im Labor möglich sein (Gutzmann et al., 2017). Im Bereich der Landwirtschaft und des Naturschutzes werden die Vorteile von Gene Drive-Anwendungen vor allem in ihrer hohen Spezifität (Artspezifität) und in ihrem Wirkprinzip, das nicht auf Toxinen beruht, gesehen.

8.2.1 Gesundheit

Malaria stellt nach wie vor eine globale Herausforderung dar, von der vor allem der afrikanische und südostasiatische Raum betroffen ist (World Health Organization, 2018c). Der Malaria-Erreger, ein Plasmodium-Parasit, wird ausschliesslich durch weibliche Stechmücken als Vektoren (hauptsächlich der Gattung *Anopheles*) auf Menschen übertragen. Im WHO-Aktionsplan, der bis 2030 zu einer malariafreien Welt beitragen soll, ist die Vektorkontrolle, das heisst die Kontrolle der Mücke als Krankheitsüberträgerin, als eines der zentralen Elemente hervorgehoben (World Health Organization, 2015).

Die Anwendung von Gene Drives wird hier in zweierlei Hinsicht diskutiert und erforscht:

- Eine Reduktion bzw. Elimination von *Anopheles*-Populationen könnte erreicht werden, indem durch Gene Drives vermehrt männliche Nachkommen produziert werden. Somit würde gleichzeitig die Malariaübertragungsrate und die Gesamtpopulation reduziert werden (Burt, Coulibaly, Crisanti, Diabate & Kayondo, 2018). Auf genetischer Ebene wird dies ermöglicht, indem die X-Chromosomen von männlichen Mücken an mehreren Stellen im Genom geschnitten und beschädigt werden (X-shredding), sodass nur gesunde männliche Nachkommen gezeugt werden können, da nur noch das Y-Chromosom intakt ist (Target Malaria, 2018).
- Eine andere Möglichkeit besteht darin, Gene einzuführen oder zu inaktivieren, die entweder die Entwicklung des Parasiten oder die Übertragung des Erregers von der Mücke auf den Menschen beeinflussen.

In bisherigen Forschungen geht es um Proof-of-concept-Studien, Freisetzungsversuche sind keine bekannt (Burt et al., 2018). Target Malaria (Target Malaria, 2018), ein von der Bill & Melinda Gates Foundation mitfinanziertes, gemeinnütziges internationales Forschungskonsortium mit einem Fokus auf der Entwicklung und Verteilung von Technologien zur Malariabekämpfung, forscht an Gene Drives zur Populationsreduktion weiblicher Mücken.

Weitere mögliche Gene Drive-Anwendungen werden für Mücken der Gattung *Aedes*, Überträgerinnen des Denguefiebers, und für Zecken, Überträgerinnen von Borreliose, beschrieben (The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM, 2016). Erste Feldversuche mit derartigen Gene Drives werden allerdings erst für 2025–2033 vorausgesagt. Solche Prognosen sind ein Indikator für einen langen und schwer berechenbaren Weg zu einer politischen und gesellschaftlichen Akzeptanz, wobei für Gene Drive-Anwendungen im Gesundheitsbereich am wenigsten Widerstand vermutet werden kann (EKAH, 2018).

8.2.2 Landwirtschaft

In der Landwirtschaft werden Gene Drive-Anwendungen vor allem bei der Schädlingsbekämpfung gesehen. Ein weltweit verbreiteter und zunehmend für die Landwirtschaft problematischer Schädling¹¹⁰ ist die Kirschessigfliege (*Drosophila suzukii*). Ursprünglich in Asien heimisch,

¹¹⁰ Der Begriff Schädling bezieht sich dabei auf einen durch bestimmte Akteurinnen und Akteure als solchen wahrgenommenen Schaden (etwa für landwirtschaftliche Erzeugnisse); aus anderer Perspektive können für derartige Schäd-

taucht sie vermehrt in Europa und den USA auf, wo sie für erhebliche Ernteaussfälle – hauptsächlich bei Steinobst – verantwortlich ist. Die Kirschessigfliege legt ihre Eier in heranreifende Früchte, welche dann von der heranwachsenden Larve zerstört werden. Die Bekämpfung erfolgt durch verstärkten Pestizideinsatz – vor allem in den USA. Nebenwirkungen auf das Ökosystem und eventuelle Resistenzbildungen in Schädlingpopulationen werden dabei in Kauf genommen (Scott et al., 2018).

In Gebieten, in denen die Fliege erst vor Kurzem eingewandert und im Ökosystem noch nicht etabliert ist, wird auf die Elimination der Population abgezielt (Scott et al., 2018). Dafür wurde vorgeschlagen, ein essenzielles Gen der Entwicklung weiblicher Fliegen in männlichen Individuen zu inaktivieren, was zu einer Reduktion reproduktionsfähiger weiblicher Kirschessigfliegen führen könnte. Alternativ könnte auch ein Gen verändert werden, dass nur noch in männlichen Nachkommen resultiert (F. Li & Scott, 2016). Kürzlich wurde in diesem Zusammenhang eine Proof-of-concept-Studie mit *Medea* Gene Drives (siehe Infobox 32) veröffentlicht (A. Buchman et al., 2018).

Eine offene Frage ist die Effizienz solcher Gene Drive-Strategien, die u. a. von Populationsdynamiken bzw. Resistenzentwicklungen abhängt. Auch ist die Rolle der Kirschessigfliege im Ökosystem noch nicht hinreichend bekannt, um die Auswirkungen einer Dezimierung oder Ausrottung vorhersagen zu können (Cini, Ioriatti & Anfora, 2012).

8.2.3 Naturschutz

Im Naturschutz könnten Gene Drive-Anwendungen darauf abzielen, Populationen invasiver Arten zu minimieren und dadurch native, von Verdrängung bedrohte Flora und Fauna zu erhalten. Besonders da, wo bisherige Methoden zu scheitern drohen (z. B. durch Resistenzentwicklungen) bzw. nicht mehr unterstützt werden (z. B. Einsatz von Toxinen zur Bekämpfung invasiver Arten) (Piaggio et al., 2017).

Ein Beispiel ist der Schutz von Kiwis in Neuseeland. Die «Predator Free 2050»-Initiative hat sich das Ziel gesetzt, Neuseeland bis 2050 von invasiven Arten zu «befreien». Im Zentrum steht dabei die Elimination von Opossums, Ratten und Hermelinen. Dabei wird auch der Einsatz von Gene Drives zum Schutz der heimischen Arten diskutiert. Im Fall der Kiwis geht es um die Bekämpfung der wachsenden Hermelinpopulation. Ein Gene Drive-Einsatz in Säugetieren zielt meist auf eine Verminderung der Fruchtbarkeit oder auf Geschlechtsdetermination ab. Solche Anwendungen werden derzeit in Mäusen als Modellorganismen untersucht (Dearden et al., 2018; Piaggio et al., 2017). Eine andere Überlegung ist, eine zu schützende Spezies mit neuen Eigenschaften auszustatten, um sie z. B. widerstandsfähiger gegen Krankheiten zu machen (Royal Society Te Apārangi, 2017).

Praktische Umsetzungen scheinen aber noch weit entfernt zu sein (Dearden et al., 2018; Piaggio et al., 2017). Zum einen sind die Genome der Zielorganismen noch nicht hinreichend erforscht. Auch fehlen Methoden, um diese genetisch verändern zu können. Die erforderliche

linge mitunter auch positive Eigenschaften für andere Bereiche von Ökosystemen (etwa als Nahrungsquelle für andere Lebewesen) gesehen werden.

Freisetzung einer sehr grossen Anzahl von Individuen ist zudem in der Praxis schwer durchführbar (Royal Society Te Apārangi, 2017). Als weitere offene Fragen werden spezifische (globale) Regelungen für Gene Drives und die Art und Weise der Öffentlichkeitsbeteiligung angesehen.

Ein Einsatz von Gene Drives für den Naturschutz wird derzeit zumeist als unverantwortlich gesehen (Esvelt & Gemmell, 2017). Kritik gibt es am Ausrottungskonzept, da dieses nicht gut mit den Bestrebungen zur Erhaltung von Biodiversität zusammenpasst bzw. es andere, risikoärmere und effizientere Methoden zur Biodiversitätserhaltung gibt (Linklater & Steer, 2018). Weltweit haben sich zudem Aktivistinnen und Aktivisten, Naturschützerinnen und Naturschützer sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler klar gegen den Einsatz von Gene Drives im Bereich des Naturschutzes geäussert. Sie fordern auch die Unterlassung von Forschungsarbeiten in diesem Bereich (Civil Society Working Group on Gene Drives, 2016).

8.3. Risiken und Herausforderungen von Gene Drive

Im Zusammenhang mit Gene Drives werden erhebliche Risiken für die Umwelt sowie Herausforderungen für eine adäquate Regulierung bzw. Governance von Gene Drives gesehen, die im Folgenden erörtert werden. Darüber hinaus beschäftigen sich Gruber und Sommer (Kapitel 9, Abschnitt 9.4 des vorliegenden Bandes) detaillierter mit rechtlichen Fragen rund um Gene Drive. Harrer et al. gehen in Kapitel 10, Abschnitt 10.5.10 auf die ethische Debatte rund um Gene Drive-Anwendungen ein.

8.3.1 Risiken

Die in der Literatur diskutierten Risiken betreffen vor allem, aber nicht ausschliesslich beabsichtigte Freisetzungen von Gene Drives. Infolge des Reproduktionsvermögens und der hohen Invasivität von Gene Drives treffen manche Überlegungen aber auch für unbeabsichtigte Freisetzungen aus geschlossenen Systemen zu.

Umweltrisiken

Einmal freigesetzte Gene Drives werden als nicht mehr kontrollierbar angesehen und mögliche negative Auswirkungen gelten damit als nicht oder kaum reversibel. Daher kommt einer sorgfältigen Abschätzung und Minimierung von Umweltrisiken grosse Bedeutung zu. Umweltrisiken und deren Abschätzung waren bereits bisher ein Thema bei Freisetzungen von GVO. Gene Drives wird aber aufgrund ihrer Invasivität eine neue Qualität zugeschrieben.

Art und Ausmass der Umweltrisiken sind jedenfalls von der Rolle des jeweiligen Zielorganismus im Ökosystem abhängig. Das Wissen um die ökosystemischen Rollen von einzelnen Arten ist allerdings mitunter sehr begrenzt und gilt infolge der hochkomplexen ökosystemischen Interaktionen und Interdependenzen als unsicher. Das macht es schwierig, die Konsequenzen von Populationsveränderungen einzuschätzen (Aebi & Schoenenberger, 2019; Simon et al., 2018). In Modellierungen wurde gezeigt, dass sich schon eine kleine Anzahl von Gene Drive-Trägern in einer Wildpopulation verbreiten kann. Darüber hinaus besteht aber auch das Risiko einer

Übertragung auf Populationen jenseits der Zielpopulation – dies gilt auch für wenig effektiver Gene Drives. Somit wäre bei Anwendung in einer weltweit verbreiteten Art auch eine weltweite Verbreitung eines Gene Drives denkbar (Noble et al., 2018).

Am Beispiel der Anwendung für die Malariabekämpfung ist folgendes Szenario denkbar: Würde die *Anopheles*-Population stark reduziert, könnte dies den Selektionsdruck auf den Parasiten erhöhen. Dadurch könnte sich eine gesteigerte Virulenz ergeben bzw. könnten dadurch neuen Wirt-Parasit-Interaktionen gefördert werden (Liebert & Wölcher, 2018). In diesem Fall wäre die Anwendung von Gene Drives nur eine vorläufige Lösung des Problems und könnte sich sogar als Problemverlagerung herausstellen. Auswirkungen auf höhere trophische Ebenen wären denkbar – insbesondere, da die Rolle der *Anopheles*-mücke im Ökosystem nur begrenzt bekannt ist (David, Kaser, Morey, Roth, & Andow, 2013).

Eine weitere Risikodimension wird in der Ausbreitung von Gene Drives auf Nichtzielorganismen gesehen. Durch horizontalen Gentransfer¹¹¹ oder Kreuzungen mit nahe verwandten Arten wird dies als möglich angenommen (Oye et al., 2014; The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM, 2016). Die Häufigkeit von horizontalem Gentransfer in der Natur wird zwar als gering eingeschätzt, dennoch sollte sie vor allem bei potenziellen Freisetzungsversuchen berücksichtigt und intensiv im Vorfeld untersucht werden (The Royal Society, 2016).

Solche Überlegungen veranlassen die Forschung, nach Methoden zu suchen, welche die Wirkung von Gene Drives beschränken bzw. kontrollieren, beispielsweise temporär (Daisy Drives, siehe Infobox 33), molekular¹¹² (Champer et al., 2018) oder mittels Markierungen (EKAH, 2018). Solche Bemühungen befinden sich aktuell allerdings erst im konzeptionellen Stadium, Proof-of-concept-Studien fehlen (Simon et al., 2018).

Da die meisten Gene Drives CRISPR benutzen, sind zudem Nebeneffekte des CRISPR-Verfahrens selber ein Thema (siehe auch Abschnitt 6.3.2).¹¹³ Solche Nebeneffekte können den Organismus auf unbeabsichtigte Art und Weise verändern und damit Auswirkungen auf den Organismus selber und auf das Ökosystem haben.

Resistenzbildung

Unter Resistenzbildung wird hier eine Unterbrechung des Mechanismus des Gene Drives verstanden, die letztendlich auch zu einem Verschwinden des Gene Drives aus einer Population führen kann. Mehrere Studien zu Dynamiken von Resistenzbildungen kamen zum Schluss, dass fast immer von einer Resistenzbildung in Wildpopulationen auszugehen ist und somit die

¹¹¹ Horizontaler Gentransfer ist die Übertragung von Genen in der Natur über Artengrenzen hinweg.

¹¹² Molekulare Einschränkungen bzw. Sicherungen wären zum Beispiel synthetische Erkennungssequenzen, die in der Wildpopulation nicht vorhanden sind, um so am Gene Drive forschen zu können und die Gefahren eines unbeabsichtigten Auskommens zu minimieren.

¹¹³ Hier geht es vor allem um Off-target Effekte (K. R. Anderson u. a., 2018) und Exon Skipping (Mou u. a., 2017) – beides unerwünschte Nebeneffekte.

Wirksamkeit von Gene Drives begrenzen würde (Champer et al., 2017; Unckless, Clark & Messer, 2017).¹¹⁴

Resistenzentwicklungen können mehrere Ursachen haben. Eine Ursache ist die hohe genetische Variabilität innerhalb von Populationen (Noble et al., 2018). Gibt es innerhalb einer Population Individuen, die gegen bestimmte Gene Drives auf natürliche Art und Weise resistent sind (z. B. ohne Zielsequenz für die Endonuklease), und trägt der Gene Drive einen populations-dezimierenden Faktor, wird ein positiver Selektionsdruck auf diese von Natur aus resistenten Individuen wirksam. Eine weitere Ursache liegt in natürlichen Mutationen, die dazu führen können, dass die Nuklease die Zielsequenz im Genom nicht mehr erkennt. Das würde z. B. bei Mutationen innerhalb der gRNA oder auch innerhalb der Erkennungssequenz zutreffen (Aebi & Schoenenberger, 2019; Noble et al., 2018). Aktuell wird an Strategien geforscht, um das Auftreten von Resistenzen zu minimieren (Noble et al., 2018).

Forschung wird auch dahin gehend betrieben, Resistenzbildungen als möglichen Kontrollmechanismus einzusetzen (Unckless et al., 2017). Da jedoch auch wenig effiziente Gene Drives hoch invasiv zu sein scheinen und die oben genannten Risiken bestehen bleiben, ist der Einsatz von Resistenzbildung als Kontrollmechanismus fragwürdig (Noble et al., 2018).

Unbeabsichtigte Freisetzung

Risiken infolge unbeabsichtigter Freisetzung sind routinemässig Gegenstand von Abschätzungs- und Vermeidungsmassnahmen in der Zulassung von Forschungs- oder Produktionsarbeiten mit GVO (contained use). Da sich beispielsweise Mikroorganismen selbst aus kleinen Leckagen im Ökosystem etablieren und verbreiten könnten und als nicht mehr rückholbar gelten, sind ein physikalisches und organisatorisches Containment, Notfallmassnahmen und ein Monitoring von Aussenbereichen erforderlich.

Das Risiko einer unbeabsichtigten Freisetzung besteht auch für Gene Drives. Grundsätzlich gilt zwar, dass nicht jede unbeabsichtigte Freisetzung von GVO automatisch eine Gefahr darstellt. Im Falle von Gene Drives ist es allerdings die invasive Natur von Gene Drive-Systemen, die hier eine neue Risikoqualität darstellt.

Unbeabsichtigte Herstellung von Gene Drive-Systemen

Ein Gene Drive, basierend auf dem CRISPR/Cas9-System, kann im Prinzip in jedem GVO-Labor konzipiert und hergestellt werden (Akbari et al., 2015). Eine Herstellung von Gene Drives kann aber auch unbeabsichtigt erfolgen. Die einzelnen Elemente, die zur Schaffung eines Gene Drives benötigt werden (Nuklease und Zielsequenz), kommen beim Genome Editing routinemässig zum Einsatz (van der Vlugt, van den Akker, Roesink & Westra, 2018). Sobald die DNA einer gRNA zusammen mit einem Cas9-Gen in die Zelle eingeführt wird, kann es sein, dass diese unerwartet in das Genom integriert werden und somit zur Herstellung eines Gene Drives führen (Aebi & Schoenenberger, 2019; van der Vlugt et al., 2018). Dies wird zwar als

¹¹⁴ Am wahrscheinlichsten erfolgt eine solche Resistenzbildung durch Resistenzallele, die durch den Driver selber herbeigeführt werden (Unckless, Clark & Messer, 2017).

eher unwahrscheinlich eingeschätzt (Akbari et al., 2015), trotzdem wurden mittlerweile Massnahmen auf molekularer Ebene vorgeschlagen, um ein solches Risiko weiter zu minimieren (DiCarlo et al., 2015).

8.3.2 Militärischer Bereich – Dual-Use

Die Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im ausserhumanen Bereich (2018) vermutet, dass Gene Drives auch für Biowaffen verwendet werden könnten, z. B. für die Verbreitung von Viruserkrankungen mittels Insektenpopulationen innerhalb von Nutztier- oder Pflanzenbeständen.

Ein Indikator für ein tatsächliches Interesse in militärischen Kontexten ist ein Forschungsprogramm der US-DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) unter der Bezeichnung «Safe Gene Programm», in dem Forschung zum Schutz von unbeabsichtigten oder beabsichtigten Genome Editing-Missbräuchen (inklusive Gene Drives) betrieben wird. Das Programm zielt darauf ab, unerwünschten genetischen Veränderungen in biologischen Systemen vorzubeugen oder sich im Fall von Dual-Use-Anwendungen dagegen zu rüsten (Wegrzyn, 2018).

8.3.3 Governance

Für diesen Abschnitt wurden Stellungnahmen und Einschätzungen verschiedener Behörden, Organisationen und Expertinnen- und Expertenkomitees herangezogen, dem Federal Ethics Committee on Non-Human Biotechnology (Aebi & Schoenenberger, 2019), dem European Academies Scientific Advisory Council EASAC (2017), dem Scientific Advice Mechanism der Europäischen Kommission (2017), der Royal Society von Neuseeland (Royal Society Te Apārangi, 2017), der OECD (A. Shukla-Jones, Friedrichs & Winickoff, 2018), der National Academies of Science, Engineering, and Medicine (NASEM 2016), dem Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu RIVM (van der Vlugt et al., 2018) sowie der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS 2016).¹¹⁵

Rechtlich gesehen sind Gene Drive-Organismen als GVO einzustufen, da CRISPR-Gene gemeinsam mit der genetischen Information für die gewünschte Eigenschaft in das Genom des Zielorganismus integriert werden müssen. Die Einschätzungen stimmen aber überein, dass sich Gene Drive-Organismen infolge ihrer Fähigkeit, einen bestimmten Genotyp in einer Population sehr rasch und eventuell auch vollständig auszubreiten, grundsätzlich von bisherigen GVO unterscheiden.

«Gene Drive Systems are hence «self-sustaining»: this is the key differentiating characteristic from other forms of genetic modifications, which are applied either only to one generation or are eventually selected out, of disadvantageous, over a few generations» (European Academies Science Advisory Council EASAC, 2017, S. 17).

¹¹⁵ Die Berichte der NAS, des ZKBS und des RIVM beziehen sich ausschliesslich auf Gene Drives, Berichte der OECD und der EASAC sind breiter angelegt und widmen dem Thema zumeist nur einen Abschnitt.

Die meisten Einschätzungen sehen eine Weiterführung der Forschung trotz fehlender Richtlinien aufgrund des vorstellbaren Nutzens als legitim an. Andere Sichtweisen fordern aufgrund der potenziellen Risiken ein Moratorium. Die zentralen Fragen, die sich erstere Gruppe stellen, sind

- ob die jeweilige gentechnikspezifische Gesetzgebung für den Umgang mit Gene Drive-Organismen ausreichend ist,
- ob GVO-Risikoabschätzung und Risikomanagement in der jetzigen Form für Gene Drive-Organismen geeignet sind,
- ob es Einschränkungen bei Forschung und Anwendung an Gene Drives geben sollte und wie diese handzuhaben wären

Weitere wichtige Fragen sind, wie mit Gene Drive-Systemen auf internationaler Ebene umzugehen ist und wie bzw. in welchem Ausmass die Öffentlichkeit miteinzubeziehen ist und was die relevanten Wissenslücken sind.

Ausgehend von der Annahme, dass nicht so bald mit einer absichtlichen Freisetzung von Gene Drive-Organismen zu rechnen ist (European Academies Science Advisory Council EASAC, 2017, Kapitel 3), konzentrieren sich die Überlegungen auf die unbeabsichtigte Freisetzung von Gene Drive-Organismen aus Forschung oder Anwendung im geschlossenen System, welche Risiken damit einhergehen und wie eine solche Freisetzung verhindert bzw. minimiert werden kann.

«Innerhalb geschlossener Systeme spielt die Gene-Drive-Funktion keine sicherheitsrelevante Rolle. Die selbstduplizierende Aktivität des Gene-Drive Systems erhält jedoch eine entscheidende Bedeutung bei der Bewertung möglicher Folgen eines unbeabsichtigten Entweichens solcher GVO aus dem geschlossenen System» (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit ZKBS, 2016, S. 3).

Die meisten Stellungnahmen sehen in den derzeitigen GVO-Gesetzgebungen zumindest geeignete Ansatzpunkte, Unterschiede gibt es aber bezüglich Anpassungsbedarf und Risikoabschätzung. Der Stand der Forschung wird von manchen als nicht ausreichend betrachtet, um eine adäquate Risikoabschätzung zu gewährleisten (van der Vlugt et al., 2018). Vor allem in Bereichen der Populations- bzw. Ökosystemdynamiken und Populationsgenetik wird die derzeitige Wissensbasis als nicht ausreichend betrachtet (The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM, 2016). Um dennoch eine Risikoabschätzung durchführen zu können, wird die bisherige Vorgangsweise für eine GVO-Risikoabschätzung als Ausgangspunkt, aber nicht notwendigerweise als hinreichend betrachtet (van der Vlugt et al., 2018).

Alle Einschätzungen (EASAC, NASEM, OECD, RIVM, ZKBS) sprechen sich aber nicht für eine pauschale Einstufung der Technologie, sondern für eine Einzelfallbewertung der Risiken (case-by-case) im Umgang mit Gene Drive-Organismen aus. Art und Ausmass der Risiken hängt vor allem von dem Zweck, dem Gene Drive-Mechanismus, dem Zielorganismus und vom Kontext ab; z. B. ob Wildpopulationen des Zielorganismus im Umfeld der Forschungsstätte vorhanden

sind – eine Sicherheitsmassnahme könnte daher sein, Forschungsstätten von potenziellen Einsatzgebieten geografisch getrennt zu halten.

Die Niederlande haben als bislang einziger EU-Mitgliedsstaat eine Regelung zu Gene Drives (van der Vlugt et al., 2018). Diese schreibt für Forschung zu Gene Drives einen Genehmigungsprozess vor, in dem Arbeiten mit sexuell reproduzierenden Organismen und Sequenzen, die für eine Endonuklease kodieren, in Stufe 4, der höchsten Sicherheitsstufe für den Umgang mit biologischen Arbeitsstoffen, eingestuft werden. Diese Einstufung ist mit entsprechenden Einschliessungs-, Sicherheits- und Monitoringmassnahmen verbunden.

Die ZKBS empfiehlt eine vorsorgliche Einstufung von Arbeiten mit Gene Drives in eine Sicherheitsstufe 2, die mit höheren Einschliessungsauflagen einhergeht (Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit ZKBS, 2016). RIVM schlägt für den Umgang mit Gene Drives eigene Sicherheitsstufen vor: «GDO1» entspricht dabei der bisherigen biologischen Sicherheitsstufe 1, «GDO2» und «GDO3» hätten weitere physikalische und prozedurale Containmentauflagen und erforderten die Angabe einer Nachweisemethode. Für GDO3 wäre ausserdem ein Notfallplan erforderlich (van der Vlugt et al., 2018).

Das etablierte Stufensystem für biologische Sicherheit ist im Wesentlichen für das Arbeiten mit pathogenen Mikroorganismen ausgelegt. Im Fall von Gene Drive wären diese Systeme für Insekten, Nager und Hefen zu adaptieren, da neben dem Gene Drive-Mechanismus auch die Biologie des Organismus von Bedeutung ist.¹¹⁶

Während sich die meisten Empfehlungen auf den Umgang im geschlossenen System beziehen, gibt die NASEM auch konkret Empfehlungen zu Feldversuchen (The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM, 2016). Feldversuche werden neben Grundlagenforschung als essenzieller Schritt zu Anwendungen gesehen (van der Vlugt et al., 2018). Die NASEM unterscheidet vier Phasen und empfiehlt für jede Stufe unterschiedliche Massnahmen:

- Phase 0 research preparation
- Phase 1 laboratory research
- Phase 2 field-based research
- Phase 3 staged environmental release
- Phase 4 post-release surveillance¹¹⁷

In einem abgestuften Prozess soll die jeweilig nächste Stufe erst dann begonnen werden können, wenn zuvor definierte Meilensteine erreicht wurden. Die ökologische Risikoabschätzung soll breit angelegt sein, Alternativen zu Gene Drives berücksichtigen und Stakeholder stärker mit einbeziehen (The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM, 2016). Auch die EASAC empfiehlt die Berücksichtigung von Alternativen:

¹¹⁶ «The three organisms mentioned above are interesting for applications of gene drive technology not only because they are used as a model organism in research, but also because future releases into the environment of rodents or arthropods with a gene drive can be expected (e.g. mosquitos that can no longer transmit malaria parasites)» (van der Vlugt, van den Akker, Roesink & Westra, 2018).

¹¹⁷ Der Ansatz entspricht einer Ausweitung bzw. Adaption der 2014 von der WHO vorgeschlagenen Richtlinien zum Testen von genetisch veränderten Moskitos.

«Gene drive should be regarded as complementary to other approaches to controlling infectious diseases and invasive pests, helping to provide an additional tool for improving public health and conservation» (European Academies Science Advisory Council EASAC, 2017, S. 18).

Weitgehende Übereinstimmung besteht darin, dass Risikoabschätzung, Risikomanagement und internationaler Informationsfluss zu Gene Drives harmonisiert werden sollen, da die Risiken von freigesetzten Gene Drives jedenfalls grenzüberschreitend wären. Die NASEM verweist auf das Cartagena-Protokoll über die biologische Sicherheit als geeigneten völkerrechtlichen Rahmen. Als wichtigste Einschränkung hierfür wird gesehen, dass die USA kein Vertragsstaat sind und demnach nicht an Vereinbarungen in diesem Rahmen gebunden wären (The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM, 2016).

Moratoriumsaufrufe

Im Dezember 2016, vor der Abhaltung der Cartagena-Protokoll-Vertragsstaatenkonferenz, rief die «Civil Society Working Group on Gene Drives» zu einem Moratorium auf, das von mehr als 170 Organisationen unterschrieben wurde. Das Moratorium fordert einen Stopp aller Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zu Gene Drives einschliesslich Feldversuche. Das Moratorium beruft sich vor allem auf das Vorsorgeprinzip und betont die ökologischen, kulturellen und gesellschaftlichen Risiken – u. a. die Gefährdung der Biodiversität, der Ernährungssicherheit, der nationalen Souveränität und des Friedens. Aus diesen Gründen und weil noch keine einheitlichen Regelungen etabliert sind, wird ein Umgang mit Gene Drives als zu riskant bewertet (Civil Society Working Group on Gene Drives, 2016).

Das Moratorium wurde auf der Vertragsstaatenkonferenz am 29. November 2018 abgelehnt, doch es wurde zur Vorsicht bei Feldversuchen mit Produkten der synthetischen Biologie (inkl. Gene Drives) aufgerufen. Die Zustimmung betroffener lokaler und indigener Gemeinschaften vor einer potenziellen Freisetzung wurde als Voraussetzung genannt und die Notwendigkeit von fallspezifischen Risikoprüfungen hervorgehoben (Callaway, 2018).

Der IUCN World Conservation Congress in Hawaii im September 2016 sprach sich für ein Unterlassen von Forschung und Feldversuchen mit Gene Drives aus, zumindest bis mehr über mögliche Auswirkungen bekannt ist und ein IUCN-Leitliniendokument entwickelt werden kann.¹¹⁸

Im November 2016 folgte ein weiterer Appell für ein Moratorium von prominenten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, u. a. Jane Goodall, Vandana Shiva und Nnimmo Bassey. Dieser Appell fordert ein Anhalten aller Vorhaben mit Gene Drives, insbesondere bei Anwendungen im Naturschutz (Synbiowatch, 2016): Artenschutz sei nicht mit gezielter Ausrottung vereinbar, Risikoanalysen und Untersuchungen sozialer und ethischer Implikationen im Umgang mit Gene Drives fehlten.

¹¹⁸ Die International Union for Conservation of Nature (IUCN) (2018) arbeitet aktuell an einer Technikfolgenabschätzung zum Thema «Genes for Nature? An Assessment of Synthetic Biology and Biodiversity Conservation».

Das Global Food and Agriculture Movement verlangte im Oktober 2018 ein Verbot zu Freisetzungsversuchen von Gene Drives, da darin eine Bedrohung von Nahrungsquellen und Ernährungssouveränität gesehen wird (Global Food and Agriculture movement & Agriculture movement, 2018).

Schweiz

In der Schweiz scheint es bislang kaum Forschungsarbeiten an Gene Drives zu geben (Akademie der Naturwissenschaften Schweiz, 2018). Eine Literatursuche (Web of Knowledge, Science Direct) fand Schweizer Forschungsbeteiligungen bei synthetischen Gene Drives nur im Fall von vektorübertragenen Krankheiten (Med Malaria Venture, Genf und ETH Zürich) sowie bei Hefe (ETH Zürich).¹¹⁹ Daneben gab es noch Arbeiten zu natürlichen Gene Drives in Mäusen (Universität Zürich).

Eine öffentliche Debatte wurde in der Schweiz noch nicht geführt. Eine solche wird aber vom Bundesamt für Umwelt eingefordert, ebenso wie fallspezifische Betrachtungen von Nutzen und Risiken sowie das Erwägen von Alternativen, wenn es um Anwendungen geht (Baumgartner, 2018). Spezifische Anwendungsmöglichkeiten von Gene Drives in der Schweiz sind bislang nicht öffentlich vorgeschlagen worden.

Trägerorganismen eines synthetischen Gene Drives wären als GVO einzustufen. Für eine Regulierung kämen somit das Schweizer Gentechnikgesetz (GTG), die Einschliessungsverordnung (ESV) und die Freisetzungsverordnung (FrSV) zur Anwendung. Forschungsarbeiten zu Gene Drives würden dementsprechend zumindest eine Meldung an das Bundesamt für Umwelt erfordern. Die ESV und FrSV regeln nicht nur den Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen in der Umwelt, sondern auch den mit pathogenen oder gebietsfremden Organismen. Abhängig davon, in welche Risikoklassen nach ESV Forschungsarbeiten zu Gene Drives eingestuft würden und ob der Antragsteller über entsprechende Einrichtungen verfügt, würden die Arbeiten dann aber auch bewilligt werden müssen (EKAH, 2018). Für Arbeiten mit natürlichen Gene Drives dürfte dies nicht unbedingt gelten, da diese nicht unter die Kategorie GVO fallen. Ausgenommen hiervon wären natürliche Gene Drives, die als pathogen eingeschätzt werden. Die Freisetzungsverordnung (FrSV) untersagt das direkte Hantieren mit Organismen bestimmter Risikoklassen (3 und 4) in der Umwelt (EKAH, 2018).

Die ESV wurde im Projektzeitraum einer Revision unterzogen, mit den Zielen, «Melde- und Bewilligungsverfahren zu vereinfachen und zu vereinheitlichen, die Sicherheitsmassnahmen an den neusten Stand von Wissenschaft und Technik anzupassen sowie das schweizerische Recht auf diesem Gebiet besser mit dem europäischen zu harmonisieren» (Bundesamt für Umwelt BAFU, 2018). Neue Regelungen zur Biosecurity wurden erlassen. Revisionen, Ergänzungen und Änderungen, die vorgenommen wurden, standen vermehrt unter dem Aspekt, das Missbrauchspotenzial möglichst gering zu halten (Bundesamt für Umwelt BAFU, 2018).

¹¹⁹ Es konnte im Rahmen des Projektes nicht untersucht werden, ob in diesen Fällen auch experimentelle Laborarbeiten in der Schweiz stattgefunden haben.

Die Schweizer Allianz Gentechfrei (SAG) kritisierte, dass Gene Drives nicht explizit in die Einschliessungsverordnung aufgenommen wurden, und verweist dabei als Positivbeispiel auf die Niederlande (siehe Abschnitt 8.3.3). Wie in den Niederlanden sollten Arbeiten mit Gene Drives nicht nur meldepflichtig, sondern auch bewilligungspflichtig sein und automatisch der höchsten Sicherheitsstufe zugeordnet werden (Scherer, D'Andrea Luigi & Hock Zsafia, 2018).

Die hohe Invasivität von Gene Drive wurde laut SAG nicht ausreichend adressiert. Ähnlich positionierten sich diesbezüglich auch die Akademien der Wissenschaft Schweiz. Sie forderten eine Verlagerung des Fokus für die Risikoermittlung von der Art des Organismus auf die beabsichtigte Forschungsaktivität (Akademien der Wissenschaften Schweiz, 2019). Bei der Risikoermittlung sollen nicht nur Gefahren für den Menschen im Vordergrund stehen, sondern «auch die Umwelt als Ziel einer möglichen biokriminellen oder bioterroristischen Verwendung» (Akademien der Wissenschaften Schweiz, 2019, S. 1) von Gene Drives berücksichtigt werden.

Weiteren Handlungsbedarf sieht die SAG u. a. in der Frage nach der Vereinbarkeit von Gene Drive-Anwendungen mit der Würde der Kreatur, die in der Schweizer Bundesverfassung verankert ist, und sie hebt die Wichtigkeit der internationalen Harmonisierung bei Risikobewertungen und Informationsaustausch hervor (Scherer et al., 2018).

8.4. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Synthetische Gene Drives sind genetische Mechanismen, die zumeist auf CRISPR/Cas9 beruhen und die – einmal in das Genom von Organismen integriert – bewirken, dass sowohl der Gene Drive als auch zusätzliche Gene auf alle Nachkommen vererbt und ausgeprägt werden.

Gene Drives ermöglichen somit eine rasche Verbreitung und Durchsetzung von genetischen Eigenschaften in Populationen mit dem Ziel, diese Populationen zu verändern, zu minimieren oder zu eliminieren. Aktuell angedachte Anwendungen gibt es im Bereich Landwirtschaft, Naturschutz und Gesundheitsschutz. In der Landwirtschaft und im Naturschutz wird meist auf die Dezimierung von Populationen abgezielt – entweder von Schädlingen oder von eingeschleppten invasiven Arten, welche die heimische Biodiversität bedrohen. Im Gesundheitsschutz wird eine Anwendungsmöglichkeit in der Bekämpfung von Infektionskrankheiten gesehen, die über tierische Wirte übertragen werden. Forschung gibt es hier beispielsweise zur Dezimierung der Anophelesmücke als Malariaüberträgerin.

Interessant sind Gene Drives überwiegend wegen der hohen Effektivität und Spezifität für eine Zielart. Diskutiert werden sie vor allem für Fälle, in denen konventionelle Methoden bereits versagt haben oder aus anderen Gründen nicht verwendet werden sollen. Die hohe Invasivität von Gene Drive-Organismen resultiert auch in einer verglichen mit bisherigen GVO neuen Risikoqualität. Es wird davon ausgegangen, dass freigesetzte Gene Drives kaum oder nicht kontrollierbar und die Umweltauswirkungen nicht reversibel sind. Daraus ergeben sich Risikoabschätzung und Governance als die zentralen Herausforderungen.

Besonders schwierig ist es, die Auswirkungen von Populationsänderungen einzelner Populationen oder Arten auf Ökosysteme einschätzen zu können. Hier sind die Zusammenhänge komplex und das Wissen um die Rolle von einzelnen Arten/Populationen für Ökosysteme begrenzt. Eine weitere Frage ist, ob und inwieweit sich Gene Drives auf andere Arten ausbreiten können. Darüber hinaus wird das Risiko von Resistenzbildungen gegen Gene Drives gesehen. Solche unbeabsichtigten Umweltfolgen wären aber nicht nur auf intendierte Freisetzen von Gene Drives beschränkt, sondern könnten sich auch bei nicht intendierter Freisetzung von Gene Drives aus Laboratorien oder anderweitig geschlossenen Anlagen ergeben. Auch könnten Gene Drives durch Kombination genetischer Elemente, die im Genome Editing verwendet werden, unbeabsichtigt hergestellt werden.

Vor diesem Hintergrund betonen die Empfehlungen zur Governance von Gene Drives häufig das Vorsorgeprinzip und die Notwendigkeit für einen vorsichtigen Umgang mit dieser Technologie, die Einbeziehung der Öffentlichkeit und die Abwägung von Alternativen vor allfälligen Anwendungsentscheidungen – zumindest von denjenigen, die Forschung und Entwicklung in geschlossenen Systemen befürworten, aber Zurückhaltung und/oder besondere Massnahmen bei Feldversuchen einfordern. Daneben gibt es auch Akteurinnen und Akteure, die für ein vorsorgliches Moratorium in Forschung, Entwicklung und Anwendung eintreten.

Da Organismen durch die Integration des Gene Drives in das Genom jedenfalls unter das Schweizer Gentechnikrecht fallen, ist eine Einzelfallprüfung für Feldversuche ohnehin zwingend. Anders ist es eventuell bei Forschungsarbeiten im geschlossenen System, wo die Beantwortung normalerweise nur auf die verwendeten Organismen fokussiert.

Daraus ergibt sich für die Schweiz Handlungsbedarf in folgenden Bereichen:

- Öffentliche und breite Debatte, ob und in welchem Ausmass Forschung, Feldversuche und Anwendungen von Gene Drives möglich sein bzw. welche Einschränkungen formuliert werden sollten
- Klärung, ob Risikoabschätzung und Sicherheitsmassnahmen für Forschung im geschlossenen System und in Feldversuchen durch spezifische Elemente von Gene Drive ergänzt werden müssten, z. B. vorsorgliche Höherstufung der Sicherheitsstufe bei Arbeiten mit Gene Drives nach dem Vorbild von ZKBS oder RIVM
- Klärung, ob die Schweizer Gentechnikgesetzgebung in der jetzigen Form ausreichend ist
- Mitarbeit an der internationalen Harmonisierung von Risikoabschätzung und -management zu Gene Drives sowie an der allfälligen Anpassung der entsprechenden Informationsmechanismen im Rahmen des Cartagena-Protokolls

9. Rechtlicher Kontext und Regulierung von Genome Editing

Malte Gruber und Andrea Sommer

Kurz & knapp

- Die juristische Beurteilung von Genome Editing geht davon aus, dass sich die rechtliche Lage entsprechend der Vielzahl möglicher Anwendungsgebiete differenziert gestaltet und unterschiedliche Wertungen sowie Argumentationsweisen hervorbringt.
- Unter den themenübergreifenden Schlüsselfragen finden sich drei unterschiedliche Argumentationstypen: (1.) folgenorientierte Bewertungen des Verhältnisses von Risiko und Nutzen, (2.) moralisch-rechtliche Bewertungen aufgrund von Statusbestimmungen wie etwa Menschenwürde oder Würde der Kreatur, (3.) im engeren Sinne juristische Abwägungen von kollidierenden Grundfreiheiten und Eingriffsverboten zum Schutz bestimmter Lebewesen oder Rechtsgüter.
- Im Vordergrund steht eine eingehende Literaturrecherche und Rezeption interdisziplinärer Beiträge, um auf dieser Grundlage den juristischen Diskussionsstand kritisch zu reflektieren.
- Im Einzelnen untersucht werden die biomedizinischen Bereiche Xenotransplantation, Keimbahntherapie und Embryonenforschung; im Bereich der Landwirtschaft richtet sich die rechtliche Analyse auf die Pflanzen- und Tierzucht; darüber hinaus auf Gene Drive sowie auf immaterialgüterrechtliche Aspekte.

Bei der Prüfung des rechtlichen Kontexts ist die Anwendung von Genome Editing in der Medizin von Anwendungsbereichen in der Landwirtschaft und des Gene Drives zu unterscheiden. Die Diskussionsfelder unterscheiden sich in den jeweiligen Gesetzgebungsprozessen, weshalb sie zunächst zu ordnen und anschliessend gesondert zu untersuchen sind. Entsprechend differenziert lassen sich auch die unterschiedlichen Regelungen nachverfolgen, etwa im Bereich des europäischen und schweizerischen Patentrechts, des Gentechnikrechts und des Embryonenschutzrechts. Der vorliegende rechtswissenschaftliche Beitrag dieser Technikfolgenabschätzung ist deshalb nach Teilbereichen gegliedert. In seiner Untersuchung der rechtlichen Rahmenbedingungen nimmt er dabei auch Bezug auf die für die Schweiz relevanten Entwicklungen auf Ebene der EU.

9.1. Xenotransplantation

In der Transplantationsmedizin werden, je nach Herkunft des transplantierten Organs, des Gewebes oder der Zellen, drei Arten unterschieden: die Autotransplantation, bei welcher das Transplantat von den Betroffenen selber stammt und welche z. B. in Form von Haut- oder Blutstammzellenspenden praktiziert wird, die Allotransplantation, bei welcher das Transplantat von einem anderen Menschen stammt, und die hier behandelte Xenotransplantation, bei welcher ein tierisches Organ, Gewebe oder Zellen auf den Menschen übertragen werden (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 34). Die Xenotransplantation kann als eines der grossen Wirkungsfelder der Gentechnologie betrachtet werden (Reusser & Schweizer, 2014, Rz. 8 zu Art. 119

BV). Für die Schweiz wurde mit der Xenotransplantationsverordnung (XenoV) in Verbindung mit dem Transplantationsgesetz (TPG) bereits ein detailliertes Regelwerk geschaffen.

Eine wesentliche Problematik der Xenotransplantation stellt das Risiko übertragbarer Infektionskrankheiten dar. Dieses Risiko soll mit der Verwendung neuer technischer Hilfsmittel verringert werden. Dabei ist zum einen an Zoonosen, also vom Tier auf den Menschen übertragbare Infektionen zu denken. Zum anderen wird unter Umständen eine im Vergleich zur Alлотransplantation verstärkte Immunsuppression erforderlich sein, die ihrerseits wiederum Infektionen begünstigt. Das Erregerspektrum ist dabei ein anderes als bei der Alлотransplantation (siehe dazu Lang und Griessler, Kapitel 3 dieses Berichtes).

Rechtlich betrachtet, stellt die Xenotransplantation, im Zusammenhang mit Methoden wie Genome Editing, eine Schnittstellenthematik zwischen Humanmedizin und Gentechnologie an Tieren dar. Zum einen wird das Genom tierischen Ursprungs gezielt «humanisiert», sodass in dieser Hinsicht gentechnikrechtliche Normen zu berücksichtigen sind. Aufgrund der nachfolgenden Übertragung der Transplantate auf den Menschen ist die Thematik schliesslich auch im Bereich der Humanmedizin angesiedelt. Zu berücksichtigen sind zudem tierschutzrechtliche Aspekte.

Im Folgenden wird die Xenotransplantation vor allem mit Rücksicht auf Verfahren und Methoden des Genome Editings, namentlich im Hinblick auf «humanisierte» Organismen, einer rechtlichen Beurteilung unterzogen.

9.1.1 Schutzgegenstand des Transplantationsgesetzes

Seit dem 01.07.2007 gelten in der Schweiz das Transplantationsgesetz (TPG) sowie die Xenotransplantationsverordnung (XenoV). Das Transplantationsgesetz regelt gemäss Art. 2 Abs. 1 und gestützt auf Art. 119a der Bundesverfassung (BV) auch den Umgang mit Organen, Geweben oder Zellen menschlichen oder tierischen Ursprungs sowie mit daraus hergestellten Produkten (Transplantationsprodukten), die zur Transplantation auf bzw. in den Menschen bestimmt sind. Explizit wird der Umgang mit tierischen Organen, Geweben oder Zellen in den Art. 43 bis 48 TPG geregelt. Diese Regelungen dienen hauptsächlich dem menschlichen Gesundheitsschutz (Errass, 2013, S. 187, 226). In Anbetracht des erhöhten Infektionsrisikos, welches die Übertragung eines tierischen Transplantates oder eines daraus hergestellten Transplantatproduktes für den Menschen bedeutet, wurden entsprechende Vorhaben etwa einer Bewilligungspflicht unterstellt (Art. 43 Abs. 1 i.V.m. Abs. 2 lit. a und Abs. 3 lit. a TPG) (Büchler & Michel, 2014, S. 264).

9.1.2 Voraussetzungen für die Erteilung einer Bewilligung

Es existiert eine gesetzliche Bewilligungspflicht für die Übertragung tierischer Organe, Gewebe oder Zellen oder daraus hergestellter Transplantationsprodukte auf den Menschen (Art. 43 Abs. 1 TPG). Bei der Erteilung der Bewilligungen (Art. 43 Abs. 2 und 3 TPG) wird zwischen klinischen Versuchen und Standardbehandlungen unterschieden. In einer nicht abschliessenden Aufzählung werden wiederum Bereiche genannt, in welchen der Bundesrat weiterführende

Vorschriften erlässt. Nach Art. 48 TPG ist der Bundesrat ermächtigt, Vorschriften über den Umgang mit tierischen Organen, Geweben und Zellen zu erlassen. Entsprechend stützt sich die XenoV auf Art. 48, 50 Abs. 2, 59 Abs. 6 und 60 Abs. 1 TPG.

Die XenoV enthält Bestimmungen zu den Voraussetzungen und Folgemaassnahmen im Zusammenhang mit klinischen Versuchen und Standardbehandlungen sowie zu den dafür geltenden Sorgfaltspflichten. Zudem regelt sie die – haftungsrechtlich relevanten – Sicherheitsmassnahmen und Verhaltensregeln, welche sich für die betroffenen Personen aus der Xenotransplantation ergeben (siehe Art. 1 XenoV).

Art. 44 TPG schreibt zudem in einem Pflichtenkatalog für Inhaberinnen und Inhaber von Bewilligungen vor, dass die Empfängerinnen oder Empfänger xenogener Transplantate regelmässig auf Krankheitserreger untersucht werden müssen. Dasselbe gilt gemäss Art. 45 TPG auch für das zu transplantierende tierische Material (Dörr, 2010, S. 123 ff.).

Nachfolgend wird genauer zu erörtern sein, ob die Transplantation tierischer Organe, Gewebe oder Zellen, welche mithilfe von Genome Editing genetisch verändert wurden, nach den geltenden Bestimmungen des TPG sowie der XenoV zugelassen werden kann. Zu unterscheiden ist wiederum die Anwendung im Rahmen klinischer Studien von jener in Standardbehandlungen.

9.1.3 Anwendung im Rahmen klinischer Studien

Die XenoV regelt in Art. 3 bis 12 die für die Bewilligung klinischer Versuche massgeblichen Voraussetzungen. Neben den in Art. 3 Abs. 1 XenoV genannten allgemeinen Voraussetzungen gilt für gentechnisch veränderte tierische Organe, Gewebe und Zellen auch Abs. 2 der genannten Bestimmung. Diese Norm besagt, dass die Bewilligung für einen klinischen Versuch mit gentechnisch veränderten tierischen Organen, Geweben oder Zellen oder daraus hergestellten Transplantatprodukten erteilt wird, wenn die Qualität und die biologische Sicherheit der gentechnisch veränderten Körpersubstanzen oder Produkte gegenüber der Versuchsperson sowie für Mensch, Tier und Umwelt gewährleistet sind. Überdies bedarf es mit Rücksicht auf den Schutz der Umwelt und den indirekten Schutz des Menschen (Art. 3 Abs. 2 lit. a und b XenoV) der Zustimmung durch das Bundesamt für Umwelt. Um hyperakute Abstossungsreaktionen zu verhindern, werden Genmanipulationen von tierischen Organen regelmässig erforderlich sein (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 47); siehe dazu auch Kapitel 3, insbesondere Abschnitt 3.4.1 in diesem Band.

Art. 3 Abs. 2 XenoV muss zudem im Lichte von Art. 43 Abs. 2 TPG betrachtet werden. Diese Bestimmung verlangt, dass ein Infektionsrisiko für die Bevölkerung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen ist (lit. a). Zudem muss ein therapeutischer Nutzen erwartet werden können (lit. b), die erforderlichen fachlichen und betrieblichen Voraussetzungen müssen erfüllt sein (lit. c) und ein geeignetes Qualitätssicherungssystem muss vorhanden sein (lit. d).

Im Hinblick auf das bei der Übertragung tierischer Organe gesteigerte Infektionsrisiko ist fraglich, welcher Nachweis erbracht werden muss, damit dieses Infektionsrisiko als «mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen» gilt. Genome Editing verspricht in diesem Zusammenhang

nunmehr besondere Fortschritte, indem Transplantate derart verändert werden könnten, dass sie für den Menschen ein geringeres Infektionsrisiko bergen. Dieses Ziel könnte etwa durch gezieltes Unschädlichmachen endogener Retroviren, deren Erbinformationen im Genom von Lebewesen enthalten sein können, erreicht werden (siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.4.3).

Laut Botschaft des Schweizerischen Bundesrats zum Transplantationsgesetz muss der Nachweis dafür, dass ein Infektionsrisiko für die Bevölkerung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, unter Anwendung neusten Wissens erbracht werden (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 164). Die Botschaft führt jedoch weiter aus, dass die Übertragung oder Entstehung einer Infektion jedenfalls nicht vollständig ausgeschlossen werden könne, weshalb Versuche, welche eine Übertragung tierischer Organe, Gewebe oder Zellen auf den Menschen vorsehen, nur unter Erwartung eines therapeutischen Nutzens bewilligt werden sollten. Es wird hiermit eine Abwägung vorgenommen, bei welcher der zu erwartende Nutzen höher zu gewichten ist als die nicht ganz ausschliessbaren Risiken. Als Beispiel für einen entsprechenden Nutzensnachweis wird vorgeschlagen, dass das Überleben und die adäquate Funktion der geplanten Übertragung bei einer Tierspezies (z. B. vom Schwein auf einen nicht menschlichen Primaten) aufgezeigt werden müsste (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 164). Genauere Ausführungen, insbesondere zum Massstab für den Nachweis einer mit hoher Wahrscheinlichkeit fehlenden Infektionsgefahr, sind in der Botschaft nicht vorhanden.

Um die daran anschliessende Frage zu beantworten, was einem therapeutischen Nutzen entspricht, muss ein Blick auf die allgemeine Zweckbestimmung der Transplantationsmedizin erfolgen. Wie der Bundesrat im Zusammenhang mit der Xenotransplantation im Rahmen klinischer Studien ausführt, sollte diese keinem rein kosmetischen Zweck folgen (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 164). «Bei der Transplantation werden irreversibel geschädigte Organe, Gewebe oder Zellen durch funktionierende ersetzt» (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 34). Transplantiert würden Organe wie Herz, Niere, Leber, Lunge, Bauchspeicheldrüse und Dünndarm, Gewebe wie Augenhornhäute, Haut, Gefässe, Knochen, Knorpel sowie Zellen wie Blutstammzellen und Inselzellen der Bauchspeicheldrüse (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 34). Es liegt demnach nahe, zu bestimmen, dass beispielsweise eine Nierentransplantation zu keinem anderen als zu einem therapeutischen Zweck erfolgen soll. Anders zu beurteilen wäre demnach etwa eine Verjüngungskur für das Erscheinungsbild durch Blutstammzellen. Forschende an der University of California in San Francisco haben etwa entdeckt, wie sie mit Blutstammzellen junger Tiere dem degenerativen Abbau von Mäusen entgegenwirken können (Lutterotti, 2014). Dabei wurden zwar vorrangig die kognitiven Fähigkeiten der Tiere verbessert, doch auch dies kann unter Umständen als nicht mehr therapeutisch, sondern als Enhancement betrachtet werden.

Eine Arbeitsgruppe der Akademien der Wissenschaften Schweiz, welche sich von 2008 bis 2012 in Zusammenarbeit mit der TA-SWISS sowie der Nationalen Ethikkommission im Bereich Humanmedizin der Thematik des «Human Enhancement» zuwandte, liess jedoch gerade in Bezug auf die Frischzelltherapie in einem durch die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften realisierten Bericht verlauten, dass sich die Bemühung, die eigene Person körperlich und psychisch zu verbessern, direkt mit der Abwendung empfundenen Leids oder potenzieller Bedrohung verknüpfen liesse. Enhancement-Angebote der Medizin können gemäss diesem Bericht, je nach Leseart, deshalb genauso zur Verminderung oder Verhinde-

rung von Leid beitragen wie die herkömmlicherweise anerkannten therapeutischen Angebote. Eine klare Grenzziehung erweist sich insoweit als schwierig (Ritzmann, 2012, S. 34). Spricht man der Behandlung den therapeutischen Nutzen ab, bleiben zudem noch andere Beispiele, etwa die angesprochene Verbesserung geistiger Fähigkeiten, bei welcher die Grenze zwischen Therapie und Enhancement noch weniger klar bestimmbar sein dürfte. Durch Techniken wie CRISPR/Cas9 kann die Thematik dadurch an Brisanz gewinnen, dass Vorhaben, welche bis anhin als unrealisierbar galten, künftig nicht mehr abwegig erscheinen.

Zusammenfassend wird demnach für eine Xenotransplantation im Rahmen einer klinischen Studie der Nachweis zu erbringen sein, dass ein Infektionsrisiko für die Bevölkerung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Der Tatsache, dass die Übertragung oder Entstehung einer Infektion nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann, soll damit begegnet werden, dass das entsprechende Risiko immerhin nicht zu einem blossen kosmetischen Zweck in Kauf genommen werden soll. Allerdings könnte sich die Grenzziehung zwischen therapeutischem Nutzen und Enhancement oder kosmetischen Zwecken in Zukunft problematisch gestalten.

9.1.4 Anwendung im Rahmen von Standardbehandlungen

Die Voraussetzungen für die Erteilung einer Bewilligung für eine Xenotransplantation im Rahmen einer Standardbehandlung sind in den Art. 13 bis 16 XenoV geregelt. Im Gegensatz zur Anwendung im Rahmen eines klinischen Versuches wird für eine Standardbehandlung gemäss Art. 43 Abs. 3 lit. a TPG der Nachweis verlangt, dass ein Infektionsrisiko für die Bevölkerung nicht nur mit hoher Wahrscheinlichkeit, sondern generell ausgeschlossen ist. Dabei ist wie bei klinischen Versuchen wiederum auf das neuste Wissen abzustellen (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 164). Eine Empfehlung des Europarates zur Xenotransplantation hält fest, dass ausserhalb der klinischen Forschung eine Xenotransplantation nur dann bewilligt werden sollte, wenn gemäss den international anerkannten wissenschaftlichen Normen genügend Beweise dafür erbracht werden können, dass kein Risiko für die Bevölkerung, insbesondere kein Infektionsrisiko, besteht und ein therapeutischer Nutzen nachgewiesen ist (Europarat, 2003, Art. 5 Abs. 2 lit. I und II). Der Europarat erlässt Empfehlungen dieser Art ergänzend zu den Zusatzprotokollen¹²⁰ zur Biomedizinkonvention (BMK), welche für die Schweiz völkerrechtliche Geltung hat (Büchler & Michel, 2014, S. 228).

Ein therapeutischer Nutzen muss im Unterschied zum klinischen Versuch folglich nicht nur zu erwarten, sondern nachgewiesen sein (Art. 43 Abs. 3. lit. b TPG). Betreffend die fachlichen und betrieblichen Voraussetzungen sowie den Bedarf nach einem Qualitätssicherungssystem verweist Art. 43 Abs. 3 lit. c TPG auf die Voraussetzungen für die Bewilligung des klinischen Versuchs.

¹²⁰ Zusatzprotokoll zum Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin über das Verbot des Klonens von menschlichen Lebewesen vom 12. Januar 1998, SEV-Nr. 168; Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin bezüglich der Transplantation von menschlichen Organen und Gewebe vom 01. Mai 2006, SEV-Nr. 186; Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin betreffend biomedizinische Forschung vom 25. Januar 2005, SEV-Nr. 195; Zusatzprotokoll zur Konvention über Menschenrechte und Biomedizin betreffend der Gentests zu gesundheitlichen Zwecken vom 27. November 2008, SEV-Nr. 203.

In seiner Botschaft legte der Bundesrat seine jedenfalls zum Zeitpunkt des Gesetzeserlasses dem Stand der Wissenschaft entsprechende Auffassung dar, dass ein Infektionsrisiko für die Bevölkerung allenfalls bei bestimmten Geweben oder Zellen ausgeschlossen werden könne (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 164). Demgegenüber ist inzwischen vorstellbar, dass mittels Genome Editing oder ähnlicher Methoden ein Infektionsrisiko tatsächlich eliminiert werden könnte (siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.4.3 in diesem Band). Eine gewisse Spannung lässt sich in den Aussagen der Botschaft zum TPG insoweit ausmachen, als im Zusammenhang mit dem verlangten Nachweis eines therapeutischen Nutzens noch verlautet wird, dass ein solcher verlangt werde, weil nur unter dieser Voraussetzung ein letztlich nie vollständig ausschliessbares Restrisiko einer Infektion in Kauf genommen werden sollte (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 164). Das Gesetz sieht also den Ausschluss eines Risikos vor, welches gleichzeitig im Rahmen eines Restrisikos an anderer Stelle vorbehalten bleibt. Die Inkaufnahme bedingt einen nachgewiesenen therapeutischen Nutzen. Fraglich bleibt, ob ein nachweislicher therapeutischer Nutzen das Infektionsrisiko für Empfangende und Bevölkerung rechtfertigen kann (Dörr, 2010, S. 128). Vor allem ist zu fragen, worin der Unterschied zur weniger weitgehenden Voraussetzung nach Art. 43 Abs. 2 lit. a TPG besteht.

Betreffend das Infektionsrisiko kann folgende Kaskade erstellt werden: Für den Erhalt einer Bewilligung für eine Xenotransplantation im Rahmen eines klinischen Versuches wird der Nachweis vorausgesetzt, dass ein Infektionsrisiko «mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen» ist. Für eine Standardbehandlung muss ein solches hingegen als generell «ausgeschlossen» gelten. «Ausgeschlossen» stellt im Zusammenhang mit der Bewilligungspflicht jedoch kein Faktum dar, sondern lediglich eine normative Annahme, welche von entsprechenden Belegen gestützt werden soll.

Umgang mit Restrisiken – Anwendung des Vorsorgeprinzips

Nicht Gegenstand des Bewilligungsverfahrens kann demnach ein tatsächliches Restrisiko sein, welches als unvorhersehbar gilt und faktisch selbst dann nicht ausgeschlossen werden kann, wenn die Verwirklichung einer bestimmten Gefahr als «ausgeschlossen» gilt. Für nicht erkennbare Risiken ist es aus haftpflichtrechtlicher Perspektive insoweit naheliegend, nach geltendem Recht Spezialtatbestände im Sinne einer Gefährdungshaftung zu entwerfen (Zech, 2016, S. 32). Bei der tatsächlichen Verwirklichung eines Restrisikos kämen dann entsprechende Prinzipien, ähnlich denjenigen der umweltrechtlichen Vorsorge oder des Verursacherprinzips, zur Anwendung.

Art. 44 TPG statuiert diesbezüglich bereits verschiedene Pflichten, an welche Bewilligungsinhaberinnen und -inhaber gebunden sind. Beispielsweise werden diese nach Art. 44 lit. f TPG angehalten, bei einer Feststellung, die für den Schutz der Gesundheit der Bevölkerung von Bedeutung sein könnte, unverzüglich alle notwendigen Massnahmen zu treffen und die zuständigen Behörden sofort zu informieren. Zudem kann der Bundesrat nach Art. 46 lit. a TPG zum Schutz potenziell Geschädigter Sicherstellungsmassnahmen festlegen, indem er z. B. entsprechende Haftpflichtversicherungen vorschreibt (vgl. auch Art. 46 lit. b und c TPG). Im Sinne des Verursacherprinzips hat der Gesetzgeber zudem festgehalten, dass die Verursachenden die Kosten für Massnahmen tragen müssen, welche die zuständigen Behörden zu treffen hätten,

um ein Infektionsrisiko für die Bevölkerung abzuwehren oder zu vermindern oder um durch Infektionen entstandene Schäden festzustellen oder zu beseitigen (Art. 47 lit. a und b TPG). Als Verursacher oder Verursacherin wird in der Regel der Bewilligungsinhaber oder die Bewilligungsinhaberin heranzuziehen sein (Häfelin, Müller & Uhlmann, 2016, Rz. 2503).

In der Schweiz wurde das Vorsorgeprinzip ursprünglich als umweltrechtliches Leitprinzip eingeführt (Rippe, 2001, S. 3 f.). Der Grundsatz des Vorsorgeprinzips, welcher ebenso wie das Verursacherprinzip in Art. 74 Abs. 2 BV verankert ist, findet nicht nur weitere Erwähnung im Umweltschutzgesetz (siehe dazu Art. 1 Abs. 2 sowie Art. 11 Abs. 2 USG), sondern – und dies ist gerade im Zusammenhang neuer biotechnologischer Verfahren von Bedeutung – auch im von der Schweiz ratifizierten Protokoll von Cartagena (Art. 1 Cartagena-Protokoll). Bei der Ausarbeitung des Gentechnikgesetzes wurde das Vorsorge- sowie das Verursacherprinzip schliesslich, gemäss Bericht der Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur (2001, S. 2 f.), aus dem Umweltrecht übernommen.

Mit der Ratifizierung des Protokolls von Cartagena akzeptiert die Schweiz allerdings ein Vorsorgeprinzip, welches im Hinblick auf den Umgang mit Ungewissheit über dasjenige des Umweltschutzgesetzes hinausgeht (Rippe, 2001, S. 3 f.). Wörtlich bestimmt das Protokoll von Cartagena folgendes Ziel: «Im Einklang mit dem Vorsorgeprinzip in Grundsatz 15 der Erklärung von Rio über Umwelt und Entwicklung zielt dieses Protokoll darauf ab, zur Sicherstellung eines angemessenen Schutzniveaus bei der sicheren Weitergabe, Handhabung und Verwendung der durch moderne Biotechnologie hervorgebrachten lebenden veränderten Organismen, die nachteilige Auswirkungen auf die Erhaltung und nachhaltige Nutzung der biologischen Vielfalt haben können, beizutragen, wobei auch Risiken für die menschliche Gesundheit zu berücksichtigen sind und ein Schwerpunkt auf der grenzüberschreitenden Verbringung liegt» (Art. 1 Cartagena-Protokoll).

Diese gesetzlichen Grundlagen bilden somit die massgebenden rechtlichen Voraussetzungen, um im Sinne des Verursacher- sowie des Vorsorgeprinzips auch den mit der Xenotransplantation verbundenen Restrisiken zu begegnen. Der technische Fortschritt könnte dazu führen, dass aus sicherheitstechnischen Aspekten künftig nicht nur Bewilligungen für die Transplantation von tierischen Zellen und Geweben erteilt werden können, sondern auch für die Transplantation ganzer tierischer Organe. Inwieweit ein eng verstandenes Vorsorgeprinzip mit den damit möglichen Anwendungen von Genome Editing-Verfahren in Einklang zu bringen ist, wird zu diskutieren sein.

Xenotransplantation: Ultima Ratio oder Mittel der ersten Wahl?

Die Bewilligungsvoraussetzungen für Standardbehandlungen sowie für klinische Versuche werden von Art. 13 resp. Art. 3 XenoV konkretisiert. Art. 3 XenoV stellt dabei für klinische Versuche primär auf die Qualifikationen und Sachkenntnisse der mitwirkenden Fachpersonen ab. Im Zusammenhang mit gentechnisch veränderten tierischen Organen, Geweben und Zellen gelten zusätzliche Voraussetzungen, welche auch Art. 13 Abs. 2 lit. A und b XenoV für Standardbehandlungen auf identische Weise wiedergeben. Wiederum ist die Rede von einer Gewährleistung der «biologischen Sicherheit» (Art. 13 Abs. 2 lit. A XenoV).

Eine weitere Voraussetzung für Standardbehandlungen findet sich in Art. 13 Abs. 1 lit. C XenoV, wonach der Empfängerin oder dem Empfänger keine andere therapeutische Methode von vergleichbarem Nutzen zur Verfügung stehen darf. Fraglich ist in dieser Hinsicht, ob eine Allotransplantation trotz besonderer Umstände, wie z. B. langen Wartelisten, als Methode von vergleichbarem Nutzen gelten kann. Im Jahr 2017 sind in der Schweiz 3,3 % der Patientinnen und Patienten während der Wartezeit auf eine Herz-, Lungen-, Leber-, Nieren-, Pankreas- oder Dünndarmspende verstorben (Swisstransplant, 2017, S. 38). Nach Angaben des Bundesamtes für Gesundheit betrug der Anteil der Streichungen von der Warteliste aufgrund vorzeitigen Todes der Patientinnen und Patienten im selben Jahr rund 10,3 % (Bundesamt für Gesundheit BAG, 2018b).

Ziel der Ermöglichung von Xenotransplantationen wäre schliesslich unter anderem, dem Mangel an menschlichen Spenderorganen begegnen zu können (Dörr, 2010, S. 123; Vallotton & Weibel, 2000, S. 1719). Sollte die Methode tatsächlich für Standardbehandlungen tauglich werden, müsste geklärt werden, ob sie in dem Zusammenhang jeweils nur als Ultima Ratio zur Anwendung kommen könnte. Fraglich ist also, ob die Xenotransplantation erst nach vergeblichen Warten auf ein passendes Allotransplantat infrage kommen sollte oder bereits von vornherein als Alternative einsetzbar wäre.

Der Nachweis der fehlenden Alternative wird rechtlich vorausgesetzt, weil nach dem bisherigen Stand der Wissenschaft eine Infektion gerade bei Xenotransplantationen nicht ausgeschlossen werden kann und somit eine Allotransplantation bislang die bessere Option darstellt. Grundsätzlich sollte demzufolge die weniger risikobehaftete Methode zur Anwendung kommen (Schweizerischer Bundesrat, 2007, S. 12). Die Forschung um Genome Editing wird zeigen, ob tierische Organe einst derart präpariert werden können, dass sie bei der Übertragung für den Menschen ein geringeres Risiko als die Allotransplantation oder andere Alternativen darstellen. Wäre dem so, könnte der Nachweis eines Mangels an vergleichsweise wirksameren Methoden, gerade in Anbetracht langer Wartezeiten für menschliche Spenderorgane, wohl in den meisten Fällen erbracht werden.

Pflichten nach Empfang eines Xenografts

Im Zeichen des Infektionsschutzes steht unter anderem auch die in Art. 44 lit. a TPG verankerte Pflicht, die Empfängerin oder den Empfänger des Transplantats regelmässig und langfristig auf Krankheitserreger oder entsprechende Hinweise zu untersuchen. Diese Pflicht betrifft schliesslich nicht nur Bewilligungsinhaberinnen und Bewilligungsinhaber, sondern auch die Empfangenden von Transplantaten selbst. Deren Pflichten werden für den klinischen Versuch in Art. 5 ff. XenoV und für die Standardbehandlungen in den Art. 13 ff. XenoV konkretisiert. Besonders augenfällig erscheint diese umfassende Verpflichtung in Art. 5 Abs. 2 lit. b XenoV, wonach die Empfangenden über die Notwendigkeit lebenslanger medizinischer Untersuchung im Sinne des Informed-consent-Prinzips (Dörr, 2010, S. 128) informiert werden müssen.¹²¹ Zudem wird eine Pflicht statuiert, neue Kontaktpersonen der Empfängerin oder des Empfängers dem Bewilligungsinhabenden sofort zu melden (Art. 5 Abs. 2 lit. c XenoV).

¹²¹ Siehe ebenfalls Art. 7 Abs. 1 XenoV: Pflicht der Bewilligungsinhaberin oder des Bewilligungsinhabers, den Empfangenden regelmässig medizinisch zu untersuchen.

Diese verpflichtende Zustimmung zu lebenslangen Untersuchungen könnte jedoch als lebenslange Freiheitsbeschränkung aufgefasst werden. Eine Widerrufsmöglichkeit ist nicht vorgesehen, was im Widerspruch zum Informed-consent-Prinzip steht (Dörr, 2010, S. 128). Kommt der Transplantatempfänger oder die Transplantatempfängerin der Pflicht zur Nachuntersuchung nicht oder nur ungenügend nach, fehlen entsprechende Sanktions- oder Haftungsmöglichkeiten (Dörr, 2010, S. 123). Gäbe es solche, müssten diese wiederum wohl als Eingriffe in die persönliche Freiheit und körperliche Unversehrtheit gewertet werden. Sollte die Xenotransplantation als Therapie infolge verbesserter Technik und möglicher Humanisierung der Transplantate tatsächlich massentauglich werden, könnte dies in ferner Zukunft und mit ausreichenden Langzeiterfahrungen möglicherweise auch das Bedürfnis nach lebenslangen Nachuntersuchungen mindern. Bis dahin sollte die Möglichkeit der Xenotransplantation im Lichte des Informed-consent-Prinzips nochmals genauer betrachtet werden.

Ein weiteres Problem der praktischen Handhabung besteht im Zusammenhang mit der Tatsache, dass nicht nur der Transplantatempfangenden selbst von potenziellen Risiken betroffen sein können. Gemäss Art. 6 XenoV sind neben primären auch sekundäre Kontaktpersonen zu informieren und um eine schriftliche Bestätigung der Information zu ersuchen. Kontaktpersonen sind gemäss Art. 2 Abs. 1 lit. b XenoV diejenigen Personen, welche direkt oder indirekt mit Körperflüssigkeiten des Transplantatempfängers in Berührung kommen, wie z. B. Intimpartner oder -partnerinnen oder medizinisches Personal. Um eine Bewilligung für die Xenotransplantation zu erhalten, muss also nach Art. 6 Abs. 1 XenoV der Nachweis erbracht werden, dass auch Kontaktpersonen über die mit der Transplantation verbundenen Massnahmen und Verhaltensregelungen informiert wurden (z. B. im Zusammenhang mit Risiken beim Umgang mit biologischen Proben).

Offen bleibt dabei freilich die Frage, wie eine Durchsetzung dieser Regelung praktisch gelingen soll. Die Anzahl an Kontaktpersonen kann schnell unüberschaubar werden (weiterführend Dörr, 2010, S. 129). Da seit Einführung des TPG sowie der XenoV in der Schweiz noch kein tierisches Organ auf einen Menschen übertragen wurde, haben sich die Fragen nach der praktischen Durchführbarkeit des angesprochenen Regelwerkes noch nicht aufgedrängt. Sollte jedoch etwa mit Genome Editing die erfolgreiche Vornahme von Xenotransplantationen in erreichbare Nähe rücken, sollten die Bestimmungen der XenoV nochmals analysiert und gegebenenfalls überarbeitet werden.

9.1.5 Haftung

Eine spezifische Haftungsregel für die Vornahme von Xenotransplantationen oder für die Herstellung von Transplantaten gibt es nicht. Zum Zuge kommen deshalb die allgemeinen Rechtsnormen, insbesondere privatrechtliche Anspruchsgrundlagen. Eine gesonderte Versicherungspflicht respektive eine Sicherstellung der Leistung im Falle einer Haftpflicht ist hingegen gemäss Art. 26 Abs. 1 und 2 XenoV ausdrücklich für die Xenotransplantation sowie für die Abgabe entsprechender Transplantate an Dritte vorgesehen (Schweizerische Gesellschaft für Haftpflicht- und Versicherungsrecht – SGHVR, 2012, S. 195).

TPG und GTG

Art. 46 TPG schreibt eine Sicherstellung der Haftpflicht zum Schutze geschädigter Personen fest. Als sicherzustellende Summe sieht Art. 26 XenoV einen Betrag von 20 Millionen Franken vor. Mangels einschlägiger Erfahrungen ist das tatsächliche Schädigungspotenzial derzeit noch nicht abschätzbar.¹²²

Die Summe wurde aus diesem Grund ebenso hoch angesetzt wie für den Umgang mit gentechnisch veränderten, pathogenen oder gebietsfremden Organismen in geschlossenen Systemen (vgl. Art. 2 Abs. 1 ESV) oder in der Umwelt (vgl. Art. 2 Abs. 1 FrSV).¹²³ Die Sicherstellungspflichten der entsprechenden Verordnungen beziehen sich auf das Gentechnikgesetz (GTG).

Bei durch Genome Editing veränderten tierischen Transplantaten ergibt sich die Besonderheit, dass es sich damit um gentechnisch veränderte Organe, Gewebe oder Zellen handelt, welche gleichzeitig zum Zwecke der Xenotransplantation verwendet werden können. In dieser Verwendung sind sie wiederum den Haftungsnormen von TPG und XenoV unterstellt. Das Schädigungspotenzial ist dabei in zweierlei Hinsicht nicht einschätzbar: zum einen, weil es sich um gentechnisch veränderte Organismen handelt, zum anderen, weil diese für Xenotransplantationen eingesetzt werden.

Wer Organe, Gewebe oder Zellen (nachfolgend «Organe») gentechnisch verändert, unterliegt grundsätzlich dem GTG, dessen Anwendbarkeit sich aus Art. 3 Abs. 1 i.V.m. Art. 5 Abs. 4 GTG ergibt. Gemäss Art. 30 Abs. 1 GTG haftet für Schäden, die beim Umgang wegen der Veränderung des genetischen Materials entstehen, wer als bewilligungs- oder meldepflichtige Person mit gentechnisch veränderten Organismen im geschlossenen System umgeht, solche Organismen im Versuch freisetzt oder sie unerlaubt in Verkehr bringt. Bezogen auf die Xenotransplantation könnte auch die Vornahme der Transplantation als solche den Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen darstellen.

Derjenige Bewilligungsinhaber, welcher den Organismus lediglich gentechnisch verändert, wäre zunächst dem GTG unterstellt. Allerdings bestimmt Art. 26 XenoV eine Sicherstellungspflicht zur Deckung für Schäden für jede Person, die Organe zum Zwecke einer Transplantation an Dritte abgibt. Die Sicherstellungspflicht ist zwar keine Haftungsnorm. Sie trägt aber dem Umstand Rechnung, dass in der Praxis bei der Vornahme von Xenotransplantationen mehrere Akteurinnen und Akteure involviert sein können. Ausnahmen davon bilden Konstellationen, in denen die gentechnische «Operation», das sterile Halten der Tiere sowie die Übertragung auf den Menschen von derselben rechtlichen Trägerschaft durchgeführt würden. Im Übrigen werden jedoch Fälle solidarischer Haftung zu erwarten sein. Die zumindest für den Schadensausgleich im Innenverhältnis entscheidende Frage, ob die Schädigung auf die gentechnische Veränderung der Organe oder die Transplantation selbst zurückzuführen ist, müsste im Einzelfall auf den – in derartigen Haftungskonstellationen schwierigen – Nachweis des Kausalzusammenhangs eingehen.

¹²² Erläuternder Bericht Xenotransplantationsverordnung (Schweizerischer Bundesrat, 2007, S. 20), welcher darauf hinweist, dass sich die Summe aufgrund des ähnlich ungewissen Schädigungspotenzials an der entsprechenden Regelung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen bzw. in der Umwelt orientiere, mit Verweis auf die Einschliessungsverordnung (ESV) sowie die Freisetzungsverordnung (FrSV); zum Ganzen Dörr (2010, S. 130).

¹²³ Die Sicherstellung von 20 Millionen Franken betreffend: Art. 11 Abs. 3 lit. a FrSV resp. Art. 13 Abs. 1 lit. a ESV.

Vor dem Hintergrund dieser Problemlage reichen die gesetzgeberischen Versuche, ein adäquates Haftungsregime zu entwickeln, bereits weit zurück. Bei Einführung der Xenotransplantationsverordnung stellte sich die Frage nach einem Bedarf an entsprechenden Haftungsnormen. Im Falle einer Schädigung allein auf die allgemeinen privatrechtlichen Massstäbe im Sinne von Art. 41 Obligationenrecht (OR) abzustellen, wurde nach der Botschaft des Bundesrates zum Transplantationsgesetz vom 12. September 2001 für ungenügend erachtet, weil ein Verschulden wohl selten nachgewiesen werden könne. Im Hinblick auf die gravierenden Risiken würde dieser Ansatz zu wenig Schutz bieten. Auch Art. 55 OR wurde als ungenügende Haftungsgrundlage betrachtet. Der Vorentwurf des TPG sah für Xenotransplantationen noch eine Gefährdungshaftung vor (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 128).

Auf eine solche spezielle, im TPG verankerte Gefährdungshaftung wurde jedoch im weiteren Gesetzgebungsverfahren verzichtet (vgl. W. Fellmann, 2000). Begründet wurde dies damit, dass nach damaliger Rechtslage die Gefährdungshaftung des Umweltschutzgesetzes für den Umgang mit pathogenen oder gentechnisch veränderten Organismen grundsätzlich auch auf die Xenotransplantation anwendbar war. Geändert wurden in der Folge hingegen die Bestimmungen zur Produkthaftungspflicht.

Gemäss dem zu gleicher Zeit zur Diskussion stehenden Entwurf zum Umweltschutzgesetz sollte grundsätzlich auch die transplantierende Ärztin oder der transplantierende Arzt haften. Dies wurde in der Botschaft des Bundesrates zum Transplantationsgesetz vom 12. September 2001 als sachgerecht bezeichnet. Mit Art. 59a Abs. 1 USG sollte eine allgemeine Gefährdungshaftungsnorm für Betriebe und Anlagen eingeführt werden, in denen mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Organismen umgegangen wird. Als Haftungsvoraussetzung wurde die Verwirklichung einer von entsprechenden Organismen ausgehenden Gefahr bezeichnet. Bei gentechnisch veränderten Organismen bestehe die typische Gefahr darin, dass so veränderte Eigenschaften sich erneut verändern würden (mit Verweis auf die Instabilität der Erbeigenschaften) oder auf andere Organismen übertragen würden (Gentransfer) und dadurch ein Schaden entstehe (Schweizerischer Bundesrat, 2000, S. 2 f.).

Anstelle einer Änderung des USG hatte die ständerätliche Kommission im Anschluss beschlossen, von dem vom Bundesrat eingeschlagenen Weg, die Lücken in der Rechtsetzung der ausserhumanen Gentechnologie im Rahmen des USG zu schliessen, abzuweichen und ein spezielles, einheitliches Gentechnikgesetz zu schaffen (Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur, 2001, S. 2 f.). Haftungsbestimmungen finden sich heute somit im GTG sowie im Produkthaftungsgesetz (PrHG). Was die Haftpflichtregelungen betrifft, folgte die ständerätliche Kommission im Wesentlichen jedoch der vom Bundesrat in seiner Botschaft vorgezeichneten Linie. Diese entspricht einer verstärkten umweltrechtlichen Gefährdungshaftung für Anlagen und Betriebe, in denen mit gentechnisch veränderten Organismen umgegangen wird. Auch wurde gemäss dem ständerätlichen Bericht das Vorsorge- und das Verursacherprinzip aus dem Umweltschutzgesetz übernommen (Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur, 2001, S. 2 ff.). Als zentrale Haftungsregelung soll im Folgenden die Haftung nach PrHG erläutert werden.

Haftung nach PrHG

Die Haftung nach Art. 1 PrHG setzt vier haftungsbegründende Merkmale voraus, welche von der geschädigten Seite darzutun sind: Schaden, fehlerhaftes Produkt, Kausalzusammenhang zwischen Produktfehler und eingetretenem Schaden sowie Herstellereigenschaften der potenziell haftpflichtigen Person (W. Fellmann, 2015, Rz. 1 zu Art. 1 PrHG; Dörr & Padrutt, 2010, Rz. 14). Als Schäden im Sinne des PrHG gelten nach Art. 1 Abs. 1 lit. a und b PrHG in erster Linie Schädigungen von Personen, unter bestimmten Bedingungen aber auch Sachschäden.

Haftungsverantwortlich sind die Herstellenden (Art. 2 PrHG). Hier stellt sich die Frage, wer Herstellende im Sinne des PrHG sein können. Zum einen kommen als Herstellende in Betracht, welche ein Produkt z. B. gentechnisch verändern, zum anderen könnte es zweckmässig sein, bereits diejenigen einer Haftung zu unterstellen, die das Verfahren dazu entwickelt oder verbessert haben, mithin die Werkzeuge zur gentechnischen Veränderung liefern. Fraglich ist ferner, wer im Zusammenhang mit der Züchtung von Tieren im Sinne von Art. 2 PrHG als Herstellende gelten.

Die Botschaft des Bundesrates enthält diesbezüglich einen klarstellenden Hinweis, dass gentechnisch veränderte Xenotransplantate zweifellos als Produkte im Sinne von Art. 3 PrHG zu qualifizieren sind (Schweizerischer Bundesrat, 2001a, S. 128). Auch menschliche Organe werden nach Abtrennung vom Körper zu Produkten im angeführten Sinne. Dabei muss eine Haftung der Spendenden als «Herstellende» als ausgeschlossen gelten (weiterführend W. Fellmann, 2000, S. 14). Allerdings müsste ein Produkt im Sinne des Produktesicherheitsgesetzes auch «verwendungsbereit» sein, um als solches und nicht als reiner Rohstoff zu gelten (Pfenninger, 2014, S. 1169; Bühler, 2015, S. 16). Fraglich ist, ob dies im Zusammenhang mit der Xenotransplantation nicht erst nach genetischer Veränderung des tierischen Substrates der Fall wäre. Um die Herstellendenfunktion innezuhaben, reicht es nach Art. 2 Abs. 1 lit. a PrHG aus, lediglich einen Grundstoff für ein Produkt herzustellen. In der Lehre wird insoweit vertreten, dass beispielsweise bereits die Betreibenden einer Schweinezucht, welche die Tiere zum späteren Zwecke der Transplantation aufziehen, als Herstellende gelten sollen (Dörr & Padrutt, 2010, Rz. 23).

Demgegenüber muss jedoch danach gefragt werden, ob auch diejenigen Herstellende sind, welche lediglich eine Veränderung des tierischen Genoms veranlasst haben, während das derart veränderte Tier erst einen entsprechenden «Rohstoff» als Xenograft zu produzieren vermag. Allenfalls könnten «Genomchirurgen» und «Genomchirurginnen» hier als die «Herstellenden eines Grundstoffes» im Sinne von Art. 2 Abs. 1 lit. a PrHG anzusehen sein.

Gemäss Produktesicherheitsgesetz (PrSG)¹²⁴ werden die Produkte inzwischen einheitlich ab dem Zeitpunkt des Inverkehrbringens und nicht erst nach der Verarbeitung erfasst (Botschaft Produktsicherheitsgesetz, 2008, S. 7446). Damit haften ohnehin bereits die Grundstoffherstellenden.

¹²⁴ Vgl. entsprechend die EU-Produktsicherheitsrichtlinie 2001/95/EG.

Für die behandelnden Ärztinnen oder Ärzte müsste hingegen gelten, dass sie ohne eigene Veränderung des Transplantats nicht Herstellende im Sinne des PrHG sind. Würde eine Einbindung in die Haftung erfolgen, müssten Ärztinnen und Ärzte das Transplantat unmittelbar vor der Transplantation eigenhändig ein letztes Mal auf pathogene Erreger testen; an der hierzu erforderlichen Fähigkeit der Chirurgeninnen und Chirurgen wird gezweifelt (Dörr & Padrutt, 2010, Rz. 25).

Art. 5 Abs. 1 lit. e PrHG legt für die Herstellerhaftung weiter fest, dass Herstellende ausnahmsweise dann nicht haften, wenn sie nachweisen, dass der Fehler nach dem Stand der Wissenschaft und Technik im Zeitpunkt, in dem das Produkt in Verkehr gebracht wurde, nicht erkannt werden konnte. Abweichend davon bestimmt Art. 5 Abs. 1^{bis} PrHG jedoch, dass die Haftungsausnahmen nach Art. 5 Abs. 1 PrHG nicht für tierische Organe, Gewebe oder Zellen oder daraus hergestellte Transplantatprodukte, die zur Transplantation auf den Menschen bestimmt sind, gelten. Sollte sich tatsächlich ein Risiko im Zusammenhang mit einer Xenotransplantation verwirklichen, wären Geschädigte dennoch mit dem Nachweis des Kausalzusammenhangs konfrontiert. Dieser dürfte, nicht zuletzt auch aufgrund der Kombination der Methoden der Xenotransplantation und vorausgehenden gentechnischen Massnahmen, meist schwierig nachzuvollziehen sein (W. Fellmann, 2000, S. 18). Zu vermuten ist dabei, dass ein entsprechender Nachweis im Falle einer Anwendung von Methoden des Genome Editings noch schwieriger zu erbringen sein wird. Ist eine genetische Veränderung nicht mehr nachweisbar, dürfte es kaum noch möglich erscheinen, einen entsprechenden Haftungszusammenhang darzutun.

Dass im haftungsrechtlichen Zusammenhang bereits die Schwierigkeit bestehen kann, einen natürlichen Kausalzusammenhang nachzuweisen, ist im Übrigen aber keine Sonderproblematik der Xenotransplantation. Eine Vorbereitung der betreffenden Organe, Zellen oder Gewebe mithilfe von Genome Editing könnte möglicherweise das Schädigungspotenzial solcher Unterfangen verringern. Allerdings könnte dies auch dazu beitragen, dass sich die Nachverfolgbarkeit von Ursachen für potenzielle Schäden noch schwieriger gestaltet.

Eine weitere Frage im Zusammenhang mit Genome Editing betrifft die Definition des fehlerhaften Produktes. Im Zusammenhang mit der Xenotransplantation wird beispielsweise von einem fehlerhaften Produkt gesprochen, wenn ein Organ mit pathogenen Erregern besiedelt ist (Dörr & Padrutt, 2010, Rz. 19). Es ist davon auszugehen, dass auch ein misslungener Eingriff mittels Genome Editing-Verfahren (z. B. durch unvorhergesehene Off-Target-Effekte) zu einem fehlerhaften Produkt führen könnte. Ein Fehlverhalten der Herstellenden ist zur Begründung der Haftung nicht erforderlich.

Die beschriebenen Haftungskonstellationen werden durch das Staatshaftungsrecht für öffentlich-rechtliche Behandlungsszenarien und damit verbundene Schadenersatzforderungen ergänzend geregelt. Soweit in diesem Zusammenhang staatliche Akteurinnen und Akteure tätig werden, wie zum Beispiel Ärztinnen und Ärzte in öffentlichen Spitälern oder Forschungsinstitutionen, können gegebenenfalls spezialgesetzliche Staatshaftungsregelungen auf kantonaler Ebene anwendbar sein. Im Übrigen ist Art. 61 Abs. 1 OR zu beachten. Aus dieser Norm folgt im Umkehrschluss, dass das Deliktsrecht nach Art. 41 ff. OR subsidiär anwendbar ist, soweit ein Kanton keine eigenen Haftungsregelungen erlassen hat (Gächter & Rütsche, 2018, Rz. 309).

Da die primäre Staatshaftung grundsätzlich als Organisationshaftung zu verstehen ist (Urteil des BGer 2C.4/2000 vom 3. Juli 2003 E. 5.1.3), knüpft sie nicht ausschliesslich an ein individuelles Fehlverhalten von einzelnen Ärztinnen und Ärzten oder Forschenden in ihrer Funktion als staatliche Organisationsträgerinnen und -träger an. Vielmehr kann auch die Vernachlässigung von Aufsichtspflichten als Nichterfüllung einer Amtspflicht dem verantwortlichen Gemeinwesen als Ganzem zuzurechnen sein (Landolt & Herzog-Zwitter, 2016, S. 110).

9.1.6 Gentechnikmoratorium und Xenotransplantation

Nach Art. 119 Abs. 1 BV¹²⁵ ist der Mensch vor Missbräuchen der Fortpflanzungsmedizin und der Gentechnologie zu schützen. Während die Anwendung von Gentechnologie im Ausserhumanbereich in den Regelungsbereich des GTG fällt, sind die Normen, welche Gentechnologie im Humanbereich betreffen, in verschiedenen Erlassen verortet. Dabei wird die Anwendbarkeit einzelner Artikel des Humanforschungsgesetzes (HFG) ausdrücklich von Art. 10 Abs. 1 XenoV festgeschrieben. Entsprechende Querverweise auf das GTG fehlen demgegenüber weitgehend. Eine Ausnahme findet sich in der Vorschrift des Art. 28 Abs. 4 lit. d XenoV, welche sich auf den im Bewilligungsverfahren zu erbringenden Nachweis bezieht, dass die Würde der Kreatur nach den Art. 8 und 9 GTG nicht missachtet worden ist. Was die Kennzeichnung von genetisch veränderten tierischen Organen, Geweben oder Zellen betrifft, legt Art. 21 XenoV fest, dass Organe, Gewebe oder Zellen, die von gentechnisch veränderten Tieren stammen oder nach der Entnahme gentechnisch verändert wurden, sowie daraus hergestellte Transplantatprodukte und gentechnisch veränderte Tiere als Organquellen mit den Worten «gentechnisch verändert» oder «genetisch verändert» gekennzeichnet werden müssen. Ein Verweis auf die vergleichbare, allerdings ausführlichere Bestimmung des Art. 17 GTG ist daher ebenfalls entbehrlich.

In einem erläuternden Bericht zur XenoV ist sodann klarstellend festgehalten, dass gentechnisch veränderte Organe, Gewebe und Zellen auch dem Gentechnikgesetz unterliegen. Der Bereich der Transplantation gentechnisch veränderter Organe, Gewebe oder Zellen werde aber nicht vom GTG geregelt. Vielmehr soll das Ausführungsrecht zum Transplantationsgesetz selbst die entsprechenden Vorschriften zum Schutz der Umwelt, das heisst indirekt auch zum Schutz des Menschen, beinhalten (Schweizerischer Bundesrat, 2007, S. 5). Es kann daraus gefolgert werden, dass die Bestimmungen zur Würde der Kreatur des GTG auch im Zusammenhang mit gentechnisch veränderten tierischen Transplantaten Anwendung finden. Das gilt hingegen nicht für die Bestimmungen zum Schutze der Umwelt und damit auch der menschlichen Gesundheit.

Das nach Art. 37a GTG geltende Gentechnikmoratorium bezieht sich dabei auf das Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Pflanzen und Pflanzenteilen, gentechnisch verändertem Saatgut und anderen pflanzlichen Vermehrungsmaterialien sowie gentechnisch veränderten Tieren zu landwirtschaftlichen, gartenbaulichen oder waldwirtschaftlichen Zwecken. Gentechnisch veränderte Xenotransplantate hingegen, welche schliesslich keine gentechnisch verän-

¹²⁵ Siehe dazu in anderem Zusammenhang die Botschaft zu Art. 119 BV und Präimplantationsdiagnostik (Schweizerischer Bundesrat, 2013).

derten Tiere zu landwirtschaftlichen, gartenbaulichen oder waldwirtschaftlichen Zwecken darstellen, werden nach dem Gesetzeswortlaut nicht vom Moratorium erfasst.

Dabei dürfte es sich auch nicht um eine unbeabsichtigte Gesetzeslücke handeln. An anderer Stelle bezieht sich das GTG nämlich explizit auf gentechnisch veränderte Tiere, welche therapeutischen Zwecken dienen. So hält Art. 9 GTG fest, dass gentechnisch veränderte Wirbeltiere nur für Zwecke der Forschung, Therapie und Diagnostik an Menschen oder Tieren erzeugt und in Verkehr gebracht werden dürfen. Somit wäre die Zulässigkeit der Bearbeitung von tierischen Organen mit Genome Editing-Verfahren auch nicht von der Frage abhängig, ob durch die Anwendung von Genome Editing per Definition gentechnisch veränderte Organismen entstehen oder nicht. Art. 9 GTG liefert die Legitimation zur gentechnischen Veränderung von Wirbeltieren zu bestimmten Zwecken aus den Bereichen der Human- und Veterinärmedizin. Das Gentechnikmoratorium wiederum bezieht sich gemäss Art. 37a GTG ausdrücklich auf die Bereiche der Landwirtschaft, des Gartenbaus und der Waldwirtschaft.

9.1.7 Tierrechtliche Perspektive

Die Nutzung von Tieren als Organquellen, die gentechnisch modifiziert und unter bestimmten Bedingungen gehalten und für spezifische Zwecke getötet werden, ist aus ethischer (siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.3) und rechtlicher Perspektive in Hinblick auf das Tierwohl bzw. den Tierschutz zu reflektieren.

Bewilligungsverfahren und -voraussetzungen

Art. 11 des Tierschutzgesetzes (TSchG) regelt die Bewilligungspflicht für den Umgang mit gentechnisch veränderten Tieren. Obschon Art. 19 GTG als *lex specialis* eine Spezialnorm darstellt, welche den Regelungen des Tierversuchsrechts nach TSchG grundsätzlich vorgeht (Krepper, 2010, S. 307), benötigt nach Art. 11 TSchG eine kantonale Bewilligung, wer gentechnisch veränderte Tiere zum Zwecke der Forschung oder Therapie erzeugt, züchtet, hält, verwendet oder mit diesen handelt. Für alle anderen Fälle wird für das Bewilligungsverfahren auf die Bestimmungen über Tierversuche des Gentechnikgesetzes verwiesen. Wer im Zusammenhang mit dem Xenotransplantationsverfahren genetisch veränderte tierische Organe auf den Menschen übertragen will, diese hält und verwendet, muss somit neben dem Bewilligungsverfahren für die Xenotransplantation auch eine kantonale Bewilligung im Sinne des TSchG einholen.

Umgang mit Tieren nach XenoV

Die XenoV hält zum Umgang mit Tieren in Art. 18 Abs. 1 XenoV fest, dass Primaten grundsätzlich nicht als Organquellen verwendet werden dürfen.¹²⁶ Als Organquellen kommen nach Art. 18 Abs. 2 XenoV nur solche Tiere infrage, die seit so vielen Generationen in Gefangenschaft gezüchtet wurden, dass sie – gemessen am Stand der Wissenschaft und Technik – frei sind von Organismen, die für die Tierspezies und den Menschen pathogen sind. Damit operiert der Gesetzgeber gleich mit zwei relativ offenen Massgaben: Zum einen muss die Frage, welche

¹²⁶ Zum genauen Wortlaut und Ausnahmebestimmungen siehe Art. 18 Abs. 1 XenoV.

Organismen für Mensch und Tier pathogen sind, jeweils nach neusten wissenschaftlichen Erkenntnissen beantwortet werden. Zum anderen geht aus der Verordnung keine nähere Bestimmung darüber hervor, seit wie vielen Generationen die betreffenden Tiere in Gefangenschaft leben müssen. Als Orientierungspunkt bleibt lediglich der allgemeine Sinn und Zweck des Art. 18 XenoV, welcher primär auf die Sicherheit im Umgang mit Transplantaten ausgerichtet ist. Demzufolge hat auch der Ausschluss von Primaten als Organquellen keinen unmittelbaren tierethischen oder tierschutzrechtlichen Hintergrund. Vielmehr wird er mit der sicherheitsbezogenen Vermutung begründet, dass mit der Übertragung von Organen eines Primaten, beispielsweise eines Pavians, ein grösseres Infektionsrisiko einhergehe als etwa im Falle einer Übertragung von Organen eines Schweins (Schweizerischer Bundesrat, 2007, S. 13 f.).

Tierwürde im Recht

Tierrechtliche Bedeutung trägt demgegenüber die gentechnikrechtliche Zweckbestimmung in Art. 1 Abs. 2 lit. c GTG, nach welcher insbesondere die Achtung der Würde der Kreatur zu gewährleisten ist. Art. 28 Abs. 4 lit. d XenoV bestimmt in dieser Hinsicht konkreter, dass eine Xenotransplantation nur bewilligt werden kann, wenn im Zusammenhang mit der gentechnischen Veränderung des Tieres kein Verstoß gegen die Würde der Kreatur nach Art. 8 GTG vorliegt. Diese ist gemäss Art. 8 Abs. 1 Satz 2 GTG danach zu beurteilen, ob artspezifische Eigenschaften, Funktionen oder Lebensweisen erheblich beeinträchtigt werden und dies nicht durch überwiegende schutzwürdige Interessen gerechtfertigt ist. Nach Art. 8 Abs. 2 Satz 2 GTG können namentlich folgende überwiegenden schützenswerten Interessen eine Beeinträchtigung artspezifischer Eigenschaften, Funktionen oder Lebensweisen rechtfertigen: die Gesundheit von Mensch und Tier (lit. a); die Sicherung einer ausreichenden Ernährung (lit. b); die Verminderung ökologischer Beeinträchtigungen (lit. c); die Erhaltung und Verbesserung ökologischer Lebensbedingungen (lit. d); ein wesentlicher Nutzen für die Gesellschaft auf wirtschaftlicher, sozialer oder ökologischer Ebene (lit. e); die Wissensvermehrung (lit. f). Art. 9 GTG legt zudem fest, dass gentechnisch veränderte Wirbeltiere nur zu Zwecken der Forschung, Therapie und Diagnostik an Menschen oder Tieren erzeugt und in Verkehr gebracht werden dürfen.

Eine genetische Veränderung von Tieren oder tierischen Organen zu Transplantationszwecken liesse sich daher prinzipiell mit therapeutischen oder wissenschaftlichen Zielsetzungen begründen, wenn diese zugleich als «überwiegende schützende Interessen», vor allem der menschlichen Gesundheit (Art. 8 Abs. 2 Satz 2 lit. a GTG) oder der Wissensvermehrung (lit. f), begründet werden können. Gerade dieses Begründungserfordernis stellt allerdings eine besondere rechtliche Hürde dar, welche in der Regel nur in konkreten Einzelfällen argumentativ überwunden werden kann. Eine generelle Zulässigkeit von genetischen Veränderungen zu Zwecken von Xenotransplantationen lässt sich daher, jedenfalls mit Rücksicht auf den mit der Würde der Kreatur verbundenen Unverfügbarkeitsgehalt, nicht ohne Weiteres rechtfertigen. Die mit jeder Würdegarantie verbundenen Achtungs- und Unverfügbarkeitsansprüche verbieten eine vorbehaltlose Relativierung zu verallgemeinerten instrumentellen Zwecken (Gruber, 2006, S. 144 ff., 2013, S. 417 ff.). Stattdessen verlangen sie eine Konkretisierung der etwaigen überwiegenden Interessen, hinter denen im Falle der Xenotransplantation der Schutz des Eigenwertes von Tieren ausnahmsweise zurücktreten könnte. Mit Blick auf ein überwiegendes Gesundheitsinteresse wäre dann etwa eine genauere Abgrenzung zwischen therapeutischen Zwecken und Enhancement zu formulieren, und in Bezug auf das Interesse an Wissensvermehrung wäre

zumindest ein nachvollziehbares Forschungs- und Erkenntnisziel plausibel zu machen. *De lege ferenda* wäre in dieser Hinsicht eine Klarstellung zu suchen, welche in der XenoV – etwa in Form von Regelbeispielen – zulässige Xenotransplantationsziele formuliert.

Bestätigt wird dieses rechtliche Verständnis einer Tierwürde durch die Legaldefinition des Art. 3 lit. a TSchG, die den Begriff der «Würde» wie folgt bestimmt: «Eigenwert des Tieres, der im Umgang mit ihm geachtet werden muss. Die Würde des Tieres wird missachtet, wenn eine Belastung des Tieres nicht durch überwiegende Interessen gerechtfertigt werden kann. Eine Belastung liegt vor, wenn dem Tier insbesondere Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden, es in Angst versetzt oder erniedrigt wird, wenn tiefgreifend in sein Erscheinungsbild oder seine Fähigkeiten eingegriffen oder es übermässig instrumentalisiert wird.»

Auch hier wird zwar erkennbar, dass die Tierwürde einer Güterabwägung zugänglich sein und hinter «überwiegenden Interessen» zurücktreten kann.¹²⁷ Aber auch eine solche fallabhängige Relativierung kann nicht so weit gehen, dass die Würdeansprüche von Tieren regelmässig von jeglichen menschlichen Interessen verdrängt werden könnten, sodass gewissermassen eine Ausnahme zur Regel gemacht würde. Eine absolute Grenze ist jedenfalls dort zu ziehen, wo es schliesslich um die Vermeidung unnötigen Leidens geht (Stucki, 2015, S. 296). Damit geraten vor allem die Bedingungen der Haltung von Tieren zum Zwecke der Xenotransplantation in den Blick. Genauer wird zu untersuchen sein, ob etwa im Sinne der Art. 6 ff. TSchG die Haltung von Spendertieren und deren Behandlung mit Verfahren und Methoden des Genome Editings den tierschutzrechtlichen Anforderungen genügen können.

Tierhaltung im Labor im Einklang mit Haltungsvorschriften

Nach Art. 2 Abs. 2 der Tierschutzverordnung (TSchV) werden Tiere nach den Nutzungsarten in Nutztiere, Heimtiere und Versuchstiere unterschieden. Werden Tiere für Xenotransplantationen gezüchtet oder gehalten, müssten diese per Definition als Nutztiere gelten. Als solche werden Individuen von Arten kategorisiert, die direkt oder indirekt zur Produktion von Lebensmitteln oder für eine bestimmte andere Leistung gehalten werden oder dafür vorgesehen sind (Art. 2 Abs. 2 lit. a TSchV). Werden zudem Versuche vorgenommen, können sie auch als Versuchstiere gelten (Art. 2 Abs. 2 lit. c TSchV). Zugleich können Nutztiere auch unter die Kategorie Haustiere nach Art. 2 Abs. 1 TSchV fallen, was beispielsweise bei domestizierten Schweinen der Fall ist. Werden sie doch ausdrücklich als Haustiere bezeichnet und können doch zur Produktion von Lebensmitteln oder für bestimmte Leistungen (vorliegend insbesondere als Organquelle) gehalten werden.¹²⁸ Nicht zu verwechseln sind Haustiere mit Heimtieren nach Art. 2 Abs. 2 lit. b TSchV.

Im Hinblick darauf, dass namentlich Schweine für Xenotransplantationen als potenzielle Organquellen infrage kommen (Schicktanzen, 2002, S. 82 f.), regeln die Art. 44 ff. TSchV deren Haltungsbedingungen. Dazu gehört zum Beispiel gemäss Art. 48 Abs. 1 TSchV die Haltung in Gruppen.¹²⁹ Fraglich ist an dieser Stelle, inwiefern die Haltung von Schweinen zum Zwecke

¹²⁷ Zum Begriff einer solchen «relativen» Würdekonzepion siehe Stucki (2015, S. 292) und Michel (2012, S. 102 ff.).

¹²⁸ Dies gilt auch für Versuchstiere; siehe dazu Bolliger et al. (2011, S. 58).

¹²⁹ Siehe auch EDI/BLV (2014).

von Xenotransplantationen einerseits den Sicherheitsanforderungen, etwa mit Rücksicht auf potenzielle Infektionsgefahren, und andererseits den Tierschutzbestimmungen nachkommen kann.

Auch die Tierversuchsverordnung des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) ist zu beachten, solange sich die Xenotransplantation noch im Versuchsstadium befindet und diese bereits mit der Erzeugung gentechnisch veränderter Tiere zusammenhängt. Zur Haltungsumgebung hält die Verordnung lediglich fest, dass diese insbesondere bezüglich Einstreu, Futter und Wasser ebenso wie das Wohlergehen der Tiere täglich zu kontrollieren ist (Art. 2 Abs. 2 Tierversuchsverordnung). Die Kontrollhäufigkeit ist gemäss Art. 2 Abs. 6 Tierversuchsverordnung je nach Belastung zu erhöhen. Eine etwas ausführlichere Regelung gilt für Nager (Art. 2 Abs. 3 Tierversuchsverordnung).

Als anerkannte Methode zur Erzeugung gentechnisch veränderter Tiere gilt bislang in erster Linie nur das Kreuzen gentechnisch veränderter Linien (Art. 9 Abs. 1 i.V.m. Anhang 1 Tierversuchsverordnung). Andere Methoden, wie beispielsweise der Einsatz viraler Vektoren, sind lediglich bei Mäusen, Ratten oder anderen Kleintieren anerkannt. Eine Methode wie CRISPR/Cas9 könnte nach Art. 9 Abs. 2 Satz 1 Tierversuchsverordnung allerdings anerkannt werden, wenn diese in der Praxis verbreitet eingesetzt wird und im Vergleich zu anderen Methoden tierschonend ist. Dabei sind die Form der Durchführung der Eingriffe und Massnahmen wie auch die Erfolgsrate und die Anzahl der überzähligen Tiere zu berücksichtigen (Art. 9 Abs. 2 Satz 2 Tierversuchsverordnung). Versuchstierhaltungen müssen zuhanden der kantonalen Bewilligungsbehörden einen Leistungsausweis über die Erfolgsrate bei der Anwendung der anerkannten Methoden führen (Art. 9 Abs. 4 Tierversuchsverordnung).

Ob die vorhandenen Tierhaltungsvorschriften nach TSchV und Tierversuchsverordnung für den Fall ausreichend sind, dass mittels Genome Editing-Verfahren die Xenotransplantation tatsächlich zur gängigen medizinischen Behandlungsmethode wird, ist zu bezweifeln. Eine Neubewertung wäre bereits deshalb ratsam, weil die vorhandenen Regelungen nur am Rande die Haltung von Schweinen betreffen. Allenfalls müssten auch für den Fall, dass aus medizinischer Sicht besondere Haltungsanforderungen gestellt würden, zusätzliche Regularien geschaffen werden. Diese müssten den teilweise gegenläufigen Erfordernissen von medizinischer Sicherheit und Tierschutz unter Berücksichtigung der verfassungsrechtlich gewährleisteten Würde der Kreatur gerecht werden.

9.1.8 Zusammenfassung

Im Jahr 2016 zählte die Schweiz 629 773 für Tierversuche eingesetzte Tiere.¹³⁰ Die Schwere der Belastung im Rahmen von Tierversuchen wird in Graden kategorisiert (weiterführend Krepper, 2010, S. 308). Es ist fraglich, wie schwerwiegend eine Handlung mit Rücksicht auf die Tierwürde einzuschätzen ist, wenn der Belastungsgrad lediglich bei Stufe 1 liegt, das Tier dabei jedoch komplett instrumentalisiert wird. Die sterile Haltung im Zusammenhang mit der Xenotransplantation kann als Beispiel für eine solche Situation genannt werden (Krepper, 2010,

¹³⁰ EDI/BLV 2017, Fragen und Antworten zu Tierversuchen, Kommunikation vom 6. Juli 2017, Ziff. 2.

S. 309). Ein von der Eidgenössischen Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich (EKAH) und der Eidgenössischen Kommission für Tierversuche konkretisierter Mechanismus für eine entsprechende Güterabwägung lautet wie folgt: «Ein Eingriff in die Würde von Tieren ist umso strenger zu beurteilen, je gravierender er für die betroffenen Tiere ist und je belangloser – oder doch verzichtbarer – für den Menschen» (EKAH & EKTv, 2001; siehe hierzu Krepper, 2010, S. 309).

Im Zuge der Einführung der Verfassungsbestimmung Art. 24^{novies}, angenommen in der Volksabstimmung vom 17. Mai 1992, war es ebenfalls an der EKAH, eine Stellungnahme über die Konkretisierung des Begriffes der Würde der Kreatur im Rahmen der damals geplanten Revision des Tierschutzgesetzes abzugeben (Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich EKAH, 1999). Art. 24^{novies} der alten Bundesverfassung (aBV) sollte den Menschen und seine Umwelt gegen Missbräuche der Fortpflanzungs- und Gentechnologie schützen. Dies ist heute in Art. 119 BV geregelt. Im Zusammenhang mit der Herstellung genetisch veränderter Nutztiere zu medizinischen Zwecken, wie im Falle der Xenotransplantation, war sich die Mehrheit der EKAH darüber einig, dass eine solche unter Bedingungen erlaubt sein sollte. Die Hälfte der Mitglieder vertrat zudem die Ansicht, dass sie nur dann erlaubt sein solle, wenn die Nicht-Gentechnik-Alternative ökologisch und sicherheitstechnisch unverhältnismässig sei (EKAH, 1999, S. 8).

Das Beispiel der Güterabwägung im Zusammenhang mit Tierversuchen zeigt, dass eine solche Abwägung in der Kollision zwischen ursprünglich als unverfügbar konzipierten Werten – der Tierwürde und Forschungsfreiheit – nur sehr schwer vorzunehmen ist. Lässt man dennoch weiterhin Tierversuche zu Zwecken medizinischer Forschung zu, so lässt sich aus tierrechtlicher Sicht eine vergleichbare Bewertung dafür finden, dass Tiere zu Therapiezwecken genetisch verändert und steril gehalten werden. Obschon die Zulassung neuerer Methoden und Verfahren der Xenotransplantation damit nicht von vornherein abzulehnen sind, bedarf es doch einer weiter gehenden gesellschaftlichen und politischen Auseinandersetzung mit der kontroversen Frage, ob mit der Weiterentwicklung der Xenotransplantation ein neuer legitimer «Verwendungszweck» für Tiere begründet werden sollte – und wie weit die Instrumentalisierung von nicht menschlichen Lebewesen generell gehen darf. Von zentraler Bedeutung wird dabei zum einen die Konkretisierung der Haltungsbedingungen von Tieren als Organquellen sein, zum anderen wird es schliesslich um eine genauere Bestimmung von legitimen Forschungs- und Therapiezielen der Xenotransplantation gehen müssen.

9.2. Embryonenforschung und Keimbahntherapie

Während das Anwendungsfeld der Xenotransplantation vor allem von Risiko-Nutzen-Bewertungen im Hinblick auf Gesundheitsschutz und Schädigungspotenziale (vor dem Hintergrund von Statusfragen nach menschlicher und kreatürlicher Würde) bestimmt wird, rückt bei Fragen der Gentherapie das verfassungsrechtlich verankerte Verbot der Keimbahnintervention (unter besonderer Berücksichtigung des Status potenzieller Nachkommen) in den Mittelpunkt. Im Bereich der Embryonenforschung wird demgegenüber der besondere Stellenwert der Forschungsfreiheit ins Feld geführt (Rütsche, 2017). Diese könnte – bei entsprechend optimistischer Risiko-Nutzen-Abwägung und Ausblendung von Statusfragen des ungeborenen Lebens und nachfolgender

Generationen – sogar zu Erwägungen über eine Aufhebung des Keimbahneingriffs-Verbots verleiten. Die Schweiz hat sich jedoch völkerrechtlich und verfassungsrechtlich dazu verpflichtet, keine gezielten Eingriffe in die menschliche Keimbahn zu erlauben (Sprecher, 2017). Während die Keimbahntherapie daher grundsätzlich verboten bleibt, ist die somatische Gentherapie zulässig, sofern sie diagnostische, therapeutische oder präventive Zwecke verfolgt.

Die geltenden Rahmenbedingungen der Biomedizin im Humanbereich werden von Art. 119 BV vorgegeben. Ob das generelle Verbot gemäss Art. 119 Abs. 2 BV von Eingriffen in menschliche Embryonen, Keimzellen und mithin auch der Keimbahntherapie im Zuge des technischen Fortschrittes noch zweckmässig ist, ist hinsichtlich der Keimbahntherapie auch im Lichte von Art. 2 lit. a und b des Bundesgesetzes über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) zu untersuchen. Menschenwürde¹³¹ und Schutz der Persönlichkeit werden dort als Schutzzwecke der Norm statuiert. Auch entsprechende Verbote nach Art. 3 Abs. 1 lit. b Stammzellenforschungsgesetz (StFG) sowie Art. 35 Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG) sind zu berücksichtigen. Zudem wird die Diskrepanz zwischen Art. 26 Abs. 1 HFG, wonach Forschung an Embryonen mit erwartetem direktem Nutzen für den Embryo zulässig ist, und den Verboten im Zusammenhang mit Keimbahninterventionen nach FMedG sowie StFG zu thematisieren sein.

9.2.1 Embryonenforschung und Genome Editing

Genome Editing ist – trotz einiger Perspektiven auf einen künftigen therapeutischen Nutzen in der Medizin – zum gegenwärtigen Zeitpunkt vor allem als Forschungsinstrument von Bedeutung. Dabei kann der Einsatz der Technologie mitunter auch der Erforschung der Technologie selbst dienen. Unter diesem Blickwinkel ist in erster Linie die Forschungsfreiheit nach Art. 20 BV zu berücksichtigen. Zudem legt Art. 64 Abs. 1 BV fest, dass der Bund die wissenschaftliche Forschung und Innovation fördert. Der Bund kann die Förderung insbesondere davon abhängig machen, ob die Qualitätssicherung und die Koordination sichergestellt sind (Art. 64 Abs. 2 BV) und entsprechende Forschungsstätten errichtet, übernommen oder betrieben werden können (Art. 64 Abs. 3 BV). Der Qualitätssicherung kommt somit eine zentrale Rolle bei der Auswahlentscheidung zu, welche Forschungsvorhaben Unterstützung finden. Weitere schrankensetzende Bestimmungen ergeben sich für die Bereiche Fortpflanzungsmedizin und Gentechnologie im Humanbereich aus Art. 119 BV. Explizit wird die Forschung am Menschen von Art. 118b BV geregelt. Zu beachten ist ebenfalls die von der Schweiz ratifizierte Biomedizinkonvention (BMK), die sogenannte Minimalstandards für Versuche an Personen und Embryonen *in vitro* enthält (Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften, 2015, S. 22). Das HFG, welches gestützt auf Art. 118b Abs. 1 BV erlassen wurde, ist nur für Versuche an Embryonen *in vivo* anwendbar. Für Embryonen *in vitro*¹³² muss hingegen das StFG berücksichtigt werden (Art. 2 Abs. 2 lit. a HFG).

An dieser Diskrepanz, welche sich aus der aktuellen Gesetzeslage ergibt, lässt sich bereits der diffuse Status des Embryos – insbesondere in Bezug auf die Diskussion der Menschenwürde – erkennen. Während nach Massgabe von Art. 3 StFG lediglich die Forschung an embryonalen

¹³¹ Zur Diskussion, inwieweit Keimbahntherapie die Menschenwürde tangiert, vgl. insbesondere auch mit Blick auf Deutschland den Bericht der «Benda-Kommission» (Bundesminister für Forschung und Technologie, 1985, S. 45 ff.).

¹³² Für eine Begriffsklärung siehe Infobox 4 auf Seite 94.

Stammzellen erlaubt werden kann, ansonsten jedoch grundsätzlich verboten ist, kann die Embryonenforschung *in vivo* nach Art. 26 HFG erlaubt sein, wenn sie mit einem direkten Nutzen für den Embryo begründet werden kann (Sprecher, 2017, S. 1477 f.). Forschung ohne erwartbaren direkten Nutzen kann indes immerhin dann erlaubt werden, wenn sie nur mit minimalen Risiken verbunden ist und wesentliche Erkenntnisse erwarten lässt, die schwangeren Frauen oder Embryonen längerfristig einen Nutzen bringen können (Art. 26 Abs. 2 lit. a und b HFG). Ein gesondertes Embryonenschutzgesetz gibt es im schweizerischen Recht nicht. Vorbereitungen zu einem Embryonenforschungsgesetz sind schliesslich ins geltende Stammzellenforschungsgesetz gemündet (Büchler & Michel, 2014, S. 26).

Forschung *in vivo* und *in vitro*

Die Forschung an Embryonen lässt sich grundsätzlich nach zwei unterschiedlichen primären Zielrichtungen unterscheiden: Zum einen kann Genome Editing im Zusammenhang mit der Erforschung von Embryonen und deren Entwicklung zur Anwendung kommen. Zum anderen kann die Forschung an Embryonen das Ziel verfolgen, grundlegende Erkenntnisse über die neuen Verfahren und Methoden selbst zu gewinnen. Keines der beiden Forschungsziele kann nach der gegenwärtigen Rechtslage in der Schweiz verfolgt werden.

Denn es ist verboten, Embryonen zu Forschungszwecken zu erzeugen (Art. 3 Abs. 1 lit. a StFG). Ebenso ist es verboten, überzählige Embryonen zu einem anderen Zweck als der Gewinnung embryonaler Stammzellen zu verwenden (Art. 3 Abs. 2 lit. a StFG). Darüber hinaus ist es nach Art. 3 Abs. 1 lit. b StFG verboten, ins Erbgut einer Keimbahnzelle einzugreifen und aus einem entsprechend veränderten Embryo embryonale Stammzellen zu gewinnen oder solche zu verwenden.

Insgesamt kann festgestellt werden, dass Embryonenforschung, wie sie beispielsweise in England unlängst mittels CRISPR/Cas9 betrieben wurde (Fogarty et al., 2017), für die Schweiz derzeit rechtlich unzulässig ist. Es ist aber nicht auszuschliessen, dass – sollten sich die Risiken künftig in abschätzbaren Grenzen halten und gleichzeitig ein hoher Nutzen für die betroffenen oder künftigen Embryonen zu erwarten sein – Embryonenforschung mittels Genome Editing *in vivo*, nach Massgabe von Art. 26 HFG, für zulässig erachtet werden könnte. Dem Eingriff in die Keimbahn stehen zwar weitere einschränkende Bestimmungen entgegen. Allerdings könnte Genome Editing auch an somatischen Zellen Anwendung finden. Im Übrigen könnte unter der – zurzeit noch als hypothetisch zu erachtenden – Bedingung eines deutlich verbesserten Risiko-Nutzen-Verhältnisses wiederum die Frage aufgeworfen werden, ob das bisherige generelle Verbot der Forschung an überzähligen Embryonen *in vitro* auch im Hinblick auf Genome Editing aufrechterhalten werden sollte.

Verbot der Verwendung überzähliger Embryonen bei gleichzeitiger Forschung an embryonalen Stammzellen

Zum Zwecke der Stammzellenforschung ist es erlaubt, aus überzähligen Embryonen, welche nach IVF-Behandlungen anfallen können, Stammzellen zu entnehmen (vgl. Art. 5 ff. StFG), sofern die verwendeten Embryonen nicht zur Herbeiführung einer Schwangerschaft verwendet werden können und deshalb keine Entwicklungs- und Überlebenschance haben (Art. 2 lit. b StFG). Die Embryonen dürfen nach Art. 3 Abs. 2 lit. a StFG zu keinem anderen Zweck als zur Gewinnung ebendieser Stammzellen verwendet werden. Im Umgang mit embryonalen Stammzellen gilt zudem das Subsidiaritätsprinzip (Schweizerischer Bundesrat, 2002, S. 1166), welches mit Art. 12 lit. b StFG Eingang in die entsprechende Gesetzgebung erlangt hat. Entsprechende Forschungsprojekte dürfen demnach nur dann durchgeführt werden, wenn gleichwertige Erkenntnisse nicht auf anderem Weg erlangt werden können. Mit der Entnahme der Stammzellen wird zudem der Embryo zerstört, weshalb die Stammzellenforschung an menschlichen Embryonen ethisch umstritten ist. Mit der inzwischen erfolgten Zulassung der Präimplantationsdiagnostik (PID) wurde bewusst in Kauf genommen, dass dabei mehr überzählige Embryonen entstehen können als im Rahmen bisheriger In-vitro-Fertilisation-Behandlungen (Büchler & Michel, 2014, S. 292). Auch diese Embryonen könnten also wiederum zur Entnahme von Stammzellen verwendet werden.

Andere als überzählige Embryonen zur Forschung *in vitro* zu verwenden, ist von der Rechtsordnung nicht vorgesehen. Embryonale Stammzellen sind nach der Legaldefinition von Art. 2 lit. c StFG Zellen aus einem Embryo *in vitro*, die sich in die verschiedenen Zelltypen zu differenzieren, sich aber nicht zu einem Menschen zu entwickeln vermögen, und die daraus hervorgegangenen Zelllinien. Embryonale Stammzellen haben im Gegensatz zu adulten Stammzellen für die Forschung den Vorteil, dass sie das Potenzial haben, sich zu jeder Körperzelle zu entwickeln, und somit pluripotent sind (Schweizerischer Bundesrat, 2002, S. 1169).

Die mit der für die Gewinnung von embryonalen Stammzellen bereits gefundene Ausnahme vom generellen Verbot der Forschung an Embryonen könnte ein künftiges Argument dafür bieten, die Forschung an der nunmehr wachsenden Menge überzähliger Embryonen *in vitro* auch im Bereich des Genome Editings zu ermöglichen. Die Überzeugungskraft eines solchen Arguments wird allerdings wesentlich von der Frage abhängen, ob die Risiken im Vergleich zum erwarteten Nutzen als gering einzuschätzen sind und ob insbesondere ausgeschlossen werden kann, dass sich die jeweiligen Eingriffe auf die Nachkommenschaft auswirken.

Zur Embryonenforschung kann nach derzeitiger Lage mit Bezug auf Genome Editing Folgendes dargelegt werden: Die Forschung an Embryonen *in vitro* wird vom StFG verboten. Die Genome Editing-Verfahren könnten lediglich im Zusammenhang mit der Erforschung embryonaler Stammzellen eingesetzt werden. *In vivo* wäre eine Erforschung von oder mittels Genome Editing nur im Rahmen eines Eingriffs in somatische Zellen, nicht aber in die Keimbahn möglich. Dafür müsste für den Embryo ein direkter Nutzen zu erwarten sein. Sofern ein solcher nicht anzunehmen ist, käme eine Anwendung von Genome Editing nur dann in Betracht, wenn

mit längerfristigen Erkenntnissen zu rechnen wäre und im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Abwägung die Risiken als minimal eingestuft werden könnten. Derzeit sind die Chancen und Risiken einer Anwendung von Genome Editing an Embryonen allerdings nicht abschätzbar (Rütsche, 2017, S. 246).

Forschungsfreiheit vs. Menschenwürde im Kontext einer rechtsstaatlichen Sichtweise

Art. 20 BV gewährleistet, dass Wissenschaftler nicht vom Staat daran gehindert werden, nach Erkenntnissen zu streben (Rhinow, 2003, Rz. 1516; Rhinow, Schefer & Uebersax, 2016, Rz. 1658 f.). Dieser Teilaspekt der Wissenschaftsfreiheit wird als Forschungsfreiheit bezeichnet (Rhinow, 2003, Rz. 1516) und gehört zu den Freiheitsrechten unter den Grundrechten.¹³³ Einschränkungen von Grundrechten bedürfen gemäss Art. 36 BV einer gesetzlichen Grundlage, müssen im öffentlichen Interesse liegen und verhältnismässig sein. Der Kerngehalt eines Grundrechts darf dabei nicht angetastet werden.

Die erforderliche gesetzliche Grundlage für die Einschränkung der Forschung an Embryonen ist vorliegend gegeben. Im Falle der Forschung an Embryonen *in vivo* kann das öffentliche Interesse an spezifischen Einschränkungen alleine schon in Anbetracht der unklaren Risiken der CRISPR/Cas9-Technologie aus dem Gesichtspunkt des Gesundheitsschutzes von Mutter und Embryo oder Fötus hergeleitet werden. Was die Embryonenforschung *in vitro* betrifft, kann argumentiert werden, dass insbesondere die verbrauchende Embryonenforschung und die damit sehr weitgehende Instrumentalisierung des Embryos aus Sicht der öffentlichen Interessen so lange untersagt bleiben sollte, wie der rechtliche Status in Bezug auf die Würde unklar ist.¹³⁴ Dieser Aspekt sollte jedoch einer breiten Diskussion zugänglich gemacht werden. Die Verhältnismässigkeit eines Grundrechtseingriffs ist gegeben, wenn dieser geeignet, erforderlich und zumutbar ist (Rhinow, 2003, Rz. 1135; Haller, Kölz & Gächter, 2013, Rz. 1144). Zumutbarkeit bedeutet, dass der Eingriff in keinem Missverhältnis zum damit verfolgten Interesse steht (Haller et al., 2013, Rz. 1144). Die Geeignetheit und die Erforderlichkeit beziehen sich darauf, ob das angestrebte Ziel durch den Eingriff erreicht werden kann. Das Erfordernis der Zumutbarkeit stellt letztlich eine Güterabwägung in Bezug auf den Eingriffszweck und die Eingriffswirkung dar (Rhinow, 2003, Rz. 1138). In Bezug auf die Embryonenforschung ist somit zu prüfen, welches Ziel mit der Einschränkung entsprechender Forschung verfolgt wird. Fraglich ist, ob der Gesetzgeber ursprünglich Szenarien wie das Klonieren von Menschen vor Augen hatte. Damit würde das Verbot im Kontext der Menschenwürde einen allgemeinen Zweck verfolgen und weniger dem einzelnen Embryo dienen. Das schliesst aber nicht aus, dem Embryo letztlich doch einen Selbstzweck zuzuerkennen, den es unter dem Aspekt der Menschenwürde zu schützen gilt.

Der schweizerische Gesetzgeber und die Rechtsprechung liessen insoweit zumindest dem extrakorporalen Embryo den Schutz einer gewissen Würde als menschliches Lebewesen zukommen (weiterführend Sprecher, 2017, S. 1477). So sprach sich das Bundesgericht 1993 in BGE 119 Ia 460 deutlich für die Annahme einer Menschenwürde bei Embryonen *in vitro* aus. Im betreffenden Fall wurde argumentiert, dass die heranwachsende Frucht, nicht «verbraucht»

¹³³ Zur Unterscheidung verschiedener Grundrechtstypen siehe etwa Haller et al. (2013, Rz. 1096 ff.).

¹³⁴ Zum rechtlich diffusen Status überzähliger Embryonen siehe Sprecher (2017, S. 1478).

und nicht in unwürdiger Weise instrumentalisiert werde (BGE 119 Ia 460: 503). «Verbrauchen» und «instrumentalisieren» könnten demnach als Indizien für eine Missachtung der Menschenwürde gewertet werden. Gegen die Menschenwürde verstiesse demnach etwa die sogenannte verbrauchende Embryonenforschung *in vitro*. Die Reichweite dieser Würdebestimmung bleibt im Einzelnen jedoch unklar und wurde in anderem Zusammenhang zu einem früheren Zeitpunkt auch offengelassen. Das Bundesgericht hat in einem davor ergangenen Entscheid Folgendes festgehalten: «Ob dem Embryo *in vitro* bereits ein verfassungsrechtlicher Schutz zukomme und ob dieses den verfassungsrechtlichen Schutz der Menschenwürde genieße – wie etwa in Deutschland angenommen wird [...] –, braucht im vorliegenden Fall nicht abgeklärt zu werden. Angesichts des Umstandes aber, dass mit der Befruchtung einer Eizelle eine menschliche Individualität determiniert ist und zu einer Geburt eines Menschen führen kann, kann das Schicksal des Embryos *in vitro* für die Rechtsgemeinschaft nicht gleichgültig sein» (BGE 115 Ia 234: 264). Der spätere Entscheid zum Basler Reproduktionsmedizingesetz aus dem Jahr 1993 (BGE 119 Ia 460) schafft insofern Klarheit darüber, welche Haltung das Bundesgericht in Bezug auf den Status von Embryonen im Zusammenhang mit der verbrauchenden Embryonenforschung einnimmt. Zudem kann argumentiert werden, dass bereits im vorausgehenden Entscheid anerkannt wurde, dass das «Schicksal des Embryos *in vitro* für die Rechtsgemeinschaft nicht gleichgültig» sein könne und die Tendenz damit bereits in Richtung der Anerkennung eines gewissen Eigenwertes von Embryonen gegangen sei. Es ist aber davon auszugehen, dass damit ein Würdestatus installiert wurde, welcher nicht unabhängig vom jeweiligen Eingriffszweck als schützenswert zu gelten hat. Zudem sprechen beide Entscheide lediglich vom Embryo *in vitro*. Ein allgemeinverbindlicher Menschenwürdestatus für Embryonen kann somit zumindest aus der Rechtsprechung nicht hergeleitet werden.

Was den unantastbaren Kerngehalt der Forschungsfreiheit darstellt, scheint im Grunde ebenso fraglich wie der unbestimmte rechtliche Status von Embryonen. Im Zusammenhang mit der Forschung und Biosicherheit stellte die Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) unlängst entsprechende Überlegungen an. Dabei kam im Zusammenhang mit der Diskussion über Publikationseinschränkungen¹³⁵ zum Ausdruck, dass sogar Forschungsverbote, welche schwerer in die Forschungsfreiheit eingreifen als Publikationsverbote, nach überwiegender Meinung nicht per se in den Kerngehalt des Grundrechts eingreifen (EKAH, 2015, S. 7 f.). Es kann also auch im vorliegenden Fall davon ausgegangen werden, dass mit dem Verbot der Embryonenforschung *in vitro* nicht per se ein Eingriff in den Kerngehalt der Forschungsfreiheit erfolgt. Festzuhalten ist insoweit, dass auch ein komplettes Forschungsverbot, welches auf den ersten Blick als schärfste Massnahme zur Einschränkung der Forschungsfreiheit erscheint, nicht per se den Kerngehalt des Rechts berühren muss (EKAH, 2015, S. 7 f.).

Unsicherheiten der Menschenwürdebestimmung

Zur Frage, ob die Forschung an Embryonen unter Einsatz von Genome Editing-Verfahren künftig *de lege ferenda* zugelassen werden sollte, wird mitunter eine vermeintlich klar konturierte Forschungsfreiheit dem in seiner Bedeutung und Reichweite unsicheren Würdestatus des un-

¹³⁵ Konkret ging es dabei um die Publikationsbeschränkung wissenschaftlicher Ergebnisse (namentlich zur Übertragung von Vogelgrippeviren), deren breite Kenntnisnahme zu Schadens- und Missbrauchsfällen führen könnte; siehe dazu EKAH (2015, S. 3 ff.).

geborenen Lebens gegenübergestellt. Die verfassungsmässig garantierte Forschungsfreiheit kann aus dieser Sicht zwar durchaus zum Schutz der Menschenwürde eingeschränkt werden. Die ebenfalls verfassungsmässig verankerte Schrankenbestimmung in Art. 119 Abs. 2 BV mit ihren einfachgesetzlichen Entsprechungen in Art. 1 Abs. 2 StFG und Art. 1 Abs. 2 FMedG kann Forschungsverbote insoweit grundsätzlich rechtfertigen. Sie ist aber zunächst auf eine genauere Bestimmung des Würdestatus angewiesen. Insbesondere ist zu bestimmen, wer überhaupt Trägerin oder Träger der zu schützenden Menschenwürde sein kann und in welcher Weise die in unterschiedlichen Bestimmungen der Bundesverfassung positivierten Menschenwürdegarantie schliesslich zu deuten ist.

In dieser Hinsicht wendet Rütscche (2017) gegen ein generelles Verbot der verbrauchenden Forschung an überzähligen Embryonen ein, dass dieses sich auch nicht durch eine möglicherweise schon dem ungeborenen Leben zukommende Menschenwürde rechtfertigen lasse. Unter Hinweis auf die fehlenden Bedürfnisse von Embryonen, insbesondere auf den Mangel an Empfindungsfähigkeit und Bewusstsein, vertritt Rütscche die Ansicht, dass die Grundrechte von vulnerablen Personen und mithin die Forschungsfreiheit «aus einem unabhängigen moralischen Standpunkt» höher zu gewichten seien als die Würde von Embryonen. Die Würde früher Embryonen dürfe nicht absolut gesetzt und der Forschungsfreiheit übergeordnet werden. Als «rein objektiver Wert ohne Bezug zur Vulnerabilität eines Lebewesens» könne die Menschenwürde früher Embryonen daher nicht die Ausübung der Forschungsfreiheit verdrängen (Rütscche, 2017, S. 244 f.). Rütscche vertritt damit einen in der schweizerischen Verfassungslehre (vgl. BGE 119 Ia 460: 501 ff.; Schweizerischer Bundesrat, 2002, S. 1187) verbreiteten Ansatz, der zwar davon ausgeht, dass der Embryo *in vitro* an der Menschenwürde teilhat, aber nur insoweit, als diese als objektives Verfassungsprinzip einen entsprechenden objektiven Schutz gewährt. Dabei soll nur bis zu einem gewissen Grad der Eigenwert von Embryonen und Föten als menschliche Lebewesen und potenzielle Personen geschützt sein (Rütscche, 2015, Rz. 17 zu Art. 26 HFG; Sprecher, 2017, S. 1478; Büchler & Michel, 2014, S. 26; Schefer, 2001, S. 26 f.). Die Erzeugung von Embryonen zu Forschungszwecken ist nach Art. 119 Abs. 2 lit. c BV insoweit jedenfalls verboten. Ein Schutz als Rechtsperson kommt aus dieser Sicht allerdings nicht in Betracht.

Diese Auffassung beruht freilich auf einigen voraussetzungsreichen Annahmen: (1) Zunächst wird unterstellt, dass sich Rechte ausschliesslich an bestimmten Fähigkeiten, Bedürfnissen oder Verletzbarkeiten bemessen lassen, wobei ausgeklammert bleibt, wie diese Merkmale empirisch zu bestimmen und normativ als rechtlich relevante «Interessen» zu rekonstruieren sind. Unter diesem Blickwinkel erscheint dann etwa auch der Würdestatus von irreversibel komatösen Menschen, die nicht über das geforderte subjektive Bewusstsein verfügen, infrage gestellt (Karavas, 2018, S. 96). (2) Daran knüpft ein ausschliesslich an Freiheitsrechten orientierter Rechtsbegriff an, der mit entsprechend ausgedehnten Schutzbereichsbestimmungen gerade für den Bereich der Forschung kaum konturierte Grenzziehungen zulässt. Die Schranke der Forschungsfreiheit kann dann allenfalls in der Nutzung von Embryonen «für geringfügige Zwecke» bestimmt werden (Rütscche, 2017, S. 244), ohne dabei auf die normative Konstruiertheit des zugrunde gelegten, vermeintlich klar bestimmten Forschungsbegriffs und die entsprechenden Freiheitsunterstellungen subjektiver Rechte einzugehen. (3) Dieser Rechtsbegriff verbindet sich schliesslich mit einer spezifischen Deutung der Menschenwürdegarantie, die sich vor al-

lem auf die Positivierungsgeschichte der schweizerischen Bundesverfassung beruft. Deren Besonderheit besteht nach Rütseche darin, dass die im Zuge der Totalrevision (1999) in Art. 7 BV als «Hauptnorm» verankerte Menschenwürde als subjektives Recht nur geborene Menschen schützt, während ihren weiteren Positivierungen in den Art. 119, 119b und 118b BV ausschliesslich die Bedeutung objektiver Verfassungsprinzipien zukomme (Rütseche, 2009, S. 307 ff.).

Dieses hybride Menschenwürdeverständnis führt geradezu zwangsläufig zu der beschriebenen Position im Bereich der Embryonenforschung: Wenn nämlich die Menschenwürde einerseits die Bedürfnisse einzelner geborener Menschen in Form eines individuellen subjektiven Rechts schützen soll (Art. 7 BV), andererseits jedoch als Verfassungsprinzip einzig «objektive, abstrakte Werte» schützt (v. a. Art. 119 Abs. 2 BV), die sich nach dem jeweiligen Menschenbild einer Gesellschaft zu einer bestimmten Zeit richten, dann «muss die Würde als rein objektiver Wert ohne Bezug zur Verletzbarkeit eines individuellen Lebewesens zurücktreten» (Rütseche, 2017, S. 244).

Eine solche Aufspaltung der Menschenwürdegarantie in einen subjektiv-rechtlichen und einen objektiv-rechtlichen Teil ist freilich dazu gezwungen, das Ergebnis seiner «(Um-)Deutung der Menschenwürde» aufgrund einer «Rekonstruktion ihrer schleichenden Entstehungs- und Positivierungsgeschichte» (Karavas, 2018, S. 95 f.)¹³⁶ bereits zu seiner eigenen Begründung vorwegzunehmen. Die subjektiv-rechtliche Deutung der Menschenwürde wird zirkulär mit denselben subjektiven Werten legitimiert, auf deren Verwirklichung sie zielen soll: den individuellen Interessen geborener Personen. Dabei wird nicht weiter problematisiert, dass eine solcherart verstandene Menschenwürdegarantie gegenüber ihrer ursprünglichen Aufgabe, neue Technologien hinsichtlich ihrer Auswirkungen kritisch zu hinterfragen und gegebenenfalls einzuschränken, geradezu eine «normative Schubkraftumkehr» entfaltet.¹³⁷ Nach einer treffenden Beschreibung von Kersten erscheinen Natur und natürliche Entwicklung des Menschen in einer solchen Deutung nur noch als «blosse Beschränkungen menschlicher Entfaltungspotenziale, die es zu überwinden gilt» (Kersten, 2017, S. 327). Die Inanspruchnahme der Menschenwürdegarantie zur Stärkung einer individualistisch übersteigerten Selbstbestimmung führt somit letztlich dazu, dass sie «nicht mehr als Grenze einer sich technisierenden Umwelt, sondern als Schubkraft für die Selbsttechnisierung des Menschen» dient und eine entsprechende «normative Streufunktion» entfaltet (Kersten, 2017, S. 328), die nicht zuletzt auf die beschriebene Dominanz subjektiver Selbstbestimmungs- und Freiheitsverwirklichungspositionen gegenüber objektiv-rechtlichen Schutzfunktionen hinausläuft (Kersten, 2017, S. 328 f.).

Menschenwürde als objektives Verfassungsprinzip

Die verfassungsrechtlichen Grenzen dieser Dynamisierungsentwicklung sind angesichts ihrer einseitigen Fixierung auf individuelle Freiheitsausübungen letztlich wieder in der «soziale[n] Dimension der Technik» zu suchen, die der individuellen Selbstverwirklichung und -steigerung – gerade auch mit Rücksicht auf künftige Menschen – objektive Schranken auferlegt (Kersten,

¹³⁶ Zu den Schwächen einer Isolierung der Menschenwürdebestimmung von ihren ausserrechtlichen Quellen und entsprechender Versuche einer rein positivistischen Inhaltsbestimmung siehe, mit Blick auf Art. 1 Abs. 1 Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland, Gruber (2013, S. 417 ff.).

¹³⁷ Siehe entsprechend im Hinblick auf den Gebrauch der Menschenwürdeformel als transhumanistischen «Schrittmacher für die selbstbestimmte Steigerung subjektiver Fähigkeiten» Kersten (2017, S. 326 f.).

2017, S. 329 f.). Es geht dann weniger darum, den Freiheitsrechten geborener Menschen gewisse subjektivierte Äquivalente wie ein Recht auf Leben für Embryonen entgegenzustellen. Noch weniger hilfreich ist es allerdings, der im Interesse eines medizinischen oder gesellschaftlichen Fortschritts weit ausgreifenden Forschungsfreiheit mit «objektiven» gesellschaftlichen Werten und Menschenbildern der Allgemeinheit zu begegnen. Vielmehr gilt es, die Menschenwürde als objektives Verfassungsprinzip vor allem in ihrer Funktion für die Gesellschaft der Gegenwart ernst zu nehmen.

Diese Funktion ist nach Ladeur und Augsberg in der Aufgabe der Menschenwürdegarantie zu erkennen als «Unverfügbarkeitstopos» (Ladeur & Augsberg, 2008, S. V) und mithin als Korrektiv zu fungieren gegenüber den mit neuen Biotechnologien einhergehenden Tendenzen einer prinzipiell unbegrenzten individuellen Selbstverwirklichung mit technischen Mitteln. Aus einer solchen funktionalen Sicht erscheint die bisherige konträre Auseinandersetzung von vorrechtlichen, transzendentalen (religiösen oder philosophisch begründeten) Menschenwürdeverständnissen mit positivistischen Konzepten des juristischen Binnendiskurses geradezu als eine Gegenüberstellung falscher Fronten. Indem die bisherige Frage nach Legitimität und Reichweite der Menschenwürdegarantie nunmehr deren positive Funktion für das moderne Gemeinwesen in den Blick nimmt, lässt sich darstellen, «welcher gute Sinn einer in das Recht integrierten Konzeption der Unverfügbarkeit der Menschenwürde zukommen kann», die dann «auch und gerade als Setzung [...] erforderlich [wäre]» (Ladeur & Augsberg, 2008, S. V, 2 f.). Dem liegt die aus der Theorie sozialer Systeme stammende Annahme zugrunde, dass die Menschenwürdegarantie in der modernen, in soziale Teilsysteme funktional ausdifferenzierten Gesellschaft dazu dient, die Stellung des Individuums zu sichern gegenüber den expansiven Vereinnahmungen durch die unterschiedlichen Teilsysteme, etwa der Politik, der Wirtschaft oder nicht zuletzt der Wissenschaft (Ladeur & Augsberg, 2008, S. 10).

Damit verbindet sich sodann die juristisch formulierte Rolle des Menschen als Rechtssubjekt (Ladeur & Augsberg, 2008, S. 10) und mithin eines in diesem Kontext oft genannten «Rechts, Rechte zu haben» (Arendt, 1949, S. 759 f.; Gruber, 2015, S. 92 ff.). Der einzelne Mensch wird aus diesem Blickwinkel mit der Kategorie der Menschenwürde in die rechtlichen Operationen als «eingeschlossenes ausgeschlossenes Moment» aufgenommen und als Individuum «gerade in seiner prinzipiellen Unerkennbarkeit und Unbestimmbarkeit» im Recht berücksichtigt (Ladeur & Augsberg, 2008, S. 10 f.). Infolgedessen ist es aus rechtlicher Sicht auch nicht möglich, bestimmte metaphysische Festlegungen zu einem «Wesen des Menschen» zu treffen; vielmehr kann die Menschenwürde nur noch in Abhängigkeit von den jeweiligen gesellschaftlichen Zuständen und insbesondere erst vom Verletzungsvorgang her bestimmt werden (Ladeur & Augsberg, 2008, S. 11 f.). Die Menschenwürde schützt den Menschen dementsprechend nicht erst in der Form eines gelungenen Ergebnisses, sondern bereits mit Rücksicht auf den gesamten «Formationsprozess der personalen Identität» (Ladeur & Augsberg, 2008, S. 10 ff.). Folglich ist für den Würdeschutz auch nicht entscheidend, ob der einzelne Träger dieser ohnehin in gewissen Grenzen unverfügbaren Würde bereits die soziale Rolle als Rechtssubjekt selbstständig wahrnehmen kann (in diesem Sinne Ladeur & Augsberg 2008: 10, 13). Insoweit ist auch schon, wie Ladeur und Augsberg treffend herausarbeiten, «die Störung der Prozesses der Selbsterzeugung von Autonomie des Individuums durch die – wie auch immer begrenzte –

genetische Intervention in das ‹Selbst› [...] nicht ausgeschlossen» (Ladeur & Augsberg, 2008, S. 10 ff., 25; mit insoweit zustimmender Bezugnahme auf Habermas 2001, 107).

In Verbindung mit dem Erfordernis einer möglichst klaren Grenzziehung des Anwendungsbereichs der Menschenwürdegarantie führt die Forderung nach einem bereits am Prozess der Persönlichkeitsbildung ansetzenden Würdeschutz schliesslich zu einer zeitlichen Vorverlagerung ihrer Anwendbarkeit. Demzufolge können durchaus schon menschliche Embryonen als Träger der Menschenwürde anzuerkennen sein, wobei damit nicht ausgesagt ist, dass die liberale Rechts- und Verfassungsordnung jeden Eingriff in das vorgeburtliche Leben unterbinden müsste. Immerhin schliessen Ladeur und Augsberg aber daraus, dass «die ‹freie› individuelle Verfügung jedenfalls begrenzt werden muss – und zwar insbesondere soweit die Wissenschaft die Verfügung über genetisches ‹Material› beansprucht» (Ladeur & Augsberg, 2008, S. 30 f.). Verbrauchende Embryonenforschung ist danach nicht erst dann einer kritischen Überprüfung zu unterziehen, wenn sie nur auf «geringfügige Zwecke» (Rütsche, 2017, S. 244) abzielt. Soweit es dabei allerdings um die Erzeugung und Nutzung neuen Wissens geht, wird die Verwendung von Embryonen für die Zwecke anderer freilich auch nicht von vornherein auszuschliessen sein: «Der Respekt vor dem ‹Selbst› des Lebens impliziert auch die Erprobung neuer Möglichkeiten, soweit dabei die Regeln der Selbstorganisation des Lebens be- und geachtet werden» (Ladeur & Augsberg, 2008, S. 42).

Massgebend für dieses «Prinzip des Respekts vor der Selbstorganisation des Lebens» (Ladeur & Augsberg, 2008, S. 47 f.) können etwa legitimierende Zielsetzungen wie ein konkreter therapeutischer Nutzen in der medizinischen Forschung sein. In dieser Hinsicht darf es dann aber nicht zu signifikanten Einwirkungen auf die Keimbahn kommen. Der Autonomie künftiger Menschen ist insoweit durchaus Rechnung zu tragen. Diese kann auch nicht ohne Weiteres einem elterlichen Bestimmungsrecht unterstellt werden, welches sich womöglich sogar ausschliesslich an den Massstäben einer kollektiv gebildeten Vorstellung über «vorteilhafte natürliche Ressourcen wie eine gute Gesundheit» ausrichten mag (vgl. jedoch Rütsche, 2017, S. 246). Risiko-Nutzen-Bewertungen werden sich auch an dieser Stelle daran halten müssen, dass es im Bereich der Embryonenforschung gerade nicht ausschliesslich um die Risiken und Vorteile geborener Menschen geht, sondern insbesondere auch um künftige Menschen und zukünftige Möglichkeiten der Lebens- und Persönlichkeitsentfaltung.

Im Übrigen erscheinen gesetzliche Regelungen mit Festlegungen von inhaltlichen Kriterien zur Grenzbestimmung von Forschungsfreiheit und Menschenwürde gerade auf dem dynamischen Feld der Embryonenforschung kaum als zweckmässig. Der technischen Entwicklung angemessene Entscheidungen werden vielmehr in entsprechend ausgestalteten Prozeduren und Institutionen zu suchen sein, die ihrerseits auf eine möglichst breite Einbeziehung aller Gesellschaftsteile auszurichten sind.¹³⁸

¹³⁸ In diesem Sinne auch Ladeur & Augsberg (2008, S. 44 f.), unter anderem mit Hinweis auf die notwendige Einbeziehung von Ethikkommissionen, deren Arbeit auf die Herausbildung von Fallgruppen und vor allem auf die «Diversität von Optionen» für die Zukunft einzustellen sei.

9.2.2 Keimbahntherapie

Mit Genome Editing-Verfahren könnten nicht nur die Gene somatischer Zellen verändert, sondern auch ein Eingriff in das vererbte menschliche Keimgut vorgenommen werden.¹³⁹ Unter Keimbahntherapie ist die Veränderung des Erbguts von Samen- und Eizellen, von frühen embryonalen Zellen oder von Vorläuferzellen, aus denen Samen- und Eizellen entwickelt werden können, zu verstehen.¹⁴⁰ Die Botschaft zum Embryonenforschungsgesetz definiert die Keimbahntherapie wie folgt: «Therapeutischer Eingriff in das Genom von Keimbahnzellen (u. a. Spermien und Eizellen). Ein derartiger Eingriff hat zur Folge, dass sich die genetische Veränderung auf alle nachfolgenden Generationen vererbt» (Schweizerischer Bundesrat, 2002, S. 1270). Im Zusammenhang mit der Anwendung von Genome Editing steht dabei nicht nur die somatische Gentherapie, sondern auch die Möglichkeit von gezielten Keimbahneingriffen zur Diskussion. Wer in das Erbgut einer Keimbahnzelle oder einer embryonalen Zelle verändernd eingreift, wird nach Art. 35 Abs. 1 FMedG mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft. Während die erwähnte Botschaft in ihrem Glossar von «Genom» spricht, verwendet das FMedG den Begriff «Erbgut». Eine entsprechende Bestimmung findet sich in Art. 3 Abs. 1 lit. b StFG.

Während demnach die somatische Gentherapie in der Schweiz grundsätzlich zulässig ist, wenn sie diagnostische, therapeutische oder präventive Zwecke verfolgt, sind Keimbahneingriffe sowohl durch die nationale Gesetzgebung als auch durch die ratifizierte Biomedizinkonvention verboten. Die für die Schweiz im Hinblick auf Gentherapie und Keimbahnintervention als restriktiv zu bezeichnende Rechtslage (umfassend Sprecher, 2017, S. 1471 ff.) schliesst allerdings nicht von vornherein aus, nach Möglichkeiten einer angepassten Regulierung für den Fall zu suchen, dass technischer Fortschritt und Erfolge im Bereich der Gentherapie zu deutlich veränderten Risikobewertungen führen. Die Möglichkeit einer Legalisierung von Keimbahninterventionen könnte unter diesen – freilich zurzeit noch als hypothetisch einzustufenden – Bedingungen zumindest in Erwägung gezogen werden.

Ein Ansatz einer künftigen rechtlichen Differenzierung könnte zunächst aus dem Wortlaut der nationalen Normtexte entwickelt werden. Sowohl aus dem Wortlaut von Art. 35 Abs. 1 FMedG und Art. 3 Abs. 1 lit. b StFG als auch aus Art. 119 BV wird ersichtlich, dass in erster Linie nicht die Keimzelle oder Keimbahn an sich einem Eingriff entzogen sein soll, sondern das Erbgut. Diese Differenzierung macht die Biomedizinkonvention in Art. 13 explizit, indem sie eine Intervention, die auf die Veränderung des menschlichen Genoms gerichtet ist, nur zu präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken zulässt und insbesondere statuiert, dass eine solche nur dann vorgenommen werden darf, wenn sie nicht darauf abzielt, eine Veränderung des Genoms von Nachkommen herbeizuführen. An dieser Stelle wird besonders deutlich, dass das eigentliche Verbot nicht der Keimbahnintervention an sich, sondern der Veränderung des Genoms von Nachkommen gilt. Lässt sich unter diesen Voraussetzungen womöglich nachvollziehbar begründen, dass das primäre Ziel einer bestimmten Intervention nicht in der Herbeiführung einer Veränderung des Genoms von Nachkommen zu erkennen ist, so könnte eine entsprechende Behandlung zu den genannten gerechtfertigten Zwecken ausnahmsweise erlaubt werden.

¹³⁹ Eine umfassende Erörterung von Keimbahneingriffen geben Lang und Griessler in Kapitel 5 des vorliegenden Berichtes.

¹⁴⁰ Siehe im Zusammenhang mit der ebenfalls verbotenen mitochondrialen Ersatztherapie Bürgin (2016, S. 196).

Zur Zukunft des Verbots der Keimbahnintervention

Gemäss Sprecher (2017, S. 1482) würde eine Abkehr vom Verbot von Keimbahneingriffen nach FMedG und StFG gegen Art. 119 Abs. 2 BV und die für die Schweiz völkerrechtlich verbindlichen Verpflichtungen der BMK verstossen. Für eine liberalere Gesetzgebung zu Keimbahninterventionen wäre mithin über eine Änderung der Bundesverfassung hinaus zunächst eine Kündigung des völkerrechtlichen Übereinkommens über Menschenrechte und Biomedizin (BMK) erforderlich. Dieses Erfordernis ergibt sich nach derzeit ganz überwiegender Ansicht bereits aus dem Interventionsverbot des Art. 13 BMK, welcher im Übrigen gemäss Art. 26 Abs. 2 BMK auch nicht eingeschränkt werden darf. Die Zielsetzung des Art. 13 BMK bringt der erläuternde Bericht des Europarates auf den Punkt, indem er beschreibt:

«Die eigentliche Sorge besteht darin, dass es irgendwann gelingt, das menschliche Genom mit Absicht so zu verändern, dass Individuen oder ganze Gruppen gezüchtet werden, die mit ganz bestimmten Merkmalen und gewünschten Eigenschaften ausgestattet sind. Die Antwort auf diese Ängste, die das Übereinkommen in Artikel 13 anbietet, enthält verschiedene Gesichtspunkte» (Europarat, 1997, S. 29).

Mit Rücksicht auf diese an nicht therapeutischen, eugenischen Zwecken orientierte Deutung und den Wortlaut des Art. 13 BMK kommt nunmehr eine weitere Auslegungsvariante des Normtextes in Betracht, nach welchem eine «Intervention, die auf die Veränderung des menschlichen Genoms gerichtet ist», allenfalls dann vorgenommen werden darf, «wenn sie nicht darauf abzielt, eine Veränderung des Genoms von Nachkommen herbeizuführen». Im Hinblick auf weitere Ausnahmetatbestände könnte diesbezüglich argumentiert werden, dass im Umkehrschluss eine (nicht zielgerichtete) Veränderung des Genoms von Nachkommen bereits dann erlaubt sei, wenn sie von einem primären therapeutischen Hauptzweck überspielt wird (verneinend Radau, 2006, S. 338). Da das Ziel von Gentherapien unter Einsatz von Genome Editing in erster Linie in der therapeutischen Behandlung einer Krankheit oder Verbesserung des Gesundheitszustandes des behandelten Patienten bestehen wird, liesse sich immerhin die Auffassung vertreten, dass der Keimbahneingriff in diesem Fall nicht – jedenfalls nicht primär – darauf abzielt, eine Veränderung des Genoms von Nachkommen herbeizuführen. Nach einem solchen Verständnis könnte der Eingriff zumindest im Einzelfall vom Verbot der Keimbahnintervention nach Art. 13 BMK ausgenommen sein.

Der Bundesrat stellt allerdings darauf ab, dass im Gegensatz zur somatischen Gentherapie die Keimbahntherapie stets zu einer Veränderung der Erbinformationen eines Menschen führe, welche sich auf die nachfolgenden Generationen weitervererbe (Schweizerischer Bundesrat, 2001b, S. 311). Demzufolge könne es keine Keimbahnveränderung geben, die das Erbgut unangetastet lässt. Gemäss Botschaft des Bundesrates und in Bezug auf den erläuternden Bericht des Europarates soll mit der Formulierung von Art. 13 BMK lediglich ausgeschlossen werden, dass auch Behandlungsmethoden wie Chemo- oder Strahlentherapie unter das Verbot der Keimbahntherapie fallen können. Als Nebenwirkungen können diese zu Mutationen im Genom führen (Schweizerischer Bundesrat, 2001b, S. 311). Erfasst würden somit nur Interventionen, die bewusst darauf abzielen, das Erbgut von Nachkommen zu verändern.

Der mögliche Gegeneinwand, dass die Formulierung in Art. 13 BMK nicht etwa auf einen subjektiven Tatbestand eines «bewussten» oder «beabsichtigten» Eingriffs, sondern auf ein objektiv interpretierbares «Abzielen»¹⁴¹ rekurriert, wird allerdings auch in der englischsprachigen Auslegung des Generalsekretariats des Europarates entkräftet. Der erläuternde Bericht zur BMK präzisiert hier ebenfalls:

«On the other hand the article does not rule out interventions for a somatic purpose which might have unwanted side-effects on the germ cell line. Such may be the case, for example, for certain treatments of cancer by radiotherapy or chemotherapy, which may affect the reproductive system of the person undergoing the treatment» (Council of Europe, 1997, S. 15).

Sofern aus alledem der naheliegende Schluss gezogen werden sollte, dass Genome Editing-Verfahren für die somatische Gentherapie grundsätzlich zuzulassen seien, während die Keimbahntherapie dauerhaft verboten bleiben müsste, wäre indes noch zu beachten, dass bei der Anwendung der somatischen Gentherapie, je nach Methode, teilweise ebenfalls die Möglichkeit besteht, dass sich reparierte Gene in der Keimbahn niederlassen und diese ungezielt verändern (Eberbach, 2016, S. 765; Reich et al., 2015, S. 14 f.). In dieser Hinsicht müsste erneut die Frage gestellt werden, ob derartige Off-Target-Effekte eines häufig als «gezielt» bezeichneten Genome Editings mit den von Art. 13 BMK ausgenommenen unerwünschten Nebeneffekten anderer Therapiearten gleichbehandelt werden sollten.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass Art. 13 BMK die Keimbahntherapie grundsätzlich von der somatischen Gentherapie abgrenzt. Letztere ist regelmässig unter der Voraussetzung zulässig, dass sie einen diagnostischen, therapeutischen oder präventiven Zweck verfolgt. Unzulässig sind Interventionen, die darauf abzielen, die genetischen Eigenschaften der nachfolgenden Generationen zu verändern, wobei unbeabsichtigte Nebenwirkungen von Therapien wie Chemo- oder Strahlentherapien nicht vom Verbot erfasst werden sollen. Mit Genehmigung einer Ethikkommission oder einer anderen zuständigen Stelle darf zudem medizinische Forschung, die auf genetische Veränderung an Spermatozoen oder Eizellen abzielt, betrieben werden. Dies gilt jedoch nur, sofern die Spermatozoen oder Eizellen nicht für die Befruchtung vorgesehen sind (Europarat, 1997, S. 29).

RNA-Editing als Alternative

Mit der CRISPR/Cas-Technologie ist es nicht nur möglich, die DNA gezielt zu verändern, sondern es werden inzwischen auch entsprechende Methoden entwickelt, um die RNA, welche im lebenden Organismus verschiedene Funktionen hat, zu reparieren (Cox et al., 2017; Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestags, 2017, S. 20).¹⁴² Mittels CRISPR/Cas13 wird in Zukunft möglicherweise in die Funktion der Gene eingegriffen werden können, ohne dabei allerdings die Erbsubstanz zu modifizieren. Diese Methode wird in medizinischer Hinsicht mitunter als vielversprechend erachtet und weckt neue Hoffnungen, insbesondere für die Behand-

¹⁴¹ In der englischen Sprachversion ist die Rede von «aim»; siehe Art. 13 Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine.

¹⁴² Siehe dazu auch Infobox 3, Seite 92 des vorliegenden Berichtes.

lung von Morbus Alzheimer, Diabetes Typ-I oder anderen Autoimmunerkrankungen (Cox et al., 2017). Erste Veröffentlichungen zu CRISPR/Cas13 zeigen, dass sich diese Technik noch im experimentellen Stadium befindet (Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestags, 2017, S. 20).

Sollte künftig aber eine Anwendung in Betracht kommen, würden die entsprechenden Verfahren mangels eines «Abzielens» auf die Veränderung des Genoms von Nachkommen voraussichtlich nicht dem Keimbahninterventionsverbot des Art. 13 BMK unterfallen. Demgegenüber rekuriert Art. 119 Abs. 2 lit. a BV ebenso wie auch Art. 35 Abs. 1 FMedG weitergehend auf das Erbgut von Keimzellen. Fraglich ist in dieser Hinsicht, ob mit der Möglichkeit von CRISPR/Cas13 eine begriffliche Diskrepanz zwischen der Biomedizinkonvention und dem FMedG relevant werden könnte: Art. 35 Abs. 1 FMedG verbietet den Eingriff in das Erbgut einer Keimbahnzelle, die BMK dagegen den Eingriff in das Genom von Nachkommen. In der Konsequenz wäre für eine innovationsoffene Regulierung von CRISPR/Cas13 immerhin keine Beendigung der völkerrechtlichen Verbindlichkeiten der BMK mehr erforderlich. Zugleich wären aber die bisherigen nationalen Verbotsnormen einer kritischen Überprüfung zu unterziehen.

9.2.3 Zusammenfassung

In den Bereichen Gentherapie und Embryonenforschung wird durch Art. 118b und 119 BV ein verbindlicher rechtlicher Rahmen vorgegeben. Dem besonderen Wert der Forschungsfreiheit und ihrer Bedeutung für Gesundheit und Gesellschaft wird dabei der Schutz der Menschenwürde gegenübergestellt. Besonders prekär erscheint in diesem Spannungsfeld aber der unklare Status des menschlichen Embryos, nicht zuletzt auch die Frage der Reichweite des Verbots von Keimbahneingriffen, wie sie auch bei neueren Techniken der Gentherapie (jenseits der somatischen Gentherapie) wieder in Betracht kommen. Schliesslich stellt sich das Problem, ob unter diesen Umständen Embryonenforschung zur Erforschung etwa von CRISPR/Cas9 überhaupt gerechtfertigt werden kann.

Spricht man dem Embryo jedenfalls im frühen Entwicklungsstadium eine eigene Verletzbarkeit ab (Rütsche, 2017, S. 243 ff.), so kann diesem konsequenterweise auch keine Menschenwürde mehr zuerkannt werden. Zwar kann man in dieser Hinsicht noch versuchen, die Menschenwürde in ein objektives Verfassungsprinzip umzudeuten, das den Embryo nicht etwa als Rechtssubjekt, sondern «zu einem gewissen Grad den Eigenwert von Embryonen und Föten als menschliche Lebewesen und potenzielle Personen schützt» (Rütsche, 2015, Rz. 17 zu Art. 26 HFG, übereinstimmend Sprecher, 2017, S. 1478). Doch dann gerät der rechtliche Status des ungeborenen Lebens zunehmend diffus. Dieser Status ist schon im einfachgesetzlichen Recht als unsicher zu qualifizieren, wie schon an der uneinheitlichen, fragmentierten Regelung der Forschung an Embryonen erkennbar wird: Während nach dem Stammzellenforschungsgesetz (StFG) die Forschung an embryonalen Stammzellen (und deren Gewinnung aus überzähligen Embryonen) prinzipiell erlaubt werden kann, ist sie ansonsten grundsätzlich verboten. Nur ausnahmsweise kann die Forschung am Embryo *in vivo* erlaubt sein, wenn sie mit einem direkten Nutzen für den Embryo begründet werden kann nach Art. 26 HFG (vgl. hierzu Sprecher, 2017, S. 1477 f.).

Die Relativierung des Würdestatus von Embryonen ermöglicht es freilich, generelle Forschungs- und Entwicklungsverbote zu vermeiden, die jede biomedizinische Innovation im Bereich des Genome Editings ausschliessen würden. Statt kategorischer Verbote aufgrund von Würdegarantien findet man auf diese Weise einen direkten, vermeintlich konkreteren Zugang zu Kosten-Risiko-Abwägungen. Diese Abwägungen berücksichtigen aber nur einen zuvor begrenzten Kreis von Rechtssubjekten mit bereits anerkannten Interessen. Dabei wird zumeist ohne Weiteres unterstellt, dass Entscheidungen über Krankheit oder Gesundheit, Therapie und Heilung, reproduktive Autonomie und Entfaltungsmöglichkeiten noch alleinige Sache einer individuellen Selbstbestimmung von Eltern und zukünftigen Kindern sein könnten (Rütsche, 2017, S. 246).

Derartige «Selbst-Bestimmungen» können jedoch nur vor dem Hintergrund der Diskursvielfalt heutiger Wissensgesellschaften getroffen werden. In diesen Diskursen gilt es zwar auch, Kosten und Risiken neuer Technologien zu verhandeln – aber gerade das gelingt erst dann überzeugend, nachdem die ebenso beweglichen Status- und Grenzfragen zwischen Freiheit und Würdeschutz reflektiert worden sind. Diese Fragen sind ebenso wie Kosten-Nutzen-Abwägungen für jeden neuen Konfliktfall immer wieder aufs Neue zu verhandeln. Ziel einer rechtlichen Regulierung dieses Themenfeldes muss es daher sein, pauschale Forschungsverbote ebenso zu vermeiden wie pauschale Freigaben. Statt unveränderlicher moralischer Bewertungen oder fester Positionsbestimmungen geht es vielmehr um die rechtliche Gewährleistung von Verfahren und Institutionen, welche die laufende Weiterbearbeitung und -bewertung von künftig entstehenden, derzeit noch ungewissen Kollisionslagen ermöglichen.

Die gesuchten prozeduralen Mechanismen zur Behandlung von gesellschaftlich verhandelbaren Statusfragen und veränderlichen Risiko-Nutzen-Verhältnissen sollen schliesslich dazu beitragen, dass die rechtliche Regulierung mit den teilweise unvorhersehbaren technischen Entwicklungen im Bereich des Genome Editings besser Schritt halten kann. So ist nach gegenwärtigem Kenntnisstand davon auszugehen, dass das Verbot der Keimbahnintervention und mithin der Keimbahntherapie beim Menschen nicht in Zweifel steht, solange der Einsatz dieser Technik wegen unerwünschter Off-Target-Effekte auch in der Anwendung von Genome Editing als unsicher gelten muss. Das Verbot ist jedoch dann nicht mehr zwingend begründet, wenn sich das Kosten-Nutzen-Verhältnis derart verlagert, dass der erwartbare Nutzen die verbleibenden Risiken einer Schädigung zukünftiger Menschen weitestgehend übersteigt (siehe dazu etwa Kersten, 2017, S. 335 f.). Die für die Schweiz verbindliche Biomedizinkonvention schreibt zwar in Art. 13 ebenfalls generell vor, dass gezielte Veränderungen des menschlichen Genoms unzulässig seien (siehe etwa Sprecher, 2017, S. 1482 ff.). Dennoch ist nicht ausgeschlossen, dass diese Norm unter deutlich veränderten Risiko-Nutzen-Verhältnissen, vor allem mit Blick auf primär therapeutische Zielsetzungen, eine engere Auslegung erfahren oder gegebenenfalls auch revidiert werden kann. Ein solcher Schritt zeichnet sich allerdings aus heutiger Sicht noch nicht ab.

9.3. Pflanzen- und Tierzüchtung

Für den Anwendungsbereich Pflanzen, Tiere, Mikrobiologie und Biotechnologie muss aus rechtlicher Perspektive in erster Linie der bislang kontrovers geführten Diskussion Rechnung getragen werden, ob genomeditierte Organismen überhaupt gentechnisch veränderte Organismen (GVO) im rechtlichen Sinne darstellen. In diesem Zusammenhang stellt sich beispielsweise auch die Frage, ob das schweizerische Moratorium, welches nach Art. 37a Gentechnikgesetz (GTG)¹⁴³ noch bis zum 31. Dezember 2021 gilt, für das Inverkehrbringen von GMO generell oder fallspezifisch auf genomeditierte Organismen Anwendung finden sollte. Schwierigkeiten bereiten dabei unter anderem die für GMO und entsprechende Lebensmittel geltenden Kennzeichnungspflichten, da genomeditierte Organismen nicht mehr ohne Weiteres als solche zu identifizieren sein werden.

9.3.1 Geltendes Recht

Nach der international weitverbreiteten Legaldefinition in Art. 5 Abs. 2 GTG sowie Art. 7 Abs. 5 Umweltschutzgesetz (USG) handelt es sich bei GMO um «Organismen, deren genetisches Material so verändert worden ist, wie dies unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzung oder natürliche Rekombination nicht vorkommt». Die entsprechenden Konkretisierungsnormen der Freisetzungsverordnung (FrSV) sowie der Einschliessungsverordnung (ESV) präzisieren diese Definition, indem sie gentechnische Verfahren aufzählen, durch die in dem genannten Sinne Organismen in nicht natürlicher Weise verändert werden können. Des Weiteren werden Ausnahmen genannt, welche auch trotz einer gewissen Technizität des jeweiligen Verfahrens nicht als gentechnische Verfahren gelten sollen (Art. 3 Abs. 1 lit. d i.V.m. Anhang 1 FrSV und Art. 3 lit. d i.V.m. Anhang 1 ESV; vgl. hierzu Schilter (2017, Rz. 23)).

9.3.2 Europäische Rechtsentwicklung

Das Recht der Europäischen Union ist in der Schweiz grundsätzlich nicht anwendbar. Die Regulierung der Gentechnik liegt in der Kompetenz der nationalen Gesetzgebung und Rechtsprechung. Das schweizerische Gentechnikrecht ist weder an den Wortlaut der entsprechenden EU-Richtlinien und -Normen gebunden, noch besteht eine rechtliche Verbindlichkeit, welche die Schweiz zur Anpassung an die Rechtsprechung europäischer Gerichte verpflichten würde. Ein vom Europäischen Gerichtshof (EuGH) getroffener Entscheid hat daher keine unmittelbare rechtliche Wirkung für die auf nationaler Ebene zu entscheidenden Rechtsfragen. Ebenso wenig sind die nationalen Gerichte an die von europäischen Gerichten gefundenen Begriffsverständnisse und -auslegungen gebunden.

Gleichwohl ist die europäische Rechtsentwicklung für die Schweiz relevant. Die schweizerische Gesetzgebung hat gute Gründe, den bestehenden politischen Spielraum zur Ausgestaltung des nationalen Gentechnikrechts nur unter besonderer Beachtung des europäischen und internationalen Regulierungsrahmens zu nutzen. Bereits mit Rücksicht auf die Voraussetzungen des freien Warenverkehrs im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) werden Alleingänge im Sinne

¹⁴³ Siehe Botschaft Gentechnikgesetz 2016 (Schweizerischer Bundesrat, 2016).

einer abweichenden Regulierung des Gentechnikrechts auf Hindernisse stossen. Weitere Widerstände ergeben sich auch aus den innerstaatlichen (rechtlichen und gesellschaftlichen) Bedingungen, insbesondere aus

- der allgemein in der Schweizer Bevölkerung verbreiteten Skepsis gegenüber neuen Gentechnologien, wie sie bereits im Gentechnikmoratorium (Art. 37a GTG) zum Ausdruck gekommen ist;
- der verfassungsrechtlich verankerten Achtung der Würde der Kreatur (Art. 120 BV);
- der fehlenden Gewissheit über Chancen und Risiken neuer Gentechnologien, welche von manchen Bevölkerungskreisen als Gefahren wahrgenommen werden;
- den Erwartungen der schweizerischen Gesellschaft an demokratische Beteiligung und Transparenz im Umgang mit neuen Technologien.

Regulierung gentechnischer Veränderungen und Mutagenese-Ausnahme

Für die umstrittene Abgrenzung zwischen Technischem und Natürlichem können insbesondere die Stellungnahme des Generalanwalts am Europäischen Gerichtshof vom 18.01.2018 (Bobek, 2018) sowie die jüngste Entscheidung des EuGH zur Auslegung der sogenannten GVO-Richtlinie (Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG) als beispielhaft bezeichnet werden (EuGH, 2018).

Im Kern richtete sich das Verfahren am EuGH auf die Auslegung der sogenannten GVO-Richtlinie und deren Geltung für neue Techniken des Genome Editings. Die europäische GVO-Richtlinie über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen aus dem Jahr 2001 regelt dabei gemäss Art. 1 grundsätzlich zwei Anwendungsbereiche: (1) die Freisetzung von GVO in die Umwelt zu Versuchszwecken, beispielsweise für Feldversuche, und (2) das Inverkehrbringen von GVO, beispielsweise durch Anbau, Einfuhr oder Verarbeitung von GVO.

GVO bedürfen demnach in der EU jedenfalls einer Zulassung nach einer entsprechenden Umweltverträglichkeitsprüfung (vgl. Art. 4 Abs. 2 der GVO-Richtlinie). Daneben trifft die Richtlinie in den Art. 4 ff. Regelungen zur Rückverfolgbarkeit, Kennzeichnung und Überwachung von gentechnisch veränderten Organismen.

Ebenso wie die genannten Ausnahmeregelungen in der Schweiz¹⁴⁴ nimmt die Richtlinie allerdings einige enumerativ aufgeführte Verfahren aus ihrem Anwendungsbereich aus. Nicht anwendbar ist die Richtlinie insoweit auf solche Organismen, die mit bestimmten Verfahren, zum Beispiel mit sogenannten Mutagenese-Verfahren erzeugt werden. Im Unterschied zu anderen gentechnischen Verfahren wird bei der Mutagenese kein Gen von einem fremden Organismus in einen anderen Organismus übertragen. Stattdessen wird aber dessen eigenes Erbgut verändert. Mit Mutagenese-Verfahren lassen sich zum Beispiel Saatgutsorten entwickeln, die gegen bestimmte Herbizide resistent sind.

¹⁴⁴ Vgl. insbesondere die Anhänge der FrSV sowie der ESV.

Stellungnahme des Generalanwalts am Europäischen Gerichtshof vom 18.01.2018

Anlass der Stellungnahme des Generalanwalts Michael Bobek und der späteren EuGH-Entscheidung war ein Vorabentscheidungsverfahren, in dem der französische Conseil d'État den EuGH um eine genauere Bestimmung des Anwendungsbereichs der GVO-Richtlinie ersucht hatte. Konkret ging es um die «Tragweite, den Sinn und Zweck und die Wirkungen der Mutagenese-Ausnahme». Des Weiteren wurde danach gefragt, «welche Rolle Zeitablauf und fortschreitende technische und wissenschaftliche Erkenntnisse für die mit Bedacht auf den Vorsorgegrundsatz vorzunehmende rechtliche Auslegung und Beurteilung der Gültigkeit der unionsrechtlichen Bestimmungen spielen sollten» (Bobek, 2018, Vorlagefrage 4).

Hintergrund dieser Frage ist die Tatsache, dass sich die Mutagenese-Verfahren seit dem Erlass der Richtlinie deutlich weiterentwickelt haben: von Methoden mit eher zufälligen Ergebnissen hin zu gezielten Methoden des Genome Editings. Generalanwalt Bobek kam in seinen Schlussanträgen zu einer auf den ersten Blick differenzierenden Auffassung. Ein durch Mutagenese erzeugter Organismus könnte demzufolge durchaus ein GVO sein, wenn die Voraussetzungen nach Art. 2 Nr. 2 der GVO-Richtlinie¹⁴⁵ erfüllt seien. Nicht zwingend erforderlich sei dafür eine transgenetische Übertragung einer fremden DNA in den jeweiligen Zellkern, um von einem GVO im Sinne der Richtlinie sprechen zu können. Diese könnten dennoch prinzipiell von der Anwendung der Richtlinie ausgenommen sein aufgrund der genannten Mutagenese-Ausnahme – und mit deren Auslegung bezog der Generalanwalt Stellung gegen die klagenden Landwirtschafts- und Umweltverbände: Die allgemeine Kategorie «Mutagenese» umfasse alle Verfahren, die zum gegebenen, für den Fall massgeblichen Zeitpunkt als Bestandteil dieser Kategorie verstanden würden, mithin auch neue Verfahren (Bobek, 2018, Rz. 101). Immerhin bleibe es den Mitgliedstaaten hier unbenommen, den durch die Mutagenese-Ausnahme unausgefüllt gelassenen Bereich mit nationalen Normen zu regulieren. Der Gesetzgeber sei zudem verpflichtet, «seine Regelung angemessen aktualisiert zu halten» (Bobek, 2018, Rz. 139).

Interessant ist bei alledem insbesondere, wie mit dem Mittel der Mutagenese-Ausnahme letztlich auch solche Verfahren aus dem Anwendungsbereich der GVO-Richtlinie ausgeschlossen werden sollten, die eine gezielte gentechnische Veränderung von Organismen herbeiführen: Wenn nur das gleiche Ergebnis auch mit «natürlichen» Methoden erreichbar ist, könnten somit auch bestimmte Verfahren des Genome Editings von den Regulierungen der GVO-Richtlinie und des schweizerischen GTG ausgenommen sein. Entscheidend wäre demzufolge wohlge-merkt nicht mehr die Frage, ob Gentechnik überhaupt zum Einsatz gekommen ist, sondern vielmehr, ob das Ergebnis, also die konkrete Genveränderung im Erbgut, gewissermassen als «naturidentisch» angesehen werden kann (differenziert Wasmer & Robiński, 2018, S. 323).

Die hierbei erkennbare Beweglichkeit in der juristischen Auslegung bildet ebenso wie die Veränderlichkeit der jeweiligen Risiko-Kosten-Bewertungen einen Anlass, im Recht nach reflexiven Neuregulierungen und entsprechenden Institutionen zu suchen, welche imstande sind, den

¹⁴⁵ Vgl. hierzu die Begriffsbestimmungen in Artikel 2 GVO-Richtlinie: «Im Sinne dieser Richtlinie bedeutet:

1. «Organismus»: jede biologische Einheit, die fähig ist, sich zu vermehren oder genetisches Material zu übertragen;
2. «genetisch veränderter Organismus (GVO)»: ein Organismus mit Ausnahme des Menschen, dessen genetisches Material so verändert worden ist, wie es auf natürliche Weise durch Kreuzen und/oder natürliche Rekombination nicht möglich ist.»

gegenwärtigen Erkenntnisstand der Wissenschaft, aber auch die normativen Erwartungen anderer Gesellschaftsbereiche einzubeziehen. Konkret geht es um Perspektiven einer Weiterentwicklung der jeweiligen rechtlichen Position, die auf innovativen Technologiefeldern wie denen des Genome Editings immer nur vorläufig bestimmbar ist. Eine zukunftsfähige, anpassungsfähige Rechtsgestaltung muss demgegenüber die genannten Verfahren und Institutionen zur fortgesetzten Bearbeitung und Bewertung der künftig entstehenden Konfliktlagen im Anwendungskontext von Genome Editing in Betracht nehmen.

Entscheidung des Europäischen Gerichtshofs vom 25.07.2018

Am 25. Juli 2018 hat der Europäische Gerichtshof in der genannten Sache abschliessend entschieden (EuGH, 2018). Dabei folgte der EuGH der Stellungnahme des Generalanwalts zunächst in der Auffassung, dass auch die durch sogenannte neue Pflanzenzüchtungsverfahren wie Genome Editing erzeugten Organismen als gentechnisch veränderte Organismen (GVO) im Sinne der Richtlinie zu verstehen seien. Zur Begründung stützte sich das Gericht in erster Linie auf die begriffliche Evidenz, welche sich schon aus der Technizität von eingesetzten Methoden und vorausgesetzten Zielen ergibt:

Es sei «davon auszugehen, dass Mutationen, die durch Verfahren/Methoden der Mutagenese wie die im Ausgangsverfahren in Rede stehenden hervorgerufen werden, deren Anwendung der Erzeugung herbizidresistenter Pflanzensorten dienen soll, am genetischen Material eines Organismus vorgenommene Veränderungen im Sinne von Art. 2 Nr. 2 der Richtlinie darstellen» (EuGH, 2018, Rz. 28). Im Übrigen stützte sich das Gericht auf die Angaben der Vorlageentscheidung, welche sich auf den Einsatz chemischer und physikalischer Mutagene sowie auf den Einsatz von Gentechnik bezogen. Demnach handele es sich um Veränderungen am genetischen Material, die auf natürliche Weise nicht möglich seien im Sinne von Art. 2 Nr. 2 der Richtlinie 2001/18. Die im Wege der Mutagenese erzeugten Organismen seien daher als GMO anzusehen (EuGH, 2018, Rz. 29 f.).

Diese Festlegung steht unabhängig von der weiteren Bestimmung in Art. 3 Abs. 1 i.V.m. Anhang I B der Richtlinie, welche die Verfahren der Mutagenese ausnahmsweise aus dem Anwendungsbereich der Richtlinie ausschliesst. Denn diese Ausnahme bezeichnet, wie das Gericht zutreffend betont, auch Mutagenese-Verfahren ausdrücklich als Verfahren/Methoden der «gentechnischen Veränderung» (EuGH, 2018, Rz. 37). Mit dieser Regelung weicht die europäische GMO-Richtlinie in ihrem Wortlaut ab von den entsprechenden schweizerischen Bestimmungen in Art. 3 Abs. 1 lit. d i.V.m. Anhang 1 Abs. 3 lit. a FrSV und Art. 3 lit. d i.V.m. Anhang 1 Abs. 3 lit. a ESV, die in Form einer rechtlichen Fiktion anordnen, dass Verfahren der Mutagenese «nicht als gentechnische Verfahren gelten» sollen.

Deutlich setzte sich der EuGH sodann von der Stellungnahme des Generalanwalts zur Frage der Reichweite der Mutagenese-Ausnahme in Art. 3 Abs. 1 der Richtlinie ab: Gelte die Richtlinie demnach ausnahmsweise nicht für Organismen, bei denen eine genetische Veränderung mit den in Anhang I B aufgeführten Verfahren, insbesondere der Mutagenese, herbeigeführt werde (EuGH, 2018, Rz. 39–41), so seien bei der Auslegung der Ausnahmevorschrift doch «auch ihr Zusammenhang und die Ziele zu berücksichtigen, die mit der Regelung, zu der sie

gehört, verfolgt werden» (EuGH, 2018, Rz. 42). Dabei sei dem Erwägungsgrund (17) der Richtlinie 2001/18 zu entnehmen, dass diese nicht für solche Organismen gelten sollte, «die mit Techniken zur genetischen Veränderung gewonnen werden, die herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen angewandt wurden und seit langem als sicher gelten» (EuGH, 2018, Rz. 45). Neuere Verfahren der «gezielten Mutagenese» hingegen, zu denen die neuen Züchtungstechnologien des Genome Editings gerechnet werden, konnten demnach nicht ohne Weiteres unter die Mutagenese-Ausnahmegvorschrift subsumiert werden. Vielmehr musste der EuGH richtigerweise davon ausgehen, dass diese neuen Verfahren und Methoden der gezielten Mutagenese, welche erst seit dem Erlass der Richtlinie 2001/18 entstanden sind oder sich hauptsächlich entwickelt haben, mit Risiken für die Umwelt und die menschliche Gesundheit verbunden sind, die bislang noch nicht mit Sicherheit bestimmt werden können (EuGH, 2018, Rz. 47).

Das Gericht verweist diesbezüglich vor allem auf die Position des vorlegenden Gerichts, das für den Einsatz der neuen Mutagenese-Verfahren vergleichbare Risiken für möglich hielt, wie sie bei der Erzeugung und Verbreitung von GVO durch Transgenese auftreten könnten. Zum einen könnten nämlich mit der gezielten Mutagenese bei einem Organismus die gleichen Wirkungen erzielt werden wie mit der transgenetischen Einführung eines fremden Gens in denselben Organismus, zum anderen ermögliche es die Entwicklung der neuen Verfahren, genetisch veränderte Sorten in grösserem Tempo und Ausmass als bei der Anwendung herkömmlicher Methoden der Zufallsgenese hervorzubringen (EuGH, 2018, Rz. 48). Im Übrigen sieht das Gericht die Gefahr, dass sich die genveränderten Organismen nach ihrer Freisetzung in die Umwelt fortpflanzen und über die Landesgrenzen hinaus ausbreiten könnten, wodurch es zu irreversiblen Auswirkungen kommen könnte. Insoweit bedürfte es einer gebührenden Kontrolle der Risiken (EuGH, 2018, Rz. 49). Dabei bezieht sich der EuGH ausdrücklich auf die entsprechend formulierten Erwägungsgründe (4) und (5) der Richtlinie 2001/18. Unter weiterer Bezugnahme auf die Erwägungsgründe (8) und (55) weist er zudem auf den Vorsorgegrundsatz und die Notwendigkeit hin, die Entwicklung und Anwendung von GVO eingehend zu überwachen (EuGH, 2018, Rz. 50 sowie 52 f.). Folglich könne Art. 3 Abs. 1 der Richtlinie 2001/18 i.V.m. Nr. 1 ihres Anhangs I B nicht wie vom Generalanwalt dahin ausgelegt werden, dass er mit den genannten neuen Verfahren/Methoden der Mutagenese gewonnene Organismen von ihrem Anwendungsbereich ausschliesse (EuGH, 2018, Rz. 51). Da eine solche Auslegung der im siebzehnten Erwägungsgrund der Richtlinie zum Ausdruck kommenden Absicht des Unionsgesetzgebers zuwiderlaufen würde, nur diejenigen Organismen von ihrem Anwendungsbereich auszunehmen, welche «mit herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen angewandten und seit langem als sicher geltenden Verfahren/Methoden gewonnen werden», beantwortete der EuGH die Frage der Reichweite der Mutagenese-Ausnahme schliesslich wie folgt:

«Art. 3 Abs. 1 der Richtlinie 2001/18 ist in Verbindung mit Nr. 1 ihres Anhangs I B und im Licht ihres 17. Erwägungsgrundes dahin auszulegen, dass nur die mit Verfahren/Methoden der Mutagenese, die herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen angewandt wurden und seit langem als sicher gelten, gewonnenen Organismen vom Anwendungsbereich der Richtlinie ausgeschlossen sind» (EuGH, 2018, Rz. 54).

In entsprechender Weise war danach auch die Antwort auf die zweite Vorlagefrage nach dem Anwendungsbereich der Richtlinie 2002/53 über einen gemeinsamen Sortenkatalog für landwirtschaftliche Pflanzenarten hinsichtlich des in Art. 4 Abs. 4 der Richtlinie niedergelegten Regulierung von genetisch veränderten Sorten zu formulieren. Diese Vorschrift sei ebenfalls dahin auszulegen, dass von den in dieser Bestimmung vorgesehenen Verpflichtungen nur die mit Verfahren/Methoden der Mutagenese, die herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen angewandt wurden und seit Langem als sicher gelten, gewonnenen Sorten ausgenommen sind (EuGH, 2018, Rz. 55 ff., insb. Rz. 60). Die im Wege der gezielten Mutagenese entwickelten oder noch zu entwickelnden Sorten dürften folglich weiterhin gemäss Art. 4 Abs. 4 der Richtlinie 2002/53 nur zugelassen werden, wenn alle entsprechenden Massnahmen getroffen wurden, um nachteilige Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu vermeiden. Konkret wird für die Zulassung eine Umweltverträglichkeitsprüfung nach Art. 7 Abs. 4 lit. a der Richtlinie 2002/53 verlangt (EuGH, 2018, Rz. 62–68).

Alle diese Antworten fussen freilich auf der durchaus umstrittenen Annahme, dass die neuen Verfahren der gezielten Mutagenese mit vergleichbaren Risiken verbunden seien wie die Erzeugung und Verbreitung von GVO im Wege der Transgenese (siehe die Kritik an der insoweit aufgehobenen rechtlichen Unterscheidung zwischen Mutagenese und Transgenese bei Seitz (2018, S. 762)). Davon beeinflusst ist auch die Feststellung, dass die durch gezielte Mutagenese hervorgerufene gentechnische Veränderung auf natürliche Weise nicht möglich sei. Denn vorausgesetzt ist hierbei, dass das Verfahren der gezielten Mutagenese selbst schon die Nicht-Natürlichkeit indiziert. Eine eventuelle Bezugnahme auf die immerhin denkbare Möglichkeit, dass die gleichen Mutationen im Laufe einer natürlichen Entwicklung eintreten könnten, ist damit ausgeschlossen. Der faktische Einsatz eines technischen Verfahrens verdrängt im Ergebnis jedwede hypothetische Bewertung der «Natürlichkeit» des erzeugten Organismus.

Infobox 34: Reichweite des EuGH-Urteils vom 25.07.2018

Der Europäische Gerichtshof hatte in seinem Urteil vom 25. Juli 2018 über mehrere Rechtsfragen zu entscheiden. Im Mittelpunkt stand dabei die umstrittene Auslegung der europäischen «GVO-Richtlinie» 2001/18/EG, welche den gentechnikrechtlichen Rahmen für die EU-Mitgliedstaaten formuliert. Die Umsetzung der Richtlinie in nationales Recht warf insbesondere die Frage auf, ob es sich bei genomeditierten Organismen um GVO im Sinne der Richtlinie handelt und ob diese als neuartige Erzeugnisse einer gezielten Mutagenese durch eine entsprechende Ausnahmeregelung aus dem Anwendungsbereich der Richtlinie herausfallen.

Der EuGH bestimmte die Tragweite, den Sinn und Zweck sowie die Wirkungen der Mutagenese-Ausnahme dergestalt, dass auch Organismen, welche im Wege der Mutagenese hergestellt werden, GVO im Sinne der Richtlinie sind. Eine erweiterte Anwendung auf genomeditierte Organismen lehnte das Gericht mit der Begründung ab, dass der europäische Gesetzgeber die Ausnahme ausdrücklich nur für solche Organismen geschaffen habe, «die mit herkömmlich bei einer Reihe von Anwendungen angewandten und seit langem als sicher geltenden Verfahren/Methoden gewonnen werden» (EuGH, 2018, Rz. 51, mit Hinweis auf den entsprechenden 17. Erwägungsgrund der Richtlinie). Auch wenn damit ältere Technologien gegenüber neueren Entwicklungen – wie etwa gezielte Verfahren des Genome Editings – im Ergebnis bevorzugt werden, so ist darin noch keine juristische Bewertung der jeweiligen technischen Risiken zu sehen. Das gesetzgeberische Vertrauen auf das, «was seit langem als sicher gilt», bringt insoweit vor allem gesellschaftliche Wertungen zum Ausdruck, welche sich normativ an «Bewährtem» orientieren.

Die dagegen vorgebrachten Forderungen nach einer Ausdehnung der Mutagenese-Ausnahme auf genomeditierte Organismen stellten den EuGH im Grunde vor die Frage, wie weit sich Gerichte von Gesetzeswortlaut und -systematik sowie vom Willen des Gesetzgebers entfernen dürfen, um einer technologische Neuentwicklung den Weg zu ebnen. Mit Rücksicht auf den rechtsstaatlichen Grundsatz der Gewaltenteilung und die Bindung der Rechtsprechung an die geltenden Gesetze sah sich das Gericht jedoch dazu veranlasst, den genannten gesetzgeberischen Vorgaben gerecht zu werden. Der EuGH musste insoweit den Willen des europäischen Gesetzgebers dahin gehend befolgen, dass die Mutagenese-Ausnahme nicht auf neue Technologien ausgeweitet werden darf – und insoweit eine Ausnahme bleiben muss. Eine Anpassung der Ausnahmeregelung ist demnach richtigerweise nicht durch die – an das Gesetz gebundene – Rechtsprechung vorzunehmen, sondern allenfalls durch die politische Gesetzgebung.

9.3.3 Verbleibende gesetzgeberische Spielräume

Für die Schweiz ist der genannte Entscheid mit seinen Erwägungen von grossem Interesse, weil die entsprechenden Bestimmungen des Gentechnikgesetzes (GTG) einschliesslich der Legaldefinition von «GVO» auf die früheren EU-Richtlinien 90/219/EWG und 90/220/EWG zurückgehen. Auch nach schweizerischem Recht sind GVO also Organismen, «deren genetisches Material so verändert worden ist, wie dies unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt» (Art. 5 Abs. 2 GTG; vgl. ferner Art. 7 Abs. 5^{ter} USG). Und die genauere Bestimmung, dass genomeditierte Organismen als GVO aufzufassen sind, wird sich auch hierzulande zunächst an die vom EuGH nunmehr klargestellte, strenge Auslegung halten müssen. Zwar ist das schweizerische Recht unmittelbar weder an die europäische Gesetzgebung noch an die Rechtsprechung des EuGH gebunden, sondern unterliegt der politischen Gestaltungsmacht des nationalen Gesetzgebers. Ebenso wenig besteht insofern eine rechtlich zwingende Bindung an das vom EuGH entwickelte Begriffsverständnis von gentechnisch veränderten Organismen. Gleichwohl dürften die bislang als Vorlage für gesetzgeberische Harmonisierungsbestrebungen dienenden Normen des europäischen Gentechnikrechts auch weiterhin den rechtspolitischen Ausgangspunkt einer Weiterentwicklung des nationalen Gentechnikrechts bilden.

«Innovationsfeindliche» Rechtslage?

Bei aller öffentlich aufscheinenden Kritik ist das Urteil des EuGH in seiner Beantwortung der Vorlagefragen wie auch in seiner Begründung durchaus als juristisch überzeugend zu erachten. Denn die Kritik richtet sich zu einem überwiegenden Teil generell gegen eine vermeintliche «Innovationsfeindlichkeit»¹⁴⁶ des Gentechnikrechts, die aber weniger eine Konsequenz der richterlichen Auslegung im konkreten Fall als vielmehr der gesetzlichen Beschränkungen der geltenden GVO-Richtlinie darstellen kann. Es wäre schlechthin nicht nachvollziehbar und mit dem Wortlaut der Richtlinie unvereinbar gewesen, die gesetzliche Definition der gentechnischen Veränderung im Wege der richterlichen Rechtsfortbildung dergestalt zu modifizieren, dass die durch Genome Editing hergestellten Organismen nicht mehr als gentechnisch verändert gelten müssten. Bestand insoweit schon Einigkeit in der Stellungnahme des Generalanwalts sowie in den Erwägungen des Gerichts, so konnte der EuGH mit guten Gründen auch der weiteren Ansicht entgegentreten, dass genomeditierte Organismen der sogenannten Muta-

¹⁴⁶ Vgl. etwa die Pressemitteilung des deutschen Verbandes der Chemischen Industrie e. V. (2018): «Rückwärts-gewandt und innovationsfeindlich».

genese-Ausnahme unterfallen. Diese Ausnahme war nämlich, wie der EuGH zu Recht hervorhebt, nur für bereits praktizierte, langbewährte Verfahren vorgesehen, und zwar ohne Rücksicht auf die besondere Frage, ob die dabei erzeugten Organismen etwa als «natürlich» oder «naturidentisch» betrachtet werden können. Die dadurch schon fixierte kategorische Differenz zwischen den alten, konventionellen Mutagenese-Verfahren und den neueren Techniken des Genome Editings lässt sich folglich auch nicht dadurch überwinden, dass man diese als gezielte Mutagenese bezeichnet und eine Vergleichbarkeit behauptet, welche jedenfalls im Rechtssinne gar nicht existiert.

Im Ergebnis folgt aus dem zutreffend entwickelten Auslegungsergebnis des EuGH, dass für genomeditierte Organismen eine EU-weite gentechnikrechtliche Beschränkung anzunehmen ist, welche umfangreiche und aufwendige Zulassungsverfahren sowie die für GVO geltenden Zulassungs-, Kennzeichnungs- und Überwachungspflichten umfasst. Neben einer Umweltverträglichkeitsprüfung im Sinne der GVO-Richtlinie sind darüber hinaus auch die entsprechenden Lebensmittel und Zutaten nach Massgabe der Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 über genetisch veränderte Lebensmittel zuzulassen und zu kennzeichnen (vgl. hierzu Seitz, 2018, S. 763). Ob diese Kennzeichnungspflicht angesichts der schwierigen Identifizierbarkeit von genomeditierten Lebensmitteln überhaupt einzuhalten ist, erscheint zwar fraglich (vgl. zu neueren Erkenntnissen Duensing et al., 2018) kann jedoch keinen Einfluss auf das gerichtliche Auslegungsergebnis haben.

Insoweit kann die bislang am Gerichtsentscheid geäußerte Kritik allenfalls die Gesetzgebung treffen, wobei das europäische Gentechnikrecht freilich im bisherigen engen Rahmen auch weiterhin noch Zulassungsmöglichkeiten für geneditierte Organismen nach den für GVO entwickelten Massstäben offenlässt. Damit konnte immerhin eine vorübergehende Nichtregulierung von geneditierten Organismen vermieden werden, wie sie im Falle der vom Generalanwalt beim EuGH vorgeschlagenen Zuordnung zur Mutagenese-Ausnahme eingetreten wäre. Andererseits kann mit Rücksicht auf künftige Neuerungen, insbesondere auf den Feldern der synthetischen Biologie, von einem fortbestehenden Bedarf nach einem differenzierten Regulierungsrahmen ausgegangen werden (Seitz, 2018, S. 763). Von besonderer praktischer Relevanz wäre in diesem Zusammenhang schliesslich auch die rechtstheoretische Frage nach der möglichen Beweglichkeit der juristischen Auslegung im Zusammenhang mit der Anwendung vorhandener technikatrechtlicher Regelungen auf neue Technologieentwicklungen, wie sie der Generalanwalt am EuGH bereits im Blick hatte (ähnlich zur Frage einer solchen «dynamischen Auslegung» Seitz (2018, S. 764)).

Aufgaben der Unionsgesetzgebung

Zu betonen ist bei alledem, dass die EU-Mitgliedstaaten nur noch einen äusserst begrenzten Einfluss auf die wenigen, von der Unionsgesetzgebung offengebliebenen Regelungsbereiche, konkret etwa im Bereich der Mutagenese-Ausnahme, haben (vgl. EuGH, 2018, Rz. 69 und 82). Folgt man der genannten Kritik, so ist demnach zunächst der europäische Gesetzgeber aufgerufen, einen differenzierten Regulierungsrahmen zu entwickeln, der den unterschiedlichen gentechnischen Verfahren jeweils entsprechende Zulassungs- und Anwendungsbedingungen setzt. Mögliche Massstäbe für eine etwaige Richtlinien-Novelle sind dabei den bereits zitierten Erwä-

gungsgründen (17) und (55) der geltenden GVO-Richtlinie 2001/18 zu entnehmen. Soweit diese einerseits Ausnahmen für solche Verfahren vorsehen, die «seit langem als sicher gelten», und andererseits für GVO ausnahmslos verlangen, dass diese «eingehend überwacht werden», darf darin jedenfalls ein Hinweis auf die besondere Abhängigkeit des Regulierungsbereichs von Anwendungspraxis und Erfahrungswissen in der Bewertung von Risiken und Gefahren gesehen werden. Diese Abhängigkeit wird daher nicht mehr allein im Wege genereller inhaltlicher Bestimmungen zu behandeln sein, sondern eher mit den Mitteln partizipativer Verfahren und Prozeduren, die eine fortlaufende Anpassung an die veränderlichen Erfahrungen und Risiko-Nutzen-Bewertungen angesichts der besonderen Dynamik neuer Technologien ermöglichen.

Möglichkeiten der nationalen Gesetzgebung

Aus der Sicht der Schweiz sind die Möglichkeiten einer legislativen Einflussnahme auf die Unionsgesetzgebung gering und beschränken sich weitgehend auf den durch das EWR-Abkommen für EFTA-Staaten gewährten Beobachterstatus im Gemischten Parlamentarischen EWR-Ausschuss. Im Gegenzug unterliegt die schweizerische Gesetzgebung allerdings nicht der gleichen rechtlichen Bindung an das Unionsrecht wie die Mitgliedstaaten der EU. Insoweit verbleiben dem nationalen Gesetzgeber – vorbehaltlich bestehender bilateraler Übereinkünfte und eines etwaigen künftigen Rahmenabkommens mit der EU – immerhin noch rechtliche Möglichkeiten, eine eigenständige, gegenüber der EU-Rechtslage als «innovationsfreundlicher» angesehene Regulierung im Bereich Genome Editing zu entwickeln.

Ein Ansatz dafür könnte etwa aus der geringeren begrifflichen Bindung an die europäische GVO-Richtlinie 2001/18 zu gewinnen sein, wie sie schon aus den abweichenden schweizerischen Bestimmungen in Art. 3 Abs. 1 lit. d i.V.m. Anhang 1 Abs. 3 lit. a FrSV und Art. 3 lit. d i.V.m. Anhang 1 Abs. 3 lit. a ESV ersichtlich wird. Die dort abweichend von der EU-Richtlinie 2001/18 verankerte Fiktion, Verfahren der Mutagenese von vornherein «nicht als gentechnische Verfahren gelten» zu lassen, könnte den Schluss zulassen, dass die schweizerische Gesetzgebung einen flexibleren Umgang mit den begrifflichen Definitionen von Gentechnik finden kann.

An dieser Stelle gilt es jedoch zu beachten, dass die Schweiz, gerade mit Blick auf das Gentechnikmoratorium gemäss Art. 37a GTG und den generell zu beobachtenden gesellschaftlichen Meinungstrend, in politischer Hinsicht eher zu einem restriktiveren Umgang mit neuen Züchtungstechnologien tendiert. Eine Liberalisierung des Rechtsrahmens für den Einsatz von Verfahren und Methoden des Genome Editings würde daher voraussichtlich bereits innerhalb der Schweizer Bevölkerung auf Akzeptanzprobleme stossen. Dieser Gesichtspunkt ist nicht zuletzt rechtlich relevant mit Rücksicht auf die Schutzziele des geltenden Gentechnikrechts, welche neben dem Schutz von Mensch, Tier, Umwelt und biologischer Vielfalt sowie Fruchtbarkeit des Bodens (Art. 1 Abs. 2 lit. a und b GTG) unter anderem auch die Achtung der Würde der Kreatur (lit. c) und weiterhin die Wahlfreiheit der Konsumenten (lit. d) sowie eine ausreichende Transparenz (lit. e und f) gewährleisten sollen.

Andererseits zeigen Volksinitiativen wie die Eidgenössische Volksinitiative «Für eine Schweiz ohne synthetische Pestizide» (Bundeskanzlei BK, 2018), dass neue technologische Wege gesucht werden, die etwa zu einer Verminderung des Einsatzes von Pflanzenschutzmitteln und damit zu einer Verringerung von schädlichen Emissionen beitragen können (Schweizerischer Bundesrat, 2017, S. 46). Entscheidend wird in dieser Hinsicht nicht nur eine Analyse mit Vergleich der unterschiedlichen Risiken von etablierten Technologien und zukünftigen Alternativen sein. Vielmehr bedarf es – insbesondere mit Rücksicht auf die in der Schweiz besonders ausgeprägte Beteiligung des Stimmvolkes auch an spezifischen Gesetzgebungsfragen – einer entsprechenden demokratischen Beteiligung aller Gesellschaftsteile sowie einer umfassenden Transparenz im Umgang mit den neuen Technologien, ungeachtet weiterer Folgeprobleme, welche sich aus einer unterschiedlichen Gentechnikgesetzgebung für den Warenverkehr im Europäischen Wirtschaftsraum ergeben würden.

Perspektiven des Bundesratsbeschlusses vom 30.11.2018

Der Schweizerische Bundesrat hat sich nunmehr in einem Grundsatzentscheid vom 30.11.2018 zu den neuen Herausforderungen der Gentechnik positioniert und in diesem Zusammenhang eine vorläufige Antwort auf die beschriebene Entwicklung des europäischen Gentechnikrechts formuliert. Demzufolge soll das schweizerische Gentechnikrecht künftig «risikobasiert den neuen Entwicklungen angepasst werden» (Schweizerischer Bundesrat, 2018), wobei weiterhin am Vorsorgeprinzip festzuhalten sei. Diese zweifache Zielsetzung soll zunächst in der Weise verfolgt werden, dass die zuständigen Bundesstellen untersuchen, inwieweit die neuen gentechnischen Verfahren und Erzeugnisse sich entsprechend ihren jeweiligen Risiken für Menschen, Tiere und Umwelt nach Kategorien einstufen lassen. Im Anschluss an eine etwaige Einstufung nach Risikokategorien ist schliesslich vorgesehen, hierfür unterschiedliche Anforderungsstufen rechtlich zu verankern. Ausdrücklich wird dabei das weitere Ziel erklärt, auch die zukünftigen Entwicklungen in der Gentechnologie abzudecken. Wie dieses Ziel zu erreichen ist und welche spezifischen Regelungen für die risikobasierten Anforderungsstufen in das Gentechnikrecht einfließen sollen, soll in einer zweiten Arbeitsphase – voraussichtlich beginnend im Sommer 2019 – geklärt werden (Schweizerischer Bundesrat, 2018).

Die Suche nach einem veränderten Regulierungsrahmen, welcher eine dynamische Anpassung an neue gentechnische Entwicklungen ermöglicht und dabei vereinfachte Bewilligungsverfahren mit geringeren Anforderungen für als sicher geltende Verfahren und Produkte vorsieht, sieht sich freilich als eine Konsequenz der jüngsten Rechtsprechung des EuGH. Ist demnach eine dynamische Auslegung der alten gentechnikrechtlichen Regelungen nicht möglich, so ist der Gesetzgeber aufgerufen, für allenfalls gesuchte normative Anpassungen zu sorgen.

Diesen Weg möchte der Bundesrat nun beschreiten. Dabei besteht durchaus die Möglichkeit, dass die Schweiz auf nationaler Ebene zu einer schnellen legislativen Lösung findet, welche den europäischen Gesetzgebungsprozessen vorausgeht. So wäre beispielsweise eine Neuregelung des Gentechnikrechts denkbar, welche eine klare Unterscheidung zwischen herkömmlichen GVO und geneditierten Organismen mit entsprechend differenzierten Anforderungen trifft. Dem Gentechnikbegriff wären dann nebeneinander zwei getrennte Kategorien, namentlich von gentechnischer «Veränderung» und gentechnischer «Editierung», untergeordnet. Stützen

liesse sich diese Unterscheidung etwa auf den im schweizerischen Gentechnikrecht bereits vorzufindenden, im Wege einer Rechtsfiktion angeordneten Ausschluss einiger Züchtungstechnologien aus dem Gentechnikbegriff. Demnach läge schon eine entsprechende Gesetzesänderung nahe, welche nach dem Vorbild der bisherigen Mutagenese-Ausnahme nunmehr auch bestimmte Methoden und Verfahren der Genomeditierung im Sinne einer «gezielten Mutagenese» aus dem GVO-Begriff ausschliesst und gesondert normiert. Auch weiter gehende Revisionen des Gentechnikrechts könnten freilich auf dieser Unterscheidung aufbauend eine spezifische Regelung von genomeditierten Organismen mit entsprechend vereinfachten Zulassungsverfahren sowie abgestuften Anforderungen innerhalb des GTG oder sogar in einem Spezialgesetz vorsehen.

Mag sich eine solche kategoriale Differenzierung in die bisherige Gesetzessystematik insoweit noch einfügen lassen, so ist doch zu konstatieren, dass sie mit Rücksicht auf den allgemeinen Sprachgebrauch kaum nachvollziehbar sein wird. Ebenso wie in der gesellschaftlichen Debatte selten klar zwischen «Gentechnik» und «gentechnischer Veränderung» unterschieden wird, dürfte schliesslich auch ein zusätzlicher rechtlicher Begriff von «Geneditierung» davon kaum zu trennen sein.

Eine darauf gegebenenfalls zu begründende gesonderte Kennzeichnungspflicht geneditierter Organismen dürfte dann auch im Vergleich zu GVO kein gesteigertes Vertrauen bei Marktteilnehmenden, Konsumentinnen und Konsumenten hervorrufen. Würde man deshalb von einer derartigen Verpflichtung absehen wollen, käme dies wiederum einer Privilegierung neuer Gentechniken zulasten der Wahlfreiheit der Konsumentinnen und Konsumenten gleich. Beide Regelungsalternativen könnten daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt allenfalls dann als tragfähige Lösungen erscheinen, wenn gleichzeitig für die Zukunft sichergestellt wird, dass die Einteilung in Risikokategorien und darauf gestützte Anforderungsstufen nicht alleine den damit befassten Expertinnen- und Expertenzirkeln vorbehalten bleiben. Vielmehr wird es für bereits im Hinblick auf die erforderliche gesellschaftliche Akzeptanz neuer Technologien darauf ankommen, dass selbst konkrete Risikobewertungen in transparenten Beteiligungsverfahren mitgeteilt und gesellschaftlich ausgehandelt werden. Insoweit wird nicht allein entscheidend sein können, welche Arten von Gentechnik von den zuständigen Fachbehörden für sicher erachtet werden. Was als «bewährt» und «sicher» zu gelten hat, ist Sache eines gesamtgesellschaftlichen Konsenses.

Entscheidend wird dabei sein, geeignete rechtliche Verfahren zu etablieren, welche eine ausreichende gesellschaftliche Partizipation und demokratische Kontrolle von zukünftigen Risikoentscheidungen gewährleisten. Dies würde freilich zugleich bedeuten, die genannten Entscheidungen nicht mehr ausschliesslich nach Massgabe wissenschaftlicher Erkenntnis zu treffen, sondern bei der Entscheidungsfindung zusätzlich Rücksicht zu nehmen auf anderweitige gesellschaftliche, mitunter auch traditionelle Vorstellungen von Risiken und Gefahren. Nur auf diese Weise – durch Prozeduralisierung von Risikoentscheidungen im Wege partizipativer Verfahren – lassen sich die neuen technologischen Herausforderungen adäquat behandeln und insbesondere das Vertrauen der Konsumentinnen und Konsumenten auf eine sichere Lebensmittelproduktion stabilisieren. In diesem Zusammenhang wird weiteren Massnahmen der Information und Aufklärung ein entsprechend erhöhter Stellenwert zukommen.

Eine solche Form der Öffnung von Risikoentscheidungen über neue Technologien findet ihren tieferen Grund darin, dass die Wissenschaften angesichts unsicherer Technik- und Regulierungsfolgen sowie deren Wechselwirkungen selbst nicht mehr imstande sind, mit Risikoprognosen für ausreichende Gewissheit zu sorgen. Es bedarf daher gesetzgeberischer und rechtlicher Entscheidungsmechanismen, welche verbesserte Möglichkeiten der dynamischen Anpassung und Flexibilisierung für die unsicheren Konfliktlagen neuer Technologien bieten. Die insoweit geforderte Prozeduralisierung der Entscheidungsfindung ermöglicht dabei nicht nur eine reflexive Anpassung des Rechts an veränderliche Sach- und Konfliktlagen, sondern auch um einen institutionellen Rahmen, der in Entscheidungssituationen angesichts beschleunigter Entwicklungen jeweils die Gewähr dafür bietet, dass neben dem neusten Stand der Wissenschaft auch die Vielfalt der gesellschaftlichen Erwartungen angemessen repräsentiert wird.

Die heutige Risikogesellschaft sieht sich mit Problemen konfrontiert, die dem gezielten staatlichen Einfluss entzogen sind: Vor allem im Umgang mit neuen Technologien können Regulierungsversuche oftmals nur noch unter Korrektur- und Revisionsvorbehalt erfolgen. Die fortlaufende Anpassung einmal getroffener Entscheidungen lässt sich dann erreichen etwa durch Konzepte verteilter Verantwortung, durch reflexive Regulierung beziehungsweise Selbstregulierung oder durch Prozeduralisierung, beispielsweise durch gestufte Entscheidungsverfahren auf der Rechtsanwendungsebene.

Unternimmt nunmehr der Bundesrat in seinem Beschluss vom 30.11.2018 einen solchen Anpassungsversuch, vor allem in Anbetracht der neuen gentechnischen Verfahren, so ist darin durchaus eine Öffnung des Regulierungsrahmens für die veränderlichen Bedingungen der neuen Technologien zu erkennen. Das geltende Gentechnikrecht soll nunmehr «risikobasiert» den neuen Entwicklungen angepasst werden, ohne dabei das Vorsorgeprinzip aufzugeben. Es sollen Risikokategorien geschaffen werden, für die jeweils unterschiedliche Anforderungsstufen gelten sollen. Dabei sollen auch zukünftige Entwicklungen in der Gentechnologie berücksichtigt werden. Darauf zielen schliesslich entsprechende Vorhaben, die je nach Risikokategorie vereinfachte Verfahren mit geringeren Anforderungen einführen möchten. Deren Realisierung wirft jedoch weiterhin zahlreiche Fragen auf: Wie sollen die Risiken konkret bestimmt werden? Lässt sich die beabsichtigte «Innovationsöffnung» praktisch mit den restriktiven Vorgaben der EU vereinbaren, welche jedenfalls vorläufig Bestand haben werden? Wie wird sich eine abweichende Regulierung auf den internationalen Warenverkehr, insbesondere mit anderen europäischen Staaten, auswirken? Insoweit bleibt es weiterhin bei der Notwendigkeit, die Kennzeichnungs- und Identifizierungstechniken im Bereich der Gentechnologie weiterzuentwickeln.

9.3.4 Zusammenfassung: Genome Editing in Pflanzen- und Tierzucht

Trotz der im Bundesratsbeschluss vom 30.11.2018 erkennbaren rechtlichen Öffnung wird das schweizerische Gentechnikrecht nicht ohne Rücksicht auf die europäische Rechtsentwicklung zu novellieren sein. Hier dürfte also allenfalls von einem eingeschränkten Handlungsbedarf im Sinne eines Beobachtungsbedarfs die Rede sein. Im Übrigen sind die Handlungsoptionen entlang der regulatorischen Grenzen zu bestimmen, welche der Schweiz durch internationale Abkommen gezogen sind.

Die jüngere Rechtsentwicklung in Europa und der Schweiz zeigt dabei, dass die Risiken des Genome Editings im Bereich der Landwirtschaft zurzeit generell schwerer gewichtet werden als die offenbar noch nicht ausreichend konkretisierten Chancen auf einen zukünftigen Nutzen. Dieses Ergebnis ist nicht zuletzt beeinflusst durch die verfassungsrechtliche Verankerung der Würde der Kreatur (Art. 120 Abs. 2 BV). Diese kann zwar im einzelnen Kollisionsfall gegenüber schützenswerten Interessen (Gesundheit von Mensch und Tier, Ernährungssicherheit, Umweltschutz, wesentlicher gesellschaftlicher Nutzen, Wissensvermehrung) im Sinne von Art. 8 Abs. 2 GTG in den Hintergrund treten, gewährleistet aber dennoch grundsätzlich einen Kernbereich, in welchem auch nicht menschliche Lebewesen in ihrer körperlichen und genetischen Integrität unverfügbar bleiben müssen.¹⁴⁷ Daraus folgt, dass die häufig im Interesse einer noch wenig konturierten Innovationsmöglichkeit vorgebrachten Chancen deutlicher im Hinblick auf den zu erwartenden Nutzen und die Wahrscheinlichkeit schädlicher Nebeneffekte sowie deren Auswirkungen zu konkretisieren sind. Das erfordert eine deutliche (Status-)Bestimmung der durch die Auswirkungen gegebenenfalls betroffenen menschlichen und nicht menschlichen Lebewesen, auch mit Rücksicht auf zukünftige Generationen.¹⁴⁸ Dabei ist durchaus erkennbar, dass Genome Editing im Interesse von Tieren und Umwelt selbst zum Einsatz kommen kann.¹⁴⁹ Die entsprechenden Chancen für den Tier- und Umweltschutz müssten dann aber jedenfalls noch klarer bestimmt werden und mit den dazugehörigen Risikoanalysen in die Umweltverträglichkeitsprüfung eingebracht werden.

Sollen etwa Nutztiere zum Gegenstand von Verfahren oder Methoden des Genome Editings gemacht werden, so verbleiben nach derzeitiger Rechts- und Verfassungslage jedenfalls für Wirbeltiere lediglich Einsatzmöglichkeiten im Bereich der Forschung (Art. 9 GTG). Im Übrigen gilt das generelle verfassungsrechtliche Gebot in Art. 120 Abs. 2 BV, welches über den für Pflanzen und Tiere geltenden Schutz der Würde der Kreatur hinausgehend eine eigenständige Berücksichtigung der Sicherheit von Tier und Umwelt vorsieht. Dem werden die einfachgesetzlichen Regelungen des Gentechnikrechts – auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des Tierschutzgesetzes (insbesondere Art. 10 ff. TSchG) – weiterhin Rechnung tragen müssen.

9.4. Gene Drive

Die Anwendung des europäischen Gentechnikrechts wirkt sich entsprechend begrenzend auf noch weitere Anwendungsmöglichkeiten des Genome Editings im Landwirtschafts- und Umweltsektor, namentlich auf die Potenziale der Forschung an Gene Drives aus. Die als «mutagene Kettenreaktion» (V. M. Gantz & Bier, 2015, S. 442) bezeichnete Möglichkeit einer durch Gene Drive beschleunigten Ausbreitung genetischer Veränderungen in natürlichen Populationen legt die Vermutung einer erheblichen Steigerung von Risiken nahe.

¹⁴⁷ Siehe Abschnitt 9.1.7.

¹⁴⁸ Zum Verfassungsrang der Verantwortung gegenüber den künftigen Generationen siehe bereits die Präambel der Bundesverfassung.

¹⁴⁹ Exemplarisch hierzu die Perspektiven auf eine Vermeidung des etwa in Deutschland noch erlaubten «Kükenschredderns» durch frühzeitige Selektion der männlichen Hühner im Embryonalstadium (Doran, Challagulla, Cooper, Tizard & Jenkins, 2017; Wirz, Kasperczyk & Frieder, 2017).

Nach geltendem schweizerischen und europäischen Recht werden Anwendungen von Gene Drives daher, etwa im Vergleich zu den zuvor betrachteten Genome Editing-Anwendungen, eine umso restriktivere Behandlung erfahren. Normativ begrenzend wirken in dieser Hinsicht nicht alleine die bei sämtlichen landwirtschaftlichen Einsatzmöglichkeiten generell zu beachtenden Anforderungen der biologischen Sicherheit, insbesondere des Gesundheitsschutzes und der Nahrungsmittelsicherheit. Hinzu kommt vielmehr der ebenfalls in Art. 120 Abs. 2 BV verankerte Schutz der genetischen Vielfalt der Tier- und Pflanzenarten. Mit dem damit ins Zentrum gestellten Biodiversitätsschutz werden besonders intensive, in der Regel irreversible Eingriffe in den natürlichen Entwicklungsgang in den Blick genommen, die nicht an territorialen Grenzen haltmachen und sich insbesondere auf die Lebensbedingungen der zukünftigen Generationen auswirken. Unter diesem Blickwinkel erscheint jedenfalls die direkte Bekämpfung von invasiven oder krankheitsübertragenden Arten mittels Gene Drive nicht bloss als Frage einer einfachen Risiko-Nutzen-Bewertung am Massstab der gegenwärtigen Lebensbedingungen der Menschheit. Vielmehr kommt den betroffenen Arten im genannten Rahmen des Generationen- und Biodiversitätsschutzes ein Eigenwert zu, der jedenfalls eine sorgfältige Berücksichtigung verlangt. Hinzu kommt freilich die Feststellung, dass es sich auch bei Gene Drive um einen Forschungsbereich handelt, in dem weder über die Risiken noch über die Chancen und deren Bewertung bislang einheitliche Aussagen möglich sind. Gewissheit dürfte aber bereits darüber bestehen, dass auch diese Technologie mit Off-Target- und Non-Target-Effekten einhergeht und dass sie nicht zuletzt auch der Problematik eines sogenannten Dual-Use begegnet: Insoweit kann hinsichtlich der Fragen nach der biologischen Sicherheit zwischen Gesichtspunkten der Biosafety und der Biosecurity unterschieden werden, welche sich einerseits auf den Schutz vor Unfallgefahren oder unvorhergesehenen Risiken beziehen, andererseits auf die Gefahren eines gezielten Missbrauchs, insbesondere zu kriminellen oder terroristischen Zwecken (vgl. zum Ganzen Thurnherr, 2015).

9.4.1 Biosicherheit und Biodiversität

Internationale Abkommen

Zu den Belangen der Biosicherheit wie auch des Biodiversitätsschutzes finden sich einige für die Schweiz massgebliche Regelungen bereits im Völkerrecht. Neben dem Biowaffenübereinkommen, dem Chemiewaffenübereinkommen sowie dem Umweltkriegsübereinkommen steht dabei im Hinblick auf Gene Drive vor allem das Übereinkommen über die biologische Vielfalt (Convention on Biological Diversity, CBD) im Mittelpunkt. Während die zuerst genannten Abkommen auf die Herstellung und Verbreitung von entsprechendem Waffenmaterial fokussieren und mithin jedenfalls die militärische Verwendung von Gene Drives verbieten, enthalten sie doch keine Regelungen zur Beschränkung der zivilen Forschung, sodass die genannten Probleme von Off-Target- oder Non-Target-Effekten sowie von Dual-Use gerade nicht in ihr Blickfeld kommen. Lediglich die CBD mit dem auf Art. 19 Abs. 3 der Konvention gestützten Cartagena-Protokoll und dem am 5. März 2018 in Kraft getretenen Zusatzprotokoll von Nagoya/Kuala Lumpur erfasst diese Problematik insofern, als sie Regelungen zur grenzüberschreitenden Verbringung von genveränderten Organismen sowie zur Vermeidung von nachteiligen Auswirkungen durch deren Freisetzung trifft. Mit dem nunmehr geltenden Zusatzprotokoll von Nago-

ya/Kuala Lumpur kommen schliesslich noch ergänzende Regeln und Verfahren zu Haftung und Wiedergutmachung in Schadensfällen hinzu.

Vorsorgeprinzip

Indem das Cartagena-Protokoll in Art. 1 ausdrücklich auf das in Grundsatz 15 der Erklärung von Rio über Umwelt und Entwicklung festgeschriebene Vorsorgeprinzip und die besondere Problematik der grenzüberschreitenden Verbringung von lebenden veränderten Organismen verweist, verpflichtet es die Vertragsstaaten in Art. 2 Ziff. 2 konkret, «dass die Entwicklung, Handhabung, Transport, Verwendung, Weitergabe und Freisetzung von lebenden veränderten Organismen in einer Weise erfolgen, dass Risiken für die biologische Vielfalt vermieden oder verringert werden, wobei auch Risiken für die menschliche Gesundheit zu berücksichtigen sind».

In dieser Hinsicht ist zunächst festzuhalten, dass jedenfalls die mit Gene Drive-Systemen ausgestatteten Organismen als «lebende veränderte Organismen» vom Cartagena-Protokoll begrifflich erfasst werden. Dies ergibt sich nicht alleine aus einem Erst-recht-Schluss, der aufgrund der jüngsten europäischen Bestimmung des GVO-Begriffs eine entsprechende Auslegung nahelegt, sondern vor allem aus der Tatsache, dass Gene Drives eine technisch erzeugte Rekombination des genetischen Materials mit sich tragen, welche gerade abweichend vom natürlichen Erbgang auf eine überproportionale Vererbung abzielt. Es ist mithin in gewissem Sinne der Mechanismus der gentechnischen Veränderung selbst, welcher vererbt wird. Daher handelt es sich jedenfalls um einen lebenden veränderten Organismus, welcher im Sinne der Begriffsbestimmung in Art. 3 lit. g des Cartagena-Protokolls «eine neuartige Kombination genetischen Materials aufweist, die durch die Nutzung der modernen Biotechnologie erzielt wurde».

Allerdings folgt daraus lediglich, dass für Gene Drives die allgemeinen Regeln des Cartagena-Protokolls anzuwenden sind. Folglich ist für die erstmalige absichtliche grenzüberschreitende Verbringung lebender veränderter Organismen das in Art. 7 des Cartagena-Protokolls statuierte Verfahren der vorherigen Zustimmung in Kenntnis der Sachlage durchzuführen. Sofern die beabsichtigte grenzüberschreitende Verbringung lebender veränderter Organismen demnach zum Zweck der absichtlichen Einbringung in die Umwelt der einführenden Vertragspartei erfolgt, bedarf es einer vorherigen Anmeldung (Art. 8 f.) und Zustimmung (Art. 10) des betroffenen Staates. Mit Rücksicht auf das auch hier geltende Vorsorgeprinzip darf der einführende Staat die Einfuhr grundsätzlich auch dann beschränken, wenn wegen unzureichender wissenschaftlicher Daten und Kenntnisse die möglichen Auswirkungen eines lebenden veränderten Organismus auf die biologische Vielfalt und menschliche Gesundheit nicht mit Sicherheit nachzuweisen sind (Art. 10 Ziff. 6).

Mechanismen und Massnahmen

Die Art. 16 ff. des Cartagena-Protokolls schreiben sodann geeignete Mechanismen, Massnahmen und Strategien vor, um Risiken, die mit der Verwendung, Handhabung und grenzüberschreitenden Verbringung von lebenden veränderten Organismen zusammenhängen, zu regeln, zu bewältigen und zu kontrollieren. Kommt es zu einer Freisetzung und unabsichtlichen grenzüberschreitenden Verbringung von lebenden veränderten Organismen oder kann es dazu

kommen, und hat dies wahrscheinlich erhebliche nachteilige Auswirkungen auf die Erhaltung und nachhaltige Nutzung der biologischen Vielfalt oder Risiken für die menschliche Gesundheit zur Folge, so trifft die jeweilige Vertragspartei gemäss Art. 17 des Cartagena-Protokolls eine Benachrichtigungspflicht, sobald sie davon Kenntnis erlangt. Neben den betroffenen oder möglicherweise betroffenen Staaten (Art. 17 Ziff. 1) ist dann auch die Informationsstelle für biologische Sicherheit zu benachrichtigen (Art. 17 Ziff. 2; Art. 20). Für die absichtliche grenzüberschreitende Verbringung schreibt Art. 18 des Cartagena-Protokolls die weitere Verpflichtung der Vertragsstaaten fest, die erforderlichen Vorschriften über die Handhabung, den Transport, die Verpackung und die Identifizierung der betreffenden Organismen zu erlassen. In Art. 25 Ziff. 1 des Cartagena-Protokolls wird schliesslich für rechtswidrige grenzüberschreitende Verbringungen bestimmt, dass die Vertragsparteien «geeignete innerstaatliche Massnahmen» ergreifen, um «grenzüberschreitende Verbringungen lebender veränderter Organismen, die unter Verletzung ihrer innerstaatlichen Vorschriften zur Durchführung dieses Protokolls erfolgen, zu verhüten und gegebenenfalls unter Strafe zu stellen». Die Abgrenzung zwischen rechtmässiger und rechtswidriger Verbringung ist demzufolge auf der Ebene der staatlichen Gesetzgebung vorzunehmen. Allerdings sind Vertragsstaaten, die keine geeigneten Massnahmen im Sinne von Art. 25 Ziff. 1 getroffen haben, im Falle einer grenzüberschreitenden Verbringung verpflichtet, den betreffenden lebenden Organismus auf eigene Kosten entweder zurückzunehmen oder zu vernichten (Art. 25 Ziff. 2). Im Übrigen ist die Informationsstelle für biologische Sicherheit zu informieren (Art. 25 Ziff. 3) (Thurnherr, 2015, S. 24).

Haftung und Verantwortlichkeit

Die in Art. 27 des Cartagena-Protokolls angekündigte Erarbeitung völkerrechtlicher Regeln und Verfahren im Bereich der Haftung und Wiedergutmachung für Schäden bildet sodann die Grundlage für das nunmehr in Kraft getretene Zusatzprotokoll von Nagoya/Kuala Lumpur. Darin ist vor allem eine verschuldensunabhängige Haftung des Betreibers oder der Betreiberin verankert, d. h. derjenigen «Person, die unmittelbare oder mittelbare Kontrolle über den lebenden veränderten Organismus ausübt» (vgl. Art. 2 Abs. 2 lit. c des Zusatzprotokolls). Die Verantwortlichkeit richtet sich im weiten Sinne einer Gefährdungshaftung auf solche Schäden, die durch lebende veränderte Organismen verursacht werden, die ihren Ursprung in einer grenzüberschreitenden Verbringung haben (Art. 3 f.). Jedoch können die Vertragsparteien durch innerstaatliches Recht neben Haftungsobergrenzen (Art. 8) auch Haftungsausschlüsse vorsehen, etwa für Naturereignisse, höhere Gewalt, Kriegshandlungen, bürgerkriegsähnliche Unruhen (Art. 6 Abs. 1). Eine noch weiter gehende Regelungsmöglichkeit von Haftungsausschlüssen eröffnet die in Art. 6 Abs. 2 des Zusatzprotokolls generalklauselartig formulierte Ermächtigung der Vertragsstaaten zur Normierung von «Ausnahmen oder Herabsetzungsgründe[n], die sie für angebracht halten».

Damit verzichtet das Zusatzprotokoll letztlich auf ein verbindliches transnationales Haftungsregime, welches gerade auch Missbrauchsgefahren im Rahmen der Dual-Use-Problematik in den Blick nehmen könnte. Für die entsprechende Problemstellung der Biosecurity stellt sich indes ohnehin die generelle Frage, ob die gesteigerten Risiken im Bereich Gene Drive überhaupt alleine durch repressiv ausgerichtete Haftungsmodelle ausreichend erfasst werden. Weitere Fragen ergeben sich mit Rücksicht auf den Umstand, dass bereits durch das Cartagena-Protokoll einige Ausnahmen für Humanarzneimittel (Art. 5) und Anwendungen in geschlosse-

nen Systemen (Art. 6) geschaffen wurden, welche die Regelung von Risikobeurteilungen und Durchführbedingungen an die staatlichen Gesetzgeber zurückverweisen. Weiteres gesetzgeberisches Handlungspotenzial ergibt sich schliesslich aus Art. 23 des Cartagena-Protokolls, der in verhältnismässig offener Formulierung die «Bewusstseinsbildung in der Öffentlichkeit sowie die Aufklärung und Beteiligung der Öffentlichkeit» anstrebt.

9.4.2 Zusammenfassung

Hat die Schweizer Gesetzgebung demnach den Vorgaben der Biodiversitätskonvention bereits durch die nationalen Vorschriften, insbesondere des GTG mit FrSV und ESV sowie der Cartagena-Verordnung (CartV), ausreichend Genüge getan, so bleiben doch jedenfalls noch weitere legislative Spielräume, vor allem in den völkerrechtlich offengelassenen Problemfeldern der Biosecurity. Diese Spielräume werden im Bereich Gene Drive indes lediglich einen im Vergleich zur gegenwärtigen Rechtslage restriktiveren Regelungsrahmen erlauben. Künftige Regelungen werden sich insbesondere der jüngsten europäischen Rechtsentwicklung in diesem Bereich weitgehend angleichen müssen. Ein nationaler Sonderweg im Sinne eines freizügigeren Umgangs mit Gene Drive empfiehlt sich schon alleine deshalb nicht, weil eine grenzüberschreitende Verbringung der entsprechend veränderten Organismen im europäischen Raum restriktiv gehandhabt werden wird. Folgende Gesichtspunkte und Kriterien werden daher bei einer zukünftigen Regulierung im Bereich Gene Drive in Betracht zu nehmen sein:

- Verpflichtungen zu präventiver Risikobewertung und transparenter Information, insbesondere zum Ausmass der Dual-Use-Gefahren;
- Einführung von Registrierungspflichten in der Gene Drive-Forschung, gegebenenfalls mit näheren Bestimmungen zur Laborsicherheit;
- Differenzierung nach der jeweiligen Höhe der Einsatzschwelle mit Rücksicht auf die besonderen Risiken von «low threshold gene drives» (A. B. Buchman, Ivy, Marshall, Akbari & Hay, 2018; Leftwich et al., 2018);
- Konkretisierung der Rückführungsverpflichtung nach allfälliger Freisetzung, gegebenenfalls in Verbindung mit entsprechender präventiver Forschung zu Verfahren der Rückholbarkeit (z. B. «daisy-chain drives») (siehe etwa Noble et al., 2016);
- Regelung einer Kausalhaftung für besondere, mitunter nicht abschätzbare Dual-Use-Risiken;
- Innovationsoffene Regulierung von Bewilligungsverfahren im Einzelfall nach präventiver Risikoevaluation, angemessenen Vorsorgemassnahmen und transparenter Information (Konkretisierung entsprechend Art. 11 GTG) sowie aufgrund ausreichender gesamtgesellschaftlicher Beteiligung am Entscheidungsprozess (in weiterer Umsetzung von Art. 23 des Cartagena-Protokolls).

9.5. Immaterialgüterrechtliche Aspekte

Abschliessend sind einzelne Fragen im Zusammenhang mit der Patentierung von genomeditierten Organismen und damit zusammenhängende Auswirkungen auf den öffentlichen Bereich und den Biotechnikstandort Schweiz zu betrachten.

Die für die Regelungsfelder der Biomedizin sowie der Landwirtschaft zu treffenden Statusbestimmungen wirken sich schliesslich auch auf die Fragen der Patentierbarkeit und der Auslegung der Schutzausschlussgründe aus (vgl. Art. 1a, 1b, 2 Patentgesetz (PatG) sowie Art. 53 Europäisches Patentübereinkommen (EPÜ) mit Regeln 26 ff. AO EPÜ). Art. 2 Abs. 2 PatG verbietet beispielsweise die Patentierung von Pflanzensorten und Tierrassen sowie im Wesentlichen biologische Verfahren zu deren Züchtung. Unter Vorbehalt von Absatz 1 erklärt das Gesetz jedoch mikrobiologische oder sonstige technische Verfahren sowie die damit gewonnenen Erzeugnisse und Erfindungen für patentierbar, sofern deren Gegenstand Pflanzen oder Tiere sind und deren Ausführung technisch nicht auf eine bestimmte Pflanzensorte oder Tierrasse beschränkt ist.

Sofern man Genome Editing im landwirtschaftlichen Anwendungsbereich etwa den konventionellen Züchtungsmethoden gleichstellen würde, müsste folgerichtig der ursprünglich aus dem Sortenschutz begründete Ausschlussgrund für «im Wesentlichen biologische Verfahren» nach Art. 2 Abs. 2 lit. b PatG zur Anwendung kommen. Eine solche Bewertung dürfte allerdings spätestens seit dem Urteil des Europäischen Gerichtshofs vom 25.07.2018 fernliegen. Somit ist grundsätzlich von einer generellen Patentierbarkeit von Verfahren und Methoden des Genome Editings auszugehen. Von einem Verstoß gegen den Ordre-public-Vorbehalt in Art. 2 Abs. 1 PatG wäre allenfalls dann auszugehen, wenn die entsprechenden Verfahren und Methoden ausschliesslich solchen Zwecken dienen, die elementare ethische oder fundamentale rechtliche Normen, das heisst insbesondere die Menschenwürde und die Würde der Kreatur verletzen. Die blossе Möglichkeit einer missbräuchlichen Verwendung vermag einen Ausschluss der Patentierbarkeit hingegen nicht zu begründen (Heinrich, 2018, Rz. 14 zu Art. 2 PatG). Freilich sind wie bei allen Erfindungen im Bereich der Biotechnologie vor allem die konkretisierenden Tatbestände in Art. 2 Abs. 1 lit. a–g besonders zu beachten.¹⁵⁰ In diesem Zusammenhang ist allerdings zu betonen, dass das Mittel des patentrechtlichen Schutzausschlusses unmittelbar nur dazu dienen kann, einer gesellschaftlich unerwünschten Monopolisierung entgegenzuwirken, nicht aber einer tatsächlichen Verwendung von unerwünschten Technologien (Büren, Marbach & Ducrey, 2008, Rz. 83).

9.5.1 Patentierbarkeit von Pflanzensorten und Tierrassen

Entgegen häufig wiederholten rechtspolitischen Forderungen (Schweizerischer Bundesrat, 2005, S. 61 f.) sind insoweit auch Pflanzensorten sowie Tierrassen von der Patentierbarkeit nicht absolut ausgenommen (vgl. eingehend zur europäischen Biopatentrechtslage Kock & Zech, 2017, S. 1004 ff.), sondern können gemäss Art. 8a PatG und Art. 64 Abs. 2 EPÜ als unmittelbare Erzeugnisse von mikrobiologischen oder sonstigen technischen Verfahren im Sinne von Art. 2 Abs. 2 lit. b PatG und Art. 53 lit. b EPÜ vom Patentschutz erfasst sein (vgl. Heinrich, 2018, Rz. 83 zu Art. 2 PatG; siehe ferner BGE 121 III 125, 130 ff. «Asta medica»). Ausserhalb dieses sogenannten derivierten Stoffschutzes bleibt es allerdings bei der Nichtpatentierbarkeit von Pflanzensorten und Tierrassen, soweit die Erfindung jedenfalls ihre genetische Eigenart

¹⁵⁰ Vgl. die weitgehend entsprechenden Schutzausschlussgründe in Regel 28 AO EPÜ.

betrifft und die Ausführung technisch auf die jeweilige Pflanzensorte oder Tierrasse beschränkt ist (vgl. Art. 2 Abs. 2 lit. b, letzter Halbsatz PatG).¹⁵¹

Der dabei offengelassene immaterialgüterrechtliche Freiraum wird schliesslich für den Bereich der Pflanzenzüchtung durch die Regelungen des Sortenschutzrechts ausgefüllt. Nach Art. 2 Abs. 1 Sortenschutzgesetz (SortG) gilt als Sorte eine pflanzliche Gesamtheit innerhalb eines einzigen botanischen Taxons der untersten bekannten Rangstufe, die (a) durch die Ausprägung ihrer Merkmale definiert, (b) durch zumindest ein Merkmal von jeder anderen pflanzlichen Gesamtheit unterschieden und (c) in Anbetracht ihrer Eignung, unverändert vermehrt zu werden, als Einheit angesehen werden kann. Der so definierte Schutzgegenstand geniesst Sortenschutz gemäss Art. 8b SortG, wenn er neu, unterscheidbar, homogen und beständig ist. In dieser Hinsicht können auch die Erzeugnisse neuer Züchtungstechnologien, insbesondere genomeditierte Pflanzensorten, prinzipiell schutzfähig sein.

Die Inhaber von Sortenschutzrechten haben gemäss Art. 5 Abs. 1 SortG das ausschliessliche Recht, (a) Vermehrungsmaterial der geschützten Sorte zu erzeugen, zu vermehren oder für Vermehrungszwecke aufzubereiten, (b) anzubieten, (c) zu verkaufen oder sonst zu vertreiben, (d) aus- oder einzuführen, oder (e) zu einem der genannten Zwecke aufzubewahren. Zu dem geschützten Vermehrungsmaterial (z. B. Saatgut, Knollen, Zwiebeln, Stecklinge) gehören neben dem Material identischer Sorten vor allem auch das Vermehrungsmaterial der von der geschützten Sorte im Wesentlichen abgeleiteten oder davon nicht deutlich unterscheidbaren Sorten (Art. 5 Abs. 2 lit. a und b SortG).

Einer durch diese Schutzwirkung möglicherweise drohenden Monopolisierung wird durch die teilweise weitgehenden sortenschutzrechtlichen Schrankenbestimmungen vorgebeugt. Neben dem sogenannten Landwirteprivileg (Art. 7 SortG), welches die eigenbetriebliche Vermehrung von Erntegut erlaubt, das durch den Anbau von erworbenem Material gewonnen wurde, können im öffentlichen Interesse etwa auch Zwangslizenzen erteilt (Art. 22 SortG) oder sogar Enteignungen ausgesprochen werden, wenn die Landesversorgung es erfordert (Art. 20 SortG).

Genomeditierte Pflanzen könnten dabei ebenso wie konventionell gezüchtete Pflanzensorten zum Sortenschutz angemeldet werden, sofern sie die gesetzlichen Vorgaben erfüllen. Soweit die zum Einsatz kommenden neuen Züchtungstechnologien sich mitunter als kostengünstiger erweisen sollten, könnten davon auch mittlere und kleinere Pflanzenzüchtunternehmen profitieren.¹⁵²

9.5.2 Perspektiven einer innovationsoffenen Regulierung

Sollte demnach die schweizerische Gesetzgebung auch nach dem EuGH-Urteil und der daraus folgenden Anwendung des europäischen Gentechnikrechts bei Genome Editing-Organismen noch eine begrenzte Einsatzmöglichkeit von Genome Editing im Pflanzenzüchtungssektor erlauben,

¹⁵¹ Für eine künftig denkbare engere Fassung der Patentierungsausnahmen für Pflanzen mit «Native Traits», welche ausschliesslich aus konventioneller Züchtung stammen, siehe Kock & Zech (2017, S. 1012 f.).

¹⁵² Vgl. etwa die Stellungnahme des Bundesverbandes Deutscher Pflanzenzüchter e. V. (2018); Neufassung (2019) unter dem Titel «Landwirtschaft benötigt Fortschritt: Nutzung neuer Züchtungsmethoden muss möglich sein» (2019).

wären jedenfalls die entsprechenden wirtschaftlichen Verwertungsrechte vorrangig im Sortenschutzrecht zu verankern. Dabei wird es nicht alleine darum gehen, eine Verschärfung der politischen Kontroversen um die Patentierbarkeit von Pflanzen und Tieren zu vermeiden. Darüber hinaus erscheint eine sortenschutzrechtliche Zuordnung genomeditierter Pflanzen auch als zweckmässig. Das Sortenrecht gewährt insgesamt grössere Freiheiten im Umgang mit geschützten Sorten und trägt generell zu einer gesellschaftlich nutzbringenden Weiterentwicklung und Vervielfältigung der genetischen Ressourcen von Nutzpflanzen bei.

Demgegenüber stösst ein ausgedehnter Schutz von Biopatenten mitunter auf Legitimationsprobleme, wie sie nicht zuletzt angesichts langwieriger Patentrechtsstreitigkeiten um CRISPR/Cas erkennbar werden (Ledford, 2018). Dabei zeigt sich, dass die Entwicklung des Patentrechtsschutzes tendenziell bereits in Richtung einer Vielfalt gesonderter, in der Schutzwirkung begrenzter und damit nebeneinander bestehender Ausschlussrechte weist. Die Gefahr einer übermässigen Monopolisierung im Bereich der Verfahren und Methoden des Genome Editings ist daher bereits als gering einzuschätzen. Ein besonderer Regulierungsbedarf ist auf diesem Gebiet allenfalls dann ersichtlich, wenn der gesetzgeberische Wille umgekehrt darauf zielt, neue Anreize zu Innovationen speziell im Bereich der Pflanzenzüchtung zu schaffen. Dann müssten allerdings im Gegenzug auch weitere Verpflichtungen der jeweiligen Patentinhaber geschaffen werden, welche im Interesse der Rechtssicherheit etwa Auskunftspflichten sowie auch eine obligatorische Anbindung an den EU-Sortenkatalog umfassen könnten (Kock & Zech, 2017, S. 1005, 1012).

Im Übrigen dürfte das Sortenschutzrecht bereits über konzeptionell adäquate Regeln verfügen, sofern der Sortenschutz nach Zulassung und Katalogisierung weitreichende Zugangsmöglichkeiten eröffnet. In dieser Hinsicht wäre allerdings gerade mit Rücksicht auf den durch den EuGH veranlassten restriktiven Umgang mit genomeditierten Sorten¹⁵³ darauf zu achten, dass der nationale Sortenkatalog (siehe Sortenverordnung) der Schweiz künftig mit dem gemeinsamen EU-Sortenkatalog (siehe Richtlinie 2002/53/EG) und den entsprechenden europäischen Zulassungsvoraussetzungen weiterhin konform geht.

Daneben werden auch in Zukunft Argumente in Betracht zu ziehen sein, welche gerade im Bereich der Hochrisikoforschung, insbesondere des Gene Drives, nach einer verstärkten Beteiligung derjenigen verlangen, deren Ressourcen gegebenenfalls in hohem Masse beansprucht werden. Eine auf die neuen Technologien bezogene konzeptionelle Fortführung des «Access and Benefit Sharing» (siehe Nagoya-Protokoll und Nagoya-Verordnung) kann daher jedenfalls in Zukunft bedenkenswert erscheinen, falls neue Anwendungsbereiche des Genome Editings im demokratischen Willensbildungsprozess innovationsoffener behandelt werden sollten als bisher. Dies setzt freilich bereits voraus, dass die Forschungstätigkeit und die einschlägigen Risikobewertungen in diesem Bereich weitgehend transparent und öffentlich zugänglich ausgestaltet werden.

¹⁵³ Siehe insbesondere zur zweiten Vorlagefrage EuGH 2018, Rz. 55 ff.

10. Analyse des ethischen Diskurses

Dominik Harrer, Lukas Kaelin und Michael Fuchs

Genome Editing-Verfahren und insbesondere CRISPR/Cas9 sind zweifellos auch in ethischer Betrachtung wichtige Verfahren. Sie werden die therapeutischen Chancen der somatischen Gentherapie sehr wahrscheinlich verbessern und sie auf eine grössere Zahl erblicher und anderer Krankheiten anwendbar machen (siehe Kapitel 4). Klar ist, dass dieses Verfahren die Perspektive bietet, unmittelbare Risiken der Schädigung eines embryonalen Wesens und seiner Nachkommen zu verringern (siehe Kapitel 5). Damit verändert sich ein wichtiges Element in der Diskussion um die Keimbahnintervention.

CRISPR/Cas9 stellt das bislang am leichtesten anwendbare Verfahren des Genome Editings dar (siehe Kapitel 2). Es ist erst seit wenigen Jahren entwickelt und hat sich schon über die Labore der Welt verbreitet. Allerdings ist eine nun damit durchführbare direkte Korrektur des Genoms schon immer, seit wir über Gentechnik sprechen, das eigentlich gewünschte Verfahren gewesen, für das vorangegangene Techniken nur defizitäre Ersatz war. Die Visionen der Gentechnologie waren schon immer auf ein solches Instrument eingestellt und die ethische Diskussion hatte dieses als Möglichkeit im Auge. Anwendungen wie Gene Drive, Xenotransplantation, somatische und Keimbahngentherapie sind also auch vor der Genchirurgie schon angedacht, zum Teil auch erprobt und weitgehend unter ethischen Gesichtspunkten diskutiert worden.

Das ethische Teilprojekt beschränkt sich auf verändernde Eingriffe beim Menschen mithilfe von Genome Editing-Verfahren. Anwendungen bei Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen werden nur am Rande behandelt (beispielsweise hinsichtlich Tierwohl, siehe Infobox 37 auf Seite 348), das Gleiche gilt für die Konzepte Gene Drive (siehe Abschnitt 10.5.10), die von Hammer und Spök in Kapitel 8 dieses Berichtes im Detail behandelt werden, sowie für Xenotransplantation (Infobox 36, Seite 342), die Lang und Griessler in Kapitel 3 erörtern.

Der verändernde gentechnische Eingriff am Menschen gehört zu jenen Bereichen der Medizin, in dem die beteiligten Forscherinnen und Forscher sowie Ärztinnen und Ärzte selbst sehr früh und intensiv um eine ethische Klärung der Handlungsfelder bemüht waren. Ein gezielter Eingriff in das menschliche Genom konnte nur dann einer reflektierten positiven Bewertung zugänglich werden, wenn den durch Eugenik und nationalsozialistische Rassenhygiene genährten Besorgnissen, das genetische Wissen könnte beim Menschen in züchterischer Absicht angewandt werden (siehe Infobox 22 zur Eugenik auf Seite 166), durch eine Differenzierung zwischen legitimen und illegitimen Eingriffen Rechnung getragen wurde. Hierzu wurden zwei Unterscheidungen entwickelt, von denen man wichtige Orientierungen bei der normativen Beurteilung erwartete. Dies ist zum einen die Unterscheidung zwischen Eingriffen in die Keimbahn und somatischen Interventionen sowie zum anderen die Differenzierung zwischen Krankheitstherapie und Verbesserung (Enhancement; siehe Abb. 17).

Abb. 17: Eingriffstypen und Ziele von genetischen Interventionen

Eingriffe Ziele	in Körperzellen (somatisch)	in Keim(bahn)zellen
Therapie und Prävention von Krankheiten	1	2
Steigerung von Fähigkeiten und Anlagen	3	4

Quelle: Walters (1991, S. 267).

Auch wenn die Diskussion darüber, ob sich Bedingungen aufzeigen lassen, unter denen der Keimbahneingriff oder das genetische Enhancement legitimiert wäre, weitergeführt wurde, so haben doch die beiden Unterscheidungen einen Konsens darüber vorbereitet, dass der therapeutische somatische Eingriff (Handlungstyp 1 in Abb. 17) als prinzipiell ethisch legitim gelten kann. Wenn die üblichen wissenschaftlichen und ethischen Standards bezüglich Risikoabschätzung, möglicher Alternativen und Verhältnismässigkeit befolgt werden, verfolgt der therapeutische somatische Eingriff ein hochrangiges Ziel mit zulässigen Mitteln. Dabei ging man auch davon aus, dass somatische Gentherapie in ethischer Hinsicht als eine Erweiterung des vorhandenen therapeutischen Spektrums angesehen werden muss (Fletcher, 1992, S. 22; Office of Technology Assessment, 1984, S. 47; LeRoy Walters & Palmer, 1997, S. 36). Dies schliesst nicht aus, dass wegen der Komplexität der Herausforderung besondere ethische Probleme gesehen werden, die aber in anderen Bereichen innovativer klinischer Forschung auch auftreten und nicht exklusiv für die somatische Gentherapie sind (Fuchs, 2012).

Auch Forscherinnen und Forscher, die an der Etablierung von Genome Editing-Verfahren beteiligt waren, haben die anthropologischen und ethischen Fragen in diesem Zusammenhang angesprochen. Denn bei den nun in den Horizont des Möglichen rückenden Eingriffen geht es letztendlich um Fragen des menschlichen Selbstverständnisses und die angemessenen Grenzen für die biologische Veränderung des Menschen. Zudem haben sich innerhalb kurzer Zeit verschiedene interdisziplinäre Gruppen und Gremien zu Wort gemeldet und Stellungnahmen vorgelegt. Zum einen waren dies nationale Ethikräte, zum anderen Berufs- und Fachverbände sowie Arbeitsgruppen verschiedener Akademien der Wissenschaften.

Der Wert jeder dieser Stellungnahmen liegt einerseits in der Synthese und wechselseitigen Prüfung der relevanten Begriffe und Argumente sowie in der Darstellung der Verfahren und ihrer ethischen und rechtlichen Beurteilung. Andererseits spielen die von Gremien an der Schnittstelle von Politik und Wissenschaft verfassten Stellungnahmen eine prägende Rolle für den moralischen und internationalen regulatorischen Diskurs. Der vorliegende Bericht möchte nun die Synthese- und Prüfungsleistung durch eine Zusammenschau der wichtigsten Elemente

in diesen Stellungnahmen vervielfältigen. Diese spiegeln trotz ihrer Heterogenität in gewissem Masse den Stand des wissenschaftlichen Fortschrittes und es lässt sich an ihnen eine sich verändernde Stellung zur ethischen Einschätzung der Keimbahneingriffe erkennen. Von besonderem Interesse erscheint es etwa, wenn die im Schema oben dargestellte Differenzierung in den neueren Stellungnahmen teilweise modifiziert oder aufgebrochen wird, etwa indem zwischen Forschung und Reproduktionsmedizin unterschieden wird. Auch das kategorische Verbot von Keimbahninterventionen am Menschen wird erneut diskutiert. Doch dass Keimbahneingriffe tendenziell nicht mehr kategorisch verworfen, sondern zunehmend unter bestimmten Bedingungen nach einer gewissenhaften Risikoabschätzung für ethisch vertretbar gehalten würden, trifft nach wie vor nur im Blick auf die liberaleren Stellungnahmen zu, etwa auf jene der National Academies und des Nuffield Council. Der Fall He zeigt dagegen (siehe Kapitel 5 in diesem Band, Abschnitt 5.7), dass Keimbahneingriffe zurzeit (Stand Februar 2019), wenn auch technisch möglich, keineswegs ethisch vertretbar sind. So halten die EGE oder der Deutsche Ethikrat weiterhin an diesem kategorischen Verbot fest.¹⁵⁴ Ein besonderes Interesse gilt ausserdem der Rolle von Moratorien als regulatorische Instrumente. Im Projektangebot waren wir davon ausgegangen, dass dieses Instrument als mittlere Lösung gerade auch in streitigen Handlungsszenarien angewandt wurde. Die Durchsicht der Stellungnahmen zeigt nun, dass es implizite und explizite Moratorienforderungen gibt, dass diese unterschiedliche Erstreckungsweiten und zeitliche Begrenzungen haben und interessanterweise auch, dass nicht alle Gremien dies als mittlere Lösung ansehen.

10.1. Analyse ethischer Stellungnahmen

Um die ethischen Fragen, die mit Genome Editing zusammenhängen, unter systematischen Gesichtspunkten darzustellen und zu erörtern, wurden die bisher publizierten Stellungnahmen von massgeblichen institutionalisierten Ethikgremien gesichtet und analysiert. Damit gelingt es, möglichst umfassend das Feld der ethischen Debatte zu beschreiben. Die Aktualität der neuen Technologien des Eingriffs und der Manipulation des menschlichen Genoms hat zu einer Vielzahl von Stellungnahmen geführt – und beinahe monatlich erscheinen neue. Was hier geleistet werden kann, ist daher eine Momentaufnahme (Stand Ende 2018) der vorgebrachten ethischen Gesichtspunkte. Die für die ethische Analyse ausgewählten Stellungnahmen wurden von den folgenden Institutionen verfasst beziehungsweise herausgegeben:

- **Nationale Ethikräte bzw. -kommissionen:** der Deutsche Ethikrat (DER, 2017b), die Schweizer Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin (NEK, 2016) und die Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences (RNAAS, 2016) – vgl. zu den bestehenden Ethikräten auch Fuchs (2005).
- **Akademien der Wissenschaft verschiedener Staaten und Länder:** die deutsche Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW, 2015), die deutsche Wissenschaftsakademie Leopoldina einschliesslich der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften, wobei die Leopoldina federführend war (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017; Nationale Akademie der Wissenschaften

¹⁵⁴ Der Deutsche Ethikrat arbeitet derzeit noch an einer umfangreicheren Stellungnahme zu Genome Editing am Menschen und hat den Fall He in einer Pressemitteilung – wie viele andere auch – scharf verurteilt.

Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften & Union der deutschen Akademien der Wissenschaften, 2015), die American Society of Human Genetics (ASHG, 2017) und das American College of Medical Genetics (ACMG, 2017).

- **Internationale, supranationale und nationale Konsortien und Beratungsgremien:** das European Academies' Science Advisory Council (EASAC, 2017), die European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE, 2016) und die britisch-amerikanische Hinxton Group (Hinxton, 2015).
- **Private, gemeinnützige Organisationen:** der britische Nuffield Council on Bioethics (Nuffield Council on Bioethics, 2016, 2018) und die US-amerikanischen National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM, 2017).

Mit diesen Stellungnahmen kann das bestehende Spektrum der institutionell verfassten ethischen Standpunkte abgebildet werden und damit die Vielzahl von begrifflichen Unterscheidungen, argumentativen Positionen und ausgesprochenen Empfehlungen aufgezeigt werden.

Infobox 35: Zivilgesellschaftliche Stakeholder und Stellungnahmen

An dieser Stelle soll darauf hingewiesen werden, welche Art von ethischer Reflexion durch das Forschungsdesign nicht in den Fokus der Analyse gelangen kann, nämlich all jene Positionen, die in diesen ethischen Gremien nicht repräsentiert werden und damit nicht zur Sprache kommen können.

So versteht sich etwa das Gen-ethische Netzwerk e. V. (GeN) als ein «Gegengewicht zu den Selbstdarstellungen aus Wissenschaft, Industrie und Politik», indem es versucht, «eine kritische Wissenschaftskommunikation» zu erarbeiten und damit «die gesellschaftliche[n] Implikationen von bio- und reproduktionstechnologischer Forschung und deren Interessenskonflikte» in den Fokus zu rücken (Gen-ethisches Netzwerk e. V., o. J.). Das Diskussionspapier der Leopoldina (2017) wird beispielsweise als Versuch kritisiert, «Druck aufzubauen, um das Embryonenschutzgesetz zu kippen» (Gen-ethisches Netzwerk e. V., 2017b). Die vererbte Veränderung menschlicher Zellen wird von den Autorinnen und Autoren deutlich abgelehnt. Die Forderungen und deren Begründung finden sich in der diesbezüglichen Stellungnahme aus dem Januar 2017 (Gen-ethisches Netzwerk e. V., 2017a).

Auch die Schweizer Allianz Gentechfrei (SAG) ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen. Diese versteht sich als ein «kritisches Forum zu Fragen der Gentechnologie» und bildet «eine Plattform der Diskussion, Information und Aktion für Organisationen und Einzelmitglieder, die der Gentechnologie kritisch gegenüberstehen» (Schweizer Allianz Gentechfrei SAG, 2017). Dabei werden unter anderem die Bereiche Umwelt, Naturschutz und Tierschutz in den Blick genommen, auch die Medizin. In Bezug auf den Begriff Genome Editing, wie er weiter unten noch behandelt werden wird, hinterfragen die Autorinnen und Autoren in einem Artikel zu den neuen Gentechnikverfahren etwa die weitverbreitete Auffassung, dass sich die neuen genomverändernden Technologien im Vergleich zu den bisherigen als viel präziser erweisen würden. Die Metapher des «Editierens» erzeuge die Vorstellung, dass es sich bei Genome Editing um eine Art «Textverarbeitungsprogramm» handle, mit welchem die «Buchstaben» des Genoms verändert, gelöscht und ausgetauscht werden könnten. Doch dieser Vergleich hinke: das Bild des Editierens werde der Komplexität der damit zusammenhängenden Prozesse nicht gerecht. Dieselbe rhetorische Strategie zeige sich am Begriff der Genschere, die viel eher als «Kräuterhacke» zu verstehen sei (Hock, 2018).

10.2. Form und Adressat der Stellungnahmen

Die Form der Stellungnahmen variiert sehr stark. In quantitativer Hinsicht zeigt sich ein Spektrum von eher kurz gehaltenen Ad-hoc-Empfehlungen bis umfangreichen ethischen Analysen. So sind die Stellungnahmen des Nuffield Council und der National Academies mit einem Umfang von bis zu über 300 Seiten ungleich länger als die kurz gehaltenen Positionspapiere der EGE, der schweizerischen Ethikkommission, dem ACMG und des Deutschen Ethikrats. Dazwischen liegen die etwas umfangreicheren Analysen, wie sie von der BBAW, der Hinxton Group, der Leopoldina, der niederländischen Wissenschaftsakademie, der ASHG und des EASAC vorgelegt wurden.

Die einzelnen Stellungnahmen richten sich ausserdem zum Teil an verschiedene Adressaten:

- Insbesondere an die Ärzteschaft und an Humangenetikerinnen und Humangenetiker: ACMG;
- an die Herausgeberinnen und Herausgeber wissenschaftlicher Journale: Hinxton Group;
- an nationale und internationale Rechtsprechungsinstanzen: Hinxton Group;
- an die Europäische Kommission: EGE, EASAC;
- an Forschungsförderstellen und andere regulatorische Institutionen: EASAC, NASEM, Nuffield Council;
- an weitere Stakeholder wie Patientinnen- und Patientenvertretungen: RNAAS, EASAC, NASEM, Nuffield Council;
- an die Gesellschaft als Ganzes: Leopoldina, NEK, EASAC, NASEM, Nuffield Council;
- an politische Entscheidungsträgerinnen und Entscheidungsträger: BBAW, Leopoldina, EGE, NEK, ASHG, DER, NASEM, Nuffield Council;
- an die (internationale) Wissenschaftsgemeinde: Hinxton Group, Leopoldina, EGE, RNAAS, ACMG, ASHG, EASAC, NASEM, Nuffield Council.

Die kürzeren Texte rangieren zwischen knappen Berichten über den Sachstand (NEK, 2016), edukativen Informationsbroschüren (ACMG, 2017) und Ad-hoc-Stellungnahmen, die auch konkretere Empfehlungen enthalten (DER, 2017b; EGE, 2016). So will das ACMG Medizinerinnen und Mediziner sowie Humangenetikerinnen und Humangenetiker mit den aktuellsten Informationen vertraut machen, damit sie ihre Patientinnen und Patienten etwa über optimale Behandlungsmethoden bestmöglich aufklären können. Dadurch wird auch generell über den gegenwärtigen Sachstand informiert, wenngleich die Bandbreite eher begrenzt ist. Auch die schweizerische Ethikkommission informiert über den Sachstand, doch gibt sie ausserdem die (interne) Diskussion über die unterschiedlichen ethischen Positionen wieder. Es werden aber nur wenige direkte Empfehlungen ausgesprochen. Die European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) zeigt sich dagegen bestimmter, was Veränderungen der menschlichen Keimbahn angeht, das heisst, ihre Ablehnung wird deutlich ausgedrückt. Sie appelliert an Wissenschaft sowie Politik, nicht vorschnell zu handeln. Ähnlich der Deutsche Ethikrat (DER): Dieser erwägt den künftigen Einsatz von Genome Editing am frühen menschlichen Leben und zeichnet dabei die Entwicklung der zunehmenden, um sich greifenden Akzeptanz nach. Auch die Autorinnen und Autoren des Deutschen Ethikrats sprechen sich für Zurückhaltung und eingehende Reflexion der aufgeworfenen und immer noch aktuellen Fragen und Probleme aus, die sehr pointiert aufgelistet werden.

Die etwas längeren Stellungnahmen teilen die Form der Aufklärung über den gegenwärtigen Sachstand, doch werden überwiegend konkretere Empfehlungen gegeben. So gibt die Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW, 2015) eine Problemskizze, in der Begriffe wie «Genomchirurgie» und «Keimbahnintervention» erläutert sowie Anwendungsperspektiven der Genomchirurgie in der Humanmedizin diskutiert werden. Die Veränderung der Keimbahn wird dabei besonders berücksichtigt. Ein anderer Schwerpunkt liegt auf der Analyse der rechtlichen Situation in Deutschland («Embryonenschutzgesetz»), die den Autorinnen und Autoren zufolge viele Lücken und Unstimmigkeiten aufweise. Auch diese Stellungnahme versteht sich aber eher als Analyse, in der zwar Fragen aufgeworfen, aber noch keine klaren Handlungsempfehlungen gegeben werden. Demgegenüber erarbeitet die Hinxton Group (2015) bereits einen detaillierten «Fahrplan»,¹⁵⁵ weil davon ausgegangen wird, dass Genome Editing für reproduktionsmedizinische Anwendungen zwar aktuell nicht ausreichend entwickelt sei, dies sich aber noch ändern möge; darauf solle man vorbereitet sein. Auch die Leopoldina berichtet in der ersten Stellungnahme von 2015 zunächst darüber, welche unverfänglichen oder bedenklichen Anwendungen des Genome Editings existieren; sie gibt sich dabei aufklärend, appellierend sowie kritisch. In der zweiten Stellungnahme aus dem Jahre 2017 befürworten die Autorinnen und Autoren dann eine Gesetzesänderung und eine erneute öffentliche Debatte, weisen darüber hinaus aber auch auf wesentliche Voraussetzungen für eine ethisch valide Forschung hin. Hier werden also weiter ausgreifende, konkrete Empfehlungen gegeben.

Die umfangreichen Stellungnahmen der National Academies (NASEM) und des Nuffield Council gehen weit darüber hinaus. Auch hier wird über den Sachstand berichtet, doch detaillierter und immer wieder mit Infoboxen oder Tabellen zu bestimmten Themen. Die Autorinnen und Autoren der NASEM gehen in ihrer Stellungnahme von bestehenden US-amerikanischen Regel- und Kontrollsystemen bzw. von deren Leistungsfähigkeit aus, das heisst von der Frage, ob diese Einrichtungen die Forschung und Anwendung von Genome Editing hinreichend überwachen. Darauf folgt eine immer stärkere thematische Fokussierung, um schliesslich noch offene, nicht regulierte Bereiche zum Vorschein zu bringen und neue adäquate Regelungen für diese zu formulieren (NASEM, 2017, S. 34 ff.). Dieser Text ist mit über 300 Seiten aber nicht der umfangreichste, da die Arbeit des Nuffield Council von vornherein in zwei Phasen aufgeteilt ist. Der erste «ethical review» soll ein Fundament für den zweiten Schritt sein und erste Einschätzungen liefern. Es werden also zunächst einmal viele Fragen aufgeworfen und es wird auf konzeptuelle und deskriptive Weise diskutiert, was dringend noch zu klären ist, etwa die Abwägung von Chancen und Gefahren, die moralische Zulässigkeit des Genome Editings in der Humanmedizin oder das Vertrauen in die Wissenschaft. Dieser erste Bericht beschäftigt sich deshalb vornehmlich mit der Beschreibung der technischen Entwicklungen und deren möglichen Folgen. Somit finden sich keine expliziten Empfehlungen oder Handlungsanweisungen, wobei durchaus einige Urteile und Schlussfolgerungen angeführt werden. Doch erst im zweiten Bericht werden normative, evaluative und präskriptive Fragen in Bezug auf einen oder mehrere genauer definierte Bereiche eingehend diskutiert (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 1).

Da die Stellungnahmen des Nuffield Council aufgrund von Umfang und Detailreichtum eine herausragende Stellung einnehmen, sollen kurz noch die Hintergründe hinsichtlich der aktuellsten Stellungnahme zum Thema Genome Editing in der Humanmedizin dargestellt werden: Die

¹⁵⁵ «Roadmap».

damit verbundene Arbeit begann 2014, als ein Hintergrundpapier zu Genome Editing erarbeitet wurde. Im April 2015 folgte ein Workshop mit sondierender Funktion. Der Nuffield Council schlug anschliessend vor, ein Arbeitsprogramm in verschiedenen Phasen durchzuführen, was von den Autorinnen und Autoren selbst als ungewöhnlich beschrieben wird. Die erste Phase resultierte im ersten Bericht (Nuffield Council on Bioethics, 2016), die daraufhin angebrochene zweite Phase soll konzentriertere, anwendungsorientierte Berichte hervorbringen. Der Nuffield Council orientiert sich in seiner Arbeit an der Maxime, bei der Realität zu beginnen («start with reality», Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 1), das heisst, es soll erstens das technische Potenzial durchleuchtet werden, zweitens sollen die nächsten und wahrscheinlichsten Anwendungsfälle identifiziert werden und drittens soll die Komplexität der Beziehung zwischen einer technischen Innovation und dem vielfältigen Kontext, innerhalb dessen diese sich entwickelt, in den Blick genommen werden.

Der zweite Bericht (Nuffield Council on Bioethics, 2018) ist der aktuellste dieser Phase-2-Berichte. Zuerst wird eine Beschreibung der «Landschaft» («landscape») gegeben, das heisst des gegenwärtigen Stands der Forschung und der damit zusammenhängenden Möglichkeiten. Darauf folgt die Beschreibung des zu erwartenden Horizonts, das heisst, es werden mögliche konkrete Anwendungsfälle und Einflussfaktoren in Bezug auf die aufgeworfenen Fragen besprochen sowie die Fragen, ob und wie die neuen Technologien eingesetzt werden könnten. Es werden hier auch soziale und moralische Normen bzw. die gesellschaftliche und prinzipielle Akzeptabilität der neuen Technologien diskutiert. Im dritten Kapitel werden dann ethische Überlegungen angestellt, die auch zwei Prinzipien enthalten, entsprechend derer alle Entscheidungen getroffen werden sollen: Wohlergehen einerseits und soziale Gerechtigkeit bzw. Solidarität andererseits. Die Konklusionen dieses Kapitels werden in das vierte Kapitel, «Governance», aufgenommen. Hier wird versucht die Frage zu beantworten, wie die Prinzipien die jeweilige Anwendung der neuen Technologie anleiten können. Am Ende des Berichtes werden die erarbeiteten Schlussfolgerungen und Empfehlungen noch einmal zusammengefasst. Interessant an der Arbeit des Nuffield Council ist das Argument der «Triage»: Für die weiter gehende Diskussion werden die Anwendungsfelder des Genome Editings hinsichtlich ihrer gesellschaftlichen und moralischen Relevanz in drei Kategorien eingeteilt: 1.) dringend zu behandeln, 2.) in naher Zukunft zu behandeln und schliesslich 3.) im Blick zu behalten (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 115–119).

10.3. Begriffe und Unterscheidungen in den Stellungnahmen

In welchen Begriffen über einen Gegenstandsbereich gesprochen wird, ist von ethischer Relevanz. Denn in welchen Begriffen über einen Gegenstand gesprochen und wie er in einem begrifflichen Rahmen gestellt wird, legt gewisse Deutungen und Wertungen nahe. Das gilt auch für den Begriff Genome Editing, dem (noch) kein deutschsprachiger Begriff entspricht. Angesichts der ethischen Relevanz von verwendeten Begriffen galt unser Augenmerk diesen und deren Problematisierungen, wie sie beispielsweise in den umfassenden Stellungnahmen des Nuffield Council und der National Academies (aber auch anderen) dezidiert besprochen werden.

Was für die verwendeten Begriffe gilt, spielt umso mehr für die Unterscheidungen eine Rolle, die sich in den Stellungnahmen im Besonderen und der ethischen Debatte im Allgemeinen

etabliert haben. Unterscheidungen wie jene zwischen Grundlagen- und translationaler Forschung oder Therapie und Enhancement (und Prävention) eröffnen die Möglichkeit wichtiger Differenzierung in der Bewertung von Genome Editing. Zugleich strukturieren sie die Debatte, werden mehr oder weniger stark gemacht oder auch kritisch infrage gestellt. Da viele dieser Unterscheidungen sich quer durch die Stellungnahmen hindurchziehen, gilt unser Fokus dem Benennen dieser Unterscheidungen und ihrer differenzierten Darstellung.

Ein besonderer Schwerpunkt unserer Analyse bildete die verbreitete Forderung nach einem Moratorium. Zum einen kann ein Moratorium ein Instrument sein, Zeit zu gewinnen und in einer strittigen Situation einen Konsens herzustellen, zum anderen zeigt aber die Analyse, dass die Extension und Intension eines Moratoriums sehr unterschiedlich ausfallen können. Forderungen nach einem Moratorium können implizit oder explizit sein, sie umfassen unterschiedliche Anwendungen und ihre zeitliche Begrenzung ist verschieden. Neben der Frage, welche Formen des Moratoriums zu unterscheiden sind, gilt es auch zu klären, wie ein Moratorium ein ethisches Problem «löst» und was damit normativ gewonnen wird.

10.3.1 Der Begriff Genome Editing

Die BBAW fasst die neuen Verfahren der passgenauen Veränderung von Genomen in lebendigen Zellen unter dem Oberbegriff «Genomchirurgie». Diese neuen Verfahren sollen es ermöglichen, «die in der DNA des Genoms kodierte Erbanlagen in menschlichen Zellen, Geweben oder im gesamten menschlichen Organismus mit bisher noch nicht erreichter Treffsicherheit und Präzision gezielt und dauerhaft zu verändern. Dazu gehören Methoden, die wissenschaftlich als «gene editing» bezeichnet werden» (BBAW, 2015, S. 10). Nachdem sich das Genom an einer genau bestimmbar Stelle gezielt bearbeiten lässt, liegt den Autorinnen und Autoren zufolge «die Analogie zur redaktionellen Korrektur eines Textes vor seiner Drucklegung» durchaus nahe (ebd., S. 12).

Auch die National Academies bevorzugen den ihrer Ansicht nach akkurateren Begriff Genome Editing. Dieser sei gegenüber dem Gene Editing auch deshalb zutreffender, weil damit die Veränderung gezielter Sequenzen miteingeschlossen werde, die nicht Teil eines Gens sein müssen, sondern beispielsweise Teil der Genexpression sein können (NASEM, 2017, S. 15).

Der Nuffield Council differenziert genauso zwischen Genome Editing und Gene Editing. Es wird auch hier das erstere Konzept bevorzugt, weil sich die Editierung nicht auf Gene beschränken lässt (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 4). Auch dem Nuffield Council zufolge sollte Genome Editing also nicht darauf reduziert werden, dass nur Gene modifiziert werden, sondern es sollten darüber hinaus auch andere Effekte solcher Eingriffe erfasst werden können. Das sind etwa epigenetische Veränderungen, Veränderungen der regulatorischen Sequenzen oder Auswirkungen auf organismusübergreifende Funktionen des Genoms (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 2). Angesichts der terminologischen Vielfalt in der Diskussion rund um Genome Editing bevorzugen es die Autorinnen und Autoren ausserdem, von «vererbaren genetischen Eingriffen» zu sprechen («heritable genome editing interventions»), und nicht etwa von «Keimbahneingriffen» («germ line genome editing», Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 2). Es wird zudem die Unterscheidung zwischen Editing und Engineering diskutiert: Die Metapher

Editing wird als technisch, korrektiv oder verbessernd verstanden und impliziert einen Editor. Gegenüber Engineering wird der Begriff des Editings überdies als präziser und weniger vorbelastet eingeschätzt:

«Whether intentionally or not, the «editing» metaphor distinguishes the approach from less «precise» forms of genetic «engineering» and, simultaneously, distances it from their associated connotations, including the range of public responses that these terms typically excite» (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 19).

Der Nuffield Council zeigt sich auch daran interessiert, inwiefern Fragen zu Genome Editing in reproduktionsmedizinischen Kontexten gerahmt werden. Es mache nämlich einen entscheidenden Unterschied, ob lebende Menschen aufgrund eines bestimmten, klinisch diagnostizierten Zustands behandelt werden oder ob es um genetische Interventionen im reproduktionsmedizinischen Kontext geht. So wird Genome Editing am Menschen in der Reproduktionsmedizin als etwas grundsätzlich anderes gesehen als etwa die somatische Gentherapie, weshalb die beiden Bereiche getrennt voneinander behandelt werden (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 27). Schliesslich wird mit dem Verweis, dass das Humangenom eine bloss «Fiktion» sei,¹⁵⁶ auf die stetige evolutionsbedingte Veränderung des menschlichen Genoms hingewiesen (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 115).

10.3.2 Biologische Grundbegriffe: Somatische- und Keimbahnebene, Embryo und Fötus

Die BBAW diskutiert die wichtigsten Argumente für und wider eine medizinisch oder nicht medizinisch motivierte Keimbahnintervention beim Menschen. Deshalb liegt in ihrer Stellungnahme auf den damit verbundenen Begriffen und Verfahren (Keimbahnzelle, Keimbahnveränderung) besonderes Augenmerk.¹⁵⁷ So seien etwa *unbeabsichtigte* von *beabsichtigten* Keimbahnveränderungen zu unterscheiden (BBAW, 2015, S. 14).

Auch das ACMG unterscheidet zwischen genetischen Eingriffen auf somatischer Ebene mit dem Ziel der Wiederherstellung von Gewebearten und Eingriffen, die das Genom eines Embryos modifizieren mit dem Ziel, sowohl das Individuum zu behandeln, als auch die Variante von der Keimbahnzelllinie zu entfernen (ACMG, 2017, S. 723a). Ähnlich geht die ASHG vor, indem sie zwischen somatischen und Keimzellen einerseits und zwischen Embryo und reproduktiven Zellen andererseits unterscheidet (ASHG, 2017, S. 169). Auch das EASAC unterscheidet zwischen somatischen und Keimzellen (EASAC, 2017, S. 2 f.).

Die Hinxton Group befasst sich ebenfalls insbesondere mit diesen Begriffen, da gerade die mögliche Modifikation der menschlichen Keimbahn für grosse Bedenken Sorge (Hinxton Group, 2015, S. 1). Dabei wird zwischen drei Kategorien menschlicher Embryonen für die Genome Editing-Forschung unterschieden: aus In-vitro-Fertilisationen (IVF) übrig gebliebene nicht lebensfähige Embryonen, aus IVF übrig gebliebene lebensfähige Embryonen und absichtlich für die Forschung

¹⁵⁶ «In fact, as many commentators have pointed out, the notion of the «human genome» is biologically incoherent; the idea that there is a stable pool of genetic variations that can be characterised as «the human genome» is a fiction (and would preclude all further evolution)» (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 115).

¹⁵⁷ Für eine weitere Erläuterung der Keimbahn siehe Lang und Griessler und Kapitel 5 in diesem Band, insbesondere Infobox 18, Seite 152.

erzeugte Embryonen (Hinxtion Group, 2015, S. 3 f.). Die Frage, welchen moralischen Status ein Embryo habe, bleibt für die Autorinnen und Autoren letztlich aber unbeantwortbar: «[T]hough we discussed many critical ethical issues, such as the moral status of the embryo, we did not attempt to come to consensus on those that we believe are unresolvable outside of particular cultural contexts» (Hinxtion Group, 2015, S. 2). Dieser Verweis auf die Unentscheidbarkeit gewisser ethischer Aspekte ausserhalb von bestimmten kulturellen Kontexten wirft seinerseits einige höchst problematische Fragen auf, etwa die Frage nach den Kriterien für die Identifikation jener ethischen Themen, die unentscheidbar sein sollen, oder die Frage, welche Kontexte als «kulturell» verstanden zu werden haben. In diesem Zusammenhang verweist die Hinxtion Group auf die 14-Tage-Regel, wie sie etwa in Grossbritannien, Schweden und Frankreich gilt. Diese Regel gibt die Zeitspanne an, innerhalb derer intakte menschliche Embryonen *in vitro* kultiviert werden dürfen (vgl. ebd., S. 3, Fn. 5). Die ethische, wissenschaftliche und regulatorische Arbeit, die zu tun sei, richtet sich jedenfalls auf die folgenden Anwendungsfälle, die es zu identifizieren und genau zu untersuchen gelte: die *in vitro* und *in vivo* Keimzellenmodifikation, die *in vitro* und *in vivo* Embryonenmodifikation sowie die *in vivo* Fötenmodifikation (ebd., S. 5).

In Bezug auf die Definition dessen, was ein Embryo sei, sind die beiden Stellungnahmen der Leopoldina von besonderem Interesse. Im Vergleich zur ersten Analyse aus dem Jahre 2015, in der die Vereinheitlichung von Begriffen wie Embryo oder Keimbahnzelle gefordert wird, weil diese in der wissenschaftlichen Community und bis hin zur Rechtsprechung teils mit recht unterschiedlicher Bedeutung verwendet würden, werden in dem zwei Jahre später folgenden Text bestimmte Begriffsdefinitionen übernommen bzw. gegeben. Die Bestimmung des Begriffs Embryo folgt dabei dem deutschen Embryonenschutzgesetz:

«Als Embryo im Sinne dieses Gesetzes gilt bereits die befruchtete, entwicklungsfähige menschliche Eizelle vom Zeitpunkt der Kernverschmelzung an, ferner jede einem Embryo entnommene totipotente Zelle, die sich bei Vorliegen der dafür erforderlichen weiteren Voraussetzungen zu teilen und zu einem Individuum zu entwickeln vermag» (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017, S. 7, Fn. 10).

Es werden ausserdem «verwaiste» Embryonen diskutiert: «Dabei handelt es sich um Embryonen, die für Fortpflanzungszwecke erzeugt wurden, von den Spendern hierfür aber endgültig nicht mehr verwendet werden und die keine reale Lebenschance haben» (ebd., S. 9). Keimbahnzellen sind laut Leopoldina schliesslich alle Zellen, «die in einer direkten Entwicklungslinie von der befruchteten Eizelle über die embryonalen, fötalen und adulten Gonaden bis zu den befruchtungsfähigen Ei- und Samenzellen stehen» (ebd., S. 7, Fn. 11).

In diesem Zusammenhang unterscheidet der Nuffield Council zwischen Begriffen auf molekularer Ebene einerseits und Begriffen auf öffentlich beobachtbarer Ebene («publicly observable level», Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 3) andererseits. So werden auf der ersten Ebene somatische Eingriffe von Keimbahneingriffen abgegrenzt sowie genetische von epigenetischen Veränderungen unterschieden, um dadurch moralisch signifikante Unterscheidungen vor dem Hintergrund neuer wissenschaftlicher Sachstände zu prüfen, «so that they can provide a sufficient level of legal and moral certainty» (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 53). Die genaue Unterscheidung zwischen Keimbahn und somatischen Zellen sei in Bezug auf die an-

stehende normative Arbeit bedeutsam und jene zwischen genetischen und epigenetischen Veränderungen hänge mit dem Potenzial der Reversibilität von Eingriffen und der persönlichen Identität der Betroffenen zusammen (ebd.). Der weitere Begriff der genetischen «Ausstattung» eines Lebewesens («endowment», Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 2) soll beschreiben, was jeder Organismus von seinen biologischen Vorfahren erbt. Ausserdem wird der Begriff der (genetischen) Variation gegenüber Mutation oder Defekt bevorzugt, wenngleich alle diese Begriffe in relevanten Forschungsarbeiten weiterhin Verwendung finden (ebd.).

Auf der zweiten, öffentlich beobachtbaren Ebene wird versucht, eher von Charakteristika als von Eigenschaften oder Besonderheiten zu sprechen («characteristics» anstatt «traits» oder «features», ebd., S. 3). Wo es um den Status der Verkörperung («embodiment») geht, wird von Zuständen gesprochen («conditions», ebd.). Das schliesst auch genetische Krankheiten und Behinderungen bzw. Störungen ein («disabilities», «disorders», ebd.; vgl. auch ebd., S. 173). Der Embryo wird von den Autorinnen und Autoren wie folgt definiert: «[An] entity during a phase of development immediately following fertilisation up to the formation of a fetus (taken by some to initiate ~11 weeks after fertilisation in humans)» (ebd., S. 173). Der Terminus Präembryo (pre-embryo), welcher in der akademischen Debatte im vergangenen Jahrhundert im Vereinigten Königreich eine Rolle für die Normfindung und Regulation gespielt hat, wird weder diskutiert noch aufgegriffen.

Schliesslich weisen die Autorinnen und Autoren des Nuffield Council darauf hin, dass sich eine neue Wissensebene und damit eine bisher unbekannte «epistemische Position» der Individuen eröffnet (eine «unprecedented epistemic position», ebd., S. 6), womit auch neue Formen der Verantwortlichkeit einhergehen. Dieses neuartige (Wahrscheinlichkeits-)Wissen aufseiten der Individuen führt zu der Notwendigkeit, sich für oder gegen neu verfügbare biomedizinische Eingriffe zu entscheiden: «[T]he context of genetic knowledge and technology confronts prospective parents with new opportunities, but also new dimensions of responsibility for acting or not acting» (ebd., S. 24).

In diesem Zusammenhang werden die folgenden zwei Techniken unterschieden: zum einen selektive Techniken im Zusammenhang mit Präimplantationsdiagnostik und Pränataldiagnostik (ebd., S. 6, 83 f. et passim; vgl. zur Charakteristika ebd., S. 78 f. und zum Geschlecht ebd., S. 79); zum anderen modifizierende Techniken, das heisst die Modifikation von Embryonen oder Zellen (vgl. zur Modifikation der genetischen Expression ebd., S. 39–41 und zu genetisch modifizierten Organismen ebd., S. 142).

10.3.3 Ein erster Überblick über die humanmedizinischen Anwendungen von Genome Editing: Forschung, somatische Gentherapie, Keimbahneingriffe und Enhancement

In Bezug auf die möglichen Anwendungen und die Nützlichkeit der neuen genmodifizierenden Technologie unterscheiden die Autorinnen und Autoren der Hinxton Group zwischen Grundlagenforschung, somatischer Gentherapie und klinischen Keimbahneingriffen zu reproduktionsmedizinischen Zwecken. Letztere schliessen nicht nur die Veränderung der menschlichen Keimbahn ein, nachdem die Befruchtung stattgefunden hat, sondern auch das Editieren von

frühen Embryonen im zeitlichen Umfeld der Befruchtung, mit dem Ziel einer Schwangerschaft. Diese Eingriffe werden aber als noch nicht entwickelt genug angesehen, als dass sie bereits zum Einsatz kommen könnten (Hinxton Group, 2015, S. 2).

Auch die National Academies sprechen von diesen drei Anwendungsfeldern, das heisst Laboruntersuchungen somatischer Zellen sowie die Erforschung von menschlichen Keimzellen, Gameten und frühen Embryonen ohne erbliche Folgen, die Anwendung von Genome Editing für somatische Gentherapie einschliesslich der Therapie von Föten und der Einsatz von Genome Editing an menschlichen Keimzellen zu potenziellen Forschungsvorhaben und klinischen gentherapeutischen Anwendungen in der Humanmedizin (NASEM, 2017, S. 26 f.). Sie erwähnen aber noch ein viertes Anwendungsfeld, das Eingriffe zum Zweck des Enhancement umfasst: «[T]he potential use of human genome editing to enhance human functions rather than to treat or prevent disease or disability» (ebd.). Zur Kategorisierung der unterschiedlichen Anwendungen können den Autorinnen und Autoren zufolge diese Fragen herangezogen werden (ebd., S. 91):

- Welche Zellen oder Gewebe verändert werden, also ob beispielsweise somatische Zellen oder Gewebe modifiziert werden, Keimzellen oder Keimzellenvorläufer, oder befruchtete Eizellen.
- Wo genau das Genome Editing stattfindet – in einem Reagenzglas oder direkt im Körper des behandelten Individuums.
- Welches das spezifische Ziel der Veränderung ist, etwa ein präventives Ziel oder die Einführung von zusätzlichen, neuen genetischen Charakteristika.
- Schliesslich welcher Art die jeweilige Veränderung ist, das heisst entweder eher einfache Modifikationen, z. B. einer krankheitsverursachenden Genvariation, oder komplexere genomverändernde Eingriffe.

Demgegenüber erwähnt die schweizerische Ethikkommission zwei Unterscheidungen, die ihres Erachtens von Bedeutung sind: die Grundlagen- und präklinische Forschung einerseits und die klinische Anwendung in Studien und Therapien andererseits; die Anwendung zu somatisch-genetischen Therapie- und Präventionszwecken einerseits und die gezielte genetische Veränderung der Keimbahn andererseits (NEK, 2016, S. 2ab). Enhancement-Eingriffe in somatische Zellen – der Handlungstyp 3 nach Walters (vgl. Abb. 17, S. 314) – bleiben dabei jedoch unberücksichtigt.

Was sich bis jetzt zeigt, ist die Bedeutung der Sprache in der über Genome Editing gesprochen wird und wie Unterscheidungen gemacht werden, die für die normative Bewertung eine wichtige Rolle spielen. Dies ist vor allem die Unterscheidung zwischen somatischer und Keimbahntherapie, die für die normative Bewertung von entscheidender Bedeutung ist. Bezüglich der Reflexion auf die verwendeten Begriffe ist die Art und Weise, wie diese unsere Betrachtung der Wirklichkeit prägen – und damit auch bestimmte Handlungsoptionen nahelegen –, zu unterstreichen.

10.3.4 Grundlagenforschung, (prä-)klinische und translatorische Forschung

Die BBAW grenzt die Forschung an somatischen menschlichen Zellen *in vitro* von zwei anderen Anwendungsoptionen ab: einerseits von der klinischen Anwendung am Menschen zu somatisch-genetischen Therapie- und Präventionszwecken, andererseits von der Keimbahntherapie (BBAW, 2015, S. 9).

In Zusammenhang mit der Forschung an und mittels Genome Editing-Verfahren sind laut Hinxton Group die folgenden vier Felder zu unterscheiden:

1. Es könne durch die entsprechende Forschung das Genome Editing selbst verbessert werden.
2. Genome Editing könne als Werkzeug für die weitere Forschung eingesetzt werden, «as a tool to address fundamental questions of human and non-human animal biology» (Hinxton Group, 2015, S. 2).
3. Es könnten wissenschaftliche Daten zum Zweck der Weiterentwicklung von somatischen Anwendungen am Menschen gesammelt werden.
4. Es sei möglich, über die Plausibilität der Entwicklung von sicheren reproduktionsmedizinischen Anwendungen aufzuklären (ebd., S. 2 f.).

Auch das EASAC unterteilt das Anwendungsfeld zunächst wie die BBAW und die Hinxton Group: es werden Grundlagen- und präklinische Forschung genannt, klinische Anwendungen zum Zweck des somatischen Gene Editings und klinische Anwendungen zum Zweck der Keimbahnintervention («germ line interventions», EASAC, 2017, S. 2b bzw. 24b). Der Mehrwert von Forschung und Regulationssystemen wird darin gesehen, die bestehenden Unsicherheiten weiterhin zu adressieren und die Wissenslücken auf transparente Art und Weise nach und nach zu füllen (ebd., S. 7a). Aber wie auch die EGE, die sich vorsichtig zeigt und Zweifel anmeldet, wenn es um die klare Unterscheidung zwischen Grundlagen- und translatorischer Forschung geht (EGE, 2016, S. 2), diskutieren auch die Autorinnen und Autoren des EASAC (2017) die Kritik an dieser Unterteilung:

«However, one general problem perceived when reviewing country policies towards genome-related technologies [...] is the vagueness encountered in basic definitions and in distinguishing between clinical and research applications. For example, in some countries there is considerable uncertainty about whether existing bans on genetic engineering in embryos and other germline cells for clinical purposes also encompass prohibition to conduct basic research [...]» (ebd., S. 21a; vgl. auch ebd., S. 22a und 23b).

Auch der Nuffield Council geht auf die Kritik an der Unterscheidung zwischen Grundlagenforschung und angewandter Forschung ein. So verweise diese Unterscheidung einigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zufolge auf ein bestimmtes, empirisch nicht haltbares Verhältnis zwischen Wissensproduktion und technologischer Innovation. Die Praxis der Grundlagenforschung sei nämlich immer schon mit den möglichen zukünftigen Anwendungen verschränkt. Diese Meinung scheint mit der hohen Geschwindigkeit belegt werden zu können, mit

der nach den frühen Forschungsergebnissen rund um Genome Editing und insbesondere CRISPR/Cas9 neue biotechnologische Unternehmen entstanden sind, und mit den daran anschließenden Patentstreits (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 49).

Diese kritische Infragestellung zwischen Grundlagenforschung, (prä-)klinischer Forschung und translatorischer Forschung ist hervorzuheben, da sie der verbreiteten Auffassung zuwiderläuft, einerseits die Grundlagenforschung grundsätzlich für legitim zu halten, andererseits jedoch Anwendungen restriktiv handzuhaben. Mit den Stellungnahmen der EGE und des Nuffield Council wird darauf hingewiesen, dass diese Unterscheidung zwar begrifflich plausibel und sinnvoll ist, jedoch wissenschaftliche Dynamiken bestehen, wodurch diese Bereiche nicht klar voneinander zu trennen sind.

10.3.5 Sicherheit – Effizienz – Spezifität als Merkmale des Genome Editings mittels CRISPR/Cas9

Die Hinxton Group gibt in ihrer Stellungnahme eine diskussionswürdige Geschichte des Fortschritts wieder, mit dem Schritt von Ineffizienz und Mangel an Spezifität hin zu Effizienz und Spezifität der neuen gentechnologischen Werkzeuge. Im Zuge dessen werden vor allem die Begriffe Sicherheit, Effizienz und Spezifität als Orientierungsmassstäbe für gute wissenschaftliche Forschung und klinische Anwendung herangezogen (Hinxton Group, 2015, S. 1, auch 3–5).

Ganz ähnlich geht die BBAW auf die folgenden Voraussetzungen für ein ethisch vertretbares Genome Editing am Menschen ein:

«Passgenauigkeit (d. h. die Einpassung der Veränderung in das DNA-Doppelstrangmolekül am gewünschten Ort), Treffsicherheit (d. h. das Gelingen von intendierten Veränderungen in adressierten Zielzellen) sowie Spezifität (d. h. der Ausschluss von Genänderungen an anderen als den beabsichtigten Orten) [...]. Wichtig ist auch die Beständigkeit der erzielten genetischen Veränderung im weiteren Schicksal der Zelllinie oder des behandelten Organismus» (BBAW, 2015, S. 11).

Auch die Leopoldina verwendet ähnliche Begriffe in Bezug auf die neuen biotechnischen Verfahren: Effizienz, das heisst Zeit- bzw. Kostenersparnis, Selektivität/Spezifität, also Genauigkeit im Einsatz, und Sicherheit der neuen Verfahren. Das Ziel dieser neuen Verfahren sollte zum einen darin bestehen, nur die gewünschten Zelltypen genetisch zu verändern, und zum anderen, unbeabsichtigte Mutationen an anderen Stellen im Genom, das heisst Off-Target-Effekte, zu verhindern (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017, S. 10b).

10.3.6 Therapie/Prävention – Gesundheit/Krankheit – «Enhancement»

In Bezug auf Anwendungen «jenseits medizinischer Zwecke» ist die schweizerische Ethikkommission der Ansicht, dass «die Grenzziehungen zwischen Therapie und Enhancement beziehungsweise zwischen Gesundheit und Krankheit, schwerer und leichter Behinderung, Normalität und Verbesserung keineswegs geklärt, eindeutig, universell oder stabil sind» (NEK, 2016, S. 2). Genauso weist die EGE darauf hin, dass ähnlich der Unterscheidung zwischen Grund-

lagen- und translatorischer Forschung auch die Grenze zwischen therapeutischen und verbessernden Zwecken (Enhancement) nicht klar gezogen werden kann (EGE, 2016, S. 2). Und auch die niederländische Wissenschaftsakademie unterscheidet hinsichtlich der somatischen Gentherapie ebenfalls zwischen Therapie, Prävention und Verbesserung (etwa genetisches Doping im Sport). Als «verbessernd» werden dabei Eingriffe verstanden, die an gesunden Menschen durchgeführt werden, um z. B. ihre Muskelfunktion zu verbessern, damit sie im Leistungssport bessere Ergebnisse erzielen (Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2016, S. 2). Die Leopoldina (2017, S. 9) fasst Enhancement als «Verbesserung von Eigenschaften des Menschen jenseits der Behandlung und Prävention von Erkrankungen».

Auch die National Academies fügen zur Dualität von Therapie und Enhancement die Kategorie der Prävention hinzu (NASEM, 2017, S. 147). Der Begriff Enhancement bzw. die konkrete Vorstellung des gesundheitlichen Normzustands sollte ihnen zufolge genauer definiert werden. «Normale Gesundheit» bei Genveränderungen meint hier, dass die veränderten Gene so funktionieren sollen, wie sie es in der durchschnittlichen Bevölkerung tun. Es wird auch darauf hingewiesen, dass der Enhancement-Begriff problematisch sei, da aufgrund der Vielfalt an Fähigkeiten kaum ein Level der Normalität festgelegt werden könne (ebd., S. 138). Die Begriffe «normal» und «natürlich» werden dabei kritisch hinterfragt und es wird betont, dass es sich jeweils nicht um einen Zustand handelt, sondern um ein «Spektrum», weshalb von «variant» gesprochen wird (ebd., S. 138 f.). An späterer Stelle wird auch der Begriff der Eugenik in seiner Geschichte und Bedeutungsvielfalt thematisiert (ebd., S. 153–156), etwa in Bezug auf die «Logik der eugenischen Reinheit», wie sie Teil des Holocaust war (ebd., S. 154).

Der Nuffield Council (2016, S. 28) versteht unter Norm bzw. unter einem normalen Zustand die durchschnittliche Form und Funktion einer biologischen Art. Die Differenz zwischen Therapie («treating disease», ebd., S. 40 ff.), Prävention («avoiding genetic disease», ebd., S. 45 ff.) und Enhancement («enhancing biological function and performance», ebd., S. 50 ff.) führe zu Fragen hinsichtlich ethisch vertretbarer Normen und dem bestehenden Handlungsbedarf. In ihrem späteren Bericht bemerken die Autorinnen und Autoren ausserdem, dass die einfache Unterscheidung zwischen Gesundheit und Krankheit angesichts des zunehmenden Wissens über genetische Differenzen nicht mehr gelte. Herkömmliche normative Dichotomien würden sich demnach bei näherem Hinsehen als wenig hilfreich erweisen und seien möglicherweise irreführend (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 26 f.). In Bezug auf das binäre Modell Therapie – Prävention stellen die Autorinnen und Autoren einen «Graubereich» fest (ebd., S. 71), dem zufolge es schwierig zu sein scheine, stets klar oder nachvollziehbar zwischen den beiden Konzepten zu unterscheiden (vgl. zum Unterschied zwischen therapeutisch und präventiv auch Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 49).

Ähnlich liege der Fall bei Eingriffen zum Zweck des Enhancement. Der Nuffield Council entwickelt deshalb einen alternativen Zugang, der auf individuellem Wohlergehen und sozial normativen Überlegungen beruht (siehe unten die beiden erarbeiteten Prinzipien). Im Abschnitt zu den Argumenten, denen zufolge manche, aber nicht alle Editing-Eingriffe erlaubt seien (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 69 ff.), wird neben dem Konzept «enhancement» auch jenes der «disability» diskutiert. Die Autorinnen und Autoren des Nuffield Council weisen darauf hin, dass es wichtig sei, sich die Ursachen für das Leiden oder die jeweilige Benachteiligung infolge einer Behinderung

anzusehen, da diese auch sozialer Natur sein können (vgl. dazu auch die Definition von «disability», ebd., S. 173). Auch der Begriff der Eugenik wird vom Nuffield Council eigens diskutiert. Dabei werden die folgenden Unterscheidungen erwähnt: positive und negative Eugenik (den Genpool einer Bevölkerung entweder «verbessern» oder seine «Güte» erhalten), starke und schwache Eugenik (d. h. Interventionen, die mittels staatlicher Massnahmen oder durch freie, individuelle Entscheidungen durchgesetzt werden), sowie liberale und autoritäre Eugenik (einerseits auf individuelle reproduktionsmedizinische Entscheidungen folgende Eingriffe, andererseits im Zuge eines staatlich organisierten Gesundheitsprogramms) (ebd., S. 79 f.).

10.3.7 Begriffe zur ethischen Bewertung des Genome Editings

In der Stellungnahme der Leopoldina ist zwar die Rede von «ethischen Prinzipien», diese werden aber nicht explizit benannt (so wird etwa Würde u. a. nicht genannt): «Ein Moratorium sollte sicherstellen, dass auch in Zukunft der Umgang mit diesen Methoden sicher, transparent und nach ethischen Prinzipien erfolgt» (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017, S. 12a).

Die EGE zählt hingegen die folgenden Prinzipien auf, die für die Bewertung von Genome Editing von Bedeutung sind: Menschenwürde, Gerechtigkeit, Gleichheit, Verhältnismässigkeit und Autonomie. Die Autorinnen und Autoren der EGE geben dabei zu bedenken, dass nicht bei der Frage nach den gesundheitlichen Chancen und Risiken von gentechnischen Eingriffen stehen geblieben werden sollte (EGE, 2016, S. 2).

Der schweizerischen Ethikkommission zufolge können die neuen Genome Editing-Technologien in den verschiedensten Bereichen eingesetzt werden. Zur umfassenden ethischen Bewertung dieser Anwendungen sind folgende Aspekte zu reflektieren: Absicht, Ziel, Folgen, Risiken, Chancen, Gefahren und Kontext der jeweiligen Anwendung (NEK, 2016, S. 2a).

In Bezug auf die Prinzipien der Proportionalität und der Vorsorge sind die Autorinnen und Autoren des EASAC der Ansicht, dass stets drei Fragen gestellt werden müssen, damit Nutzeneffekte nicht unnötigerweise verloren gehen. Erstens, ob der jeweilige Ansatz relevant ist hinsichtlich des anvisierten Ziels; zweitens, ob die fragliche Intervention die am meisten bevorzugte Option darstellt, das heisst, ob es ein weniger kontroverses bzw. riskantes Mittel zur Erreichung des intendierten Zwecks gebe; und drittens, ob die fraglichen Mittel im Verhältnis zum intendierten Ziel überzogen («excessive») seien (EASAC, 2017, S. 22a).

Die National Academies führen die folgenden Prinzipien für das Genome Editing am Menschen an (NASEM, 2017, S. 10):

- Wohlergehen («beneficence»),
- nicht schaden («nonmaleficence»),
- Transparenz,
- gebotene Vorsicht («due care»),
- verantwortliche Forschung,

- Respekt (Menschenwürde und Gleichheit),
- Fairness (Verteilungsgerechtigkeit) und
- transnationale Kooperation.

Wenngleich diese Prinzipien eine potenzielle Perspektive für die Begründung und Diskussion einzelner Anwendungsmöglichkeiten eröffnen, sind sie dem Nuffield Council zufolge zu unbestimmt und würden auch Empfehlungen zulassen, die sich widersprechen. Dagegen wird ein eigenständiger, alternativer Zugang ins Feld geführt, der von den beiden Prinzipien «Wohlbefinden der zukünftigen Person» und «soziale Gerechtigkeit bzw. Solidarität» getragen wird. Ausserdem erläutert der Nuffield Council zwei zu unterscheidende Begriffe, die den verwendeten Wertekonzepten zugrunde liegen: ethisch und moralisch. «Moralisch» bezieht sich dabei auf «personal or social norms of right and wrong conduct», «ethisch» hingegen verweist auf einen Wertebestand «beyond convention and prudence» (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 3). Es wird aber auch auf die Problematik dieser Unterscheidung verwiesen (vgl. ebd., Fn. 5).

10.3.8 Öffentliches Engagement und regulatorische Massnahmen

Die National Academies sehen Begriffe wie «die Absenz vernünftiger Alternativen» oder «schwere Krankheit» zwar als notwendige Kriterien bei der Zulassung von genetischen Eingriffen, sie seien aber auch problematisch, da sie vage und von unterschiedlichen historischen, kulturellen und sozialen Kontexten abhängig seien (NASEM, 2017, S. 8). Im Zuge der Diskussion des öffentlichen Engagements stellen sie die Prinzipien «Qualität der Resultate», «Legitimität der Resultate» und «administrative Effizienz» vor (ebd., S. 166 f.). Es werden auch die dazugehörigen Prozesse des konkreten Engagements diskutiert: Kommunikation/Information, Konsultation und Partizipation (ebd.). Aus Public-Engagement-Sicht sei ausserdem zwischen «systematic public opinion research» und «public engagement exercises» zu unterscheiden (ebd., S. 175).

Laut ASHG sind in Bezug auf die unterschiedlichen nationalen und internationalen Regelungen folgende regulatorische Interventionen zu unterscheiden: erstens ein «particular policy tool», das Gesetzgebung, Regulation oder auch professionelle Beratung umfasst; zweitens ein «document's enforcement», entweder rechtlich bindend oder mittels «self-compliance»; drittens «oversight mechanisms», etwa durch das Lizenzieren von Aktivitäten (ASHG, 2017, S. 169b). Die Regulation kann darüber hinaus *restriktiv*, *schlichtend* oder *permissiv* ausgestaltet werden. Interessanterweise werden zu den restriktiven Ansätzen auch Moratorien gezählt:

«Under the restrictive approach, wide-ranging prohibitions (or moratoria) to activities carried out in a human embryo or germ cell are adopted. In contrast, the intermediate and permissive approaches allow some degree of research and clinical activities to be carried out, although with limitations and oversight in place for research activities linked to reproductive purposes» (ebd.).

Für den Nuffield Council stellt sich in diesem Zusammenhang auch die Frage, wie weit das öffentliche Interesse in die Grundlagenforschung hinein reichen soll, etwa in Bezug auf den oben schon erwähnten Umstand, dass die Grenzen zwischen Grundlagen- und translationaler Forschung sowie zwischen Forschung und klinischer Anwendung nicht klar zu ziehen sind, wenn es um Genome Editing geht. «This touches on the extent to which the aims of research, research funding and research policy should be subject to public scrutiny and influence» (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 40).

10.4. Argumente in den diskutierten ethischen Stellungnahmen

10.4.1 Ausgangssituation und Anschlüsse an frühere Debatten zu Genome Editing am Menschen

Dem Nuffield Council wie auch anderen Akteurinnen und Akteuren zufolge müsse aufgrund der rasanten technologischen Entwicklung untersucht werden, inwieweit bestehende bio- und forschungsethische Normen und Regelungen auch auf den Bereich von Genome Editing am Menschen angewandt werden können. Eventuell benötige es dafür neue normative Zugänge bzw. Regelungen (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 31). Hinsichtlich der zusehends möglich werdenden Anwendung von vererbbaeren genetischen Eingriffen am frühen Menschen müsse auch den National Academies zufolge nicht nur die Breite an Verwendungsmöglichkeiten reflektiert werden, sondern auch, wie diese Entwicklungen der Forschung reguliert und überwacht werden könnten (NASEM, 2017, S. 34–59). Es sei also zu fragen, wie – kommunikativ und regulatorisch – am besten mit den Neuerungen umgegangen werden kann und ob z. B. eine eigens dafür vorgesehene (und global relevante) Institution Entscheidungen treffen können sollte, wenn es um die Veränderung der gesamten Menschheit geht oder inwiefern Bedarf an davon abzugrenzenden nationalen Regelungen besteht.

Ein in diesem Zusammenhang oftmals vorgebrachtes Argument beruht auf der Vorstellung der «schiefen Ebene» (engl. «slippery slope»): Diese Vorstellung gibt zu bedenken, dass wir zwar eine Gefahr wahrnehmen, doch weder einen zureichenden Grund noch effektive Massnahmen erkennen könnten, uns davor zu schützen, wenn einmal die erste, als harmlos erachtete Anwendung zugestanden wurde. Dieses Risiko könnte in der Folge die Weigerung begründen, sich in eine bestimmte Richtung weiterzubewegen (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 55). Um das Argument hinreichend zu stützen, ist erstens zu fragen, ob die Ausweitung der Anwendung einer bestimmten Technologie bei gegebenem Anlass gebremst werden könnte, damit gewisse Grenzen nicht überschritten werden. Zweitens, inwiefern das Ende der bezweckten Entwicklung überhaupt ethisch fragwürdig ist, das heisst, es ist eine ethische Evaluation des finalen Zustands nötig. Drittens muss geklärt werden, ob diese Entwicklung auch weniger «rutschig» bzw. weniger gefährlich gestaltet werden könnte und ob dadurch die Möglichkeit besteht, die ethischen Bedenken auszuräumen.

Eine grosse Schwierigkeit besteht jedoch darin, die fraglichen Grenzen, wie sie oben im Abschnitt zu den verwendeten Begriffen und Unterscheidungen erwähnt wurden, genau zu definieren, etwa zwischen grundlegender, translatorischer und klinischer Forschung oder zwischen schweren und weniger schweren Krankheiten, nicht therapeutischen Zwecken (Enhancement) und eugenischen Massnahmen. Regulatorische Massnahmen können ausserdem stets an ihrem Ziel scheitern, das «Abrutschen auf der schiefen Ebene» zu unterbinden, wenn sie auf variablen kulturellen Normen und Ansichten beruhen (NASEM, 2017, S. 129 f.).

In diesem Zusammenhang verweist der Nuffield Council auf zwei weitere Bedenken, die es zu diskutieren gelte: Zum einen das Bedenken, dass wir «schlafwandelnd» in ein unkontrolliertes technologisches «Momentum» geraten und dadurch moralische Handlungsmacht («agency») verlieren könnten. Vor dem Hintergrund dieses Bedenkens sollten die Ziele von Wissenschaft und Forschung genau im Blick behalten und der breitere soziale und moralische Kontext sowie die damit zusammenhängenden Implikationen beachtet werden (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 55). Zum anderen sei darauf zu achten, dass eine Technologie auf weitere, zunächst nicht vorgesehene Anwendungen ausgedehnt werden könnte und es dadurch zu ursprünglich nicht intendierten «schleichenden Veränderungen» kommen könnte («function creep») – seien sie nun ethisch vertretbar oder nicht (ebd.).

Neben der somatischen Gentherapie wurden therapeutische, präventive oder verbessernde Eingriffe in die menschliche Keimbahn jedenfalls früher schon ausführlich diskutiert, so etwa im Zusammenhang mit dem Klonen, der Forschung an Embryonen und embryonalen Keimzellen sowie der Verfahren PID und PND: «Zu diesen Fragen existiert bereits eine umfangreiche bio-ethische und biopolitische Literatur, deren Relevanz für den Kontext der Genomchirurgie geprüft und gegebenenfalls spezifiziert werden muss», wie die BBAW in ihrer Stellungnahme bemerkt (BBAW, 2015, S. 19).¹⁵⁸ Das Verständnis von Funktion und individueller Ausprägung des menschlichen Genoms habe sich in der Zwischenzeit jedoch massgeblich verändert, weshalb eine erneute Analyse vor dem Hintergrund des wissenschaftlich Machbaren als notwendig erscheine. In Bezug auf die Keimbahnveränderung beim Menschen beschränkt sich etwa die Stellungnahme der BBAW darauf, «die wichtigsten Argumente des Für und Wider [...] in einer Problemliste zu skizzieren» (BBAW, 2015, S. 7 f.).

Die Leopoldina weist in ihrer ersten Stellungnahme von 2015 darauf hin, dass die Keimbahnintervention in der Humanmedizin auch deshalb erneut zur Diskussion gestellt werden sollte, weil das deutsche Embryonenschutzgesetz Lücken und Unstimmigkeiten aufweise, etwa in Bezug auf die Begriffe Keimbahn und Embryo (siehe oben im Abschnitt «Begriffe zur ethischen Bewertung des Genome Editings»). Auch die Autorinnen und Autoren der EGE sind der Meinung, dass die bestehenden internationalen Regularien durch jüngste Fortschritte rund um das Genome Editing herausgefordert werden. Zu Beginn ihrer Stellungnahme gehen sie auf die sogenannte Asilomar Conference von 1975 ein, worauf die NASEM (2017, S. 82, 165, 182) und der Nuffield Council (2018, S. 129) verweisen, die zu einem Moratorium auf Keimbahninterventionen am Menschen führte. In den letzten 40 Jahren hätten sich die Technologien jedoch signifikant gewandelt und der alte Konsensus sei unter Druck geraten.

¹⁵⁸ Am Ende der Stellungnahme wird auf ausgewählte Literatur verwiesen (etwa Bundesregierung, 1998; Deutscher Ethikrat DER, 2014; Günther, Taupitz & Kaiser, 2014; Taupitz, 2001).

10.4.2 Individuelle, gesellschaftliche und menschheitliche Interessen

Eine erste hilfreiche Differenzierung in Bezug auf das Genome Editing am Menschen stellt die Einteilung der verschiedenen gegebenen oder potenziellen Interessen in drei Ebenen dar: die individuelle, die gesellschaftliche und die menschheitliche Ebene (BBAW, 2015; Nuffield Council on Bioethics, 2018):

1. **Die individuelle Ebene:** Gegenüber der somatischen Gentherapie handelt es sich bei genetisch vererbbaaren Eingriffen an menschlichen Embryonen mit dem Ziel einer Schwangerschaft um eine völlig andere Klasse, wie die verschiedenen Autorinnen und Autoren bemerken. Es sind Eingriffe in die «Existenz eines <zukünftigen> Menschen und aller seiner zukünftigen Nachkommen» (BBAW, 2015, S. 20). Daher ist zu fragen, ob eine Verletzung des Rechts auf körperliche Selbstbestimmung und Unversehrtheit bestehe und ob die Würde des Menschen verletzt werde, weil es zu einer Instrumentalisierung der betroffenen Individuen komme. Auch das Recht auf Leben (der menschlichen Embryonen) ist hier zu diskutieren. So steht das Potenzial der Embryonenforschung der Gefahr der inhumanen Verdinglichung von menschlichen Embryonen gegenüber. Ebenso fraglich ist die Grenze zwischen Therapie und Design: Diese Grenze ist zwar schwer zu ziehen, doch die damit zusammenhängenden Einwände müssen weiterhin berücksichtigt werden, damit die Autonomie bzw. Selbstbestimmung der Betroffenen nicht ausgehöhlt werde. So ist etwa zu diskutieren, welche normative Relevanz die fehlende Zustimmung der später mit dem erfolgten Eingriff Lebenden hat. In diesem Zusammenhang werden auch Begriffs- und Statusklärungen bedeutsam. Es ist also etwa zu fragen, welche Differenz zwischen einem Eingriff an noch unbefruchteten Keimzellen, an Keimbahnzellen und am Embryo bestehe oder auch welcher Status einem Embryo *in vitro* zukomme. Der Nuffield Council spricht in diesem Zusammenhang von «situationsabhängigen Entscheidungsprozessen» («situative decision making»), in denen die Ansprüche und Interessen der betroffenen Individuen verhandelt werden (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 59 ff.).
2. **Die gesellschaftliche Ebene:** Hier stehen eugenische Ziele als «Optimierung» des menschlichen Genpools zur Diskussion sowie das private Handeln im Kontext der «optimalen» Familienplanung (Designerbabys). So könnten durch ein Genome Editing am Menschen «unnormale» erbliche Merkmale beseitigt oder erwünschte Merkmale verbreitet werden. Das Enhancement eines bestimmten Bevölkerungsteils könnte dabei die mögliche Verschärfung der bestehenden sozialen Ungleichheit nach sich ziehen oder auch zu neuen gesellschaftlichen Zwängen führen. Dies alles gilt es zu untersuchen, damit die Möglichkeit der einzelnen Gesellschaftsmitglieder, selbstbestimmte Entscheidungen zu treffen, nicht schleichend unterwandert wird. Werden die Auswirkungen auf die ökonomischen und sozialen Verhältnisse unter gerechtigkeits-theoretischen Gesichtspunkten analysiert, so ist etwa zu fragen, welche gesellschaftlichen Folgen präventive bzw. verbessernde oder auch vererbbaare genetische Eingriffe nach sich ziehen könnten und wie dadurch das Verständnis der menschlichen Fortpflanzung möglicherweise verändert wird. Auch die Frage, welche vererbbaaren Eingriffe erlaubt sein sollen und wie mit einem möglichen Enhancement des Menschen umzugehen sei, ist zu diskutieren. Deshalb spielt auf dieser Ebene auch die Frage nach der Grenzziehung zwischen Therapie/Prävention einerseits und Enhancement andererseits eine wesentliche Rolle.

3. **Die menschheitliche Ebene:** Aus gattungsethischer Sicht stellt sich die Frage, ob durch die gezielte genetische Verbesserung der menschlichen Natur bzw. durch die technische Verfügung über die menschliche Keimbahn Identität und Würde der menschlichen Gattung verletzt werden oder inwiefern damit eine signifikante Neubestimmung des Menschenbilds einhergehen könnte. In diesem Zusammenhang wird die mögliche Selbstüberschätzung des Menschen bzw. die «Heiligkeit der Natur» diskutiert: die zu belassende «Natürlichkeit» des Humangenoms steht hierbei der gezielten Veränderung desselben gegenüber. Vor diesem Hintergrund ist zu klären, welche Rolle das Humangenom faktisch und symbolisch für das Verständnis des Menschseins spielt, das ja in der Stellungnahme des Nuffield Council aufgrund der evolutionären Dynamik als «Fiktion» (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 96) bezeichnet wird. Eine affirmative Position gegenüber vererbbaaren genomverändernden Verfahren in der Human- bzw. Reproduktionsmedizin würde die technische Selbstgestaltung als Teil des historischen Erbes des Menschen ansehen. So könnte etwa nachgefragt werden, warum gerade die gezielte (medizinisch indizierte) Genomveränderung als menschenwürdeverletzende Instrumentalisierung beurteilt werden sollte. Demgegenüber wird aber auch die Warnung vor einem genetischen Reduktionismus ausgesprochen (der Mensch ist mehr als seine Gene) sowie die Kritik an der als illusorisch und fatal bezeichneten Vorstellung, alles Leiden sei behebbar oder zumindest kontrollierbar.

10.4.3 Argumente für den Einsatz von Genome Editing am Menschen

Was spricht nun für das Genome Editing im human- bzw. reproduktionsmedizinischen Kontext? Die Chancen in der angewandten Humanmedizin und in der Grundlagenforschung liegen den Autorinnen und Autoren der BBAW (2015) zufolge auf der Hand: Die medizinisch beabsichtigte Korrektur einer genetischen Variation entspricht dem hohen Wert der Heilung von Krankheiten bzw. der medizinisch indizierten Modifikation genetischer Dispositionen. Eines Tages könnten betroffene Individuen also etwa vor schweren Erbkrankheiten bewahrt werden, gegen die heute noch nichts ausgerichtet werden kann. Die Erforschung der neuen genomchirurgischen Methoden für den humanmedizinischen Bereich wird deshalb prinzipiell befürwortet, wenngleich dies nicht ohne einen intensiv geführten Diskurs über mögliche Risiken stattfinden sollte. Auch das EASAC betont den hohen Wert, Leid zu verringern: «There is a moral obligation to fight disease and relieve humans and animals from suffering» (EASAC, 2017, S. 6b). Die Weiterentwicklung des Genome Editings könnte für den Zweck der Leidverringerung also überaus nützliche Werkzeuge darstellen. Es besteht ausserdem die Gefahr, durch verzögerten oder ganz unterlassenen Einsatz forschungsrelevante oder medizinische Möglichkeiten nicht oder zu spät wahrzunehmen. Schliesslich kann der genomverändernde Eingriff auch als eine der letzten Möglichkeiten für ein Paar verstanden werden, ein gesundes, biologisch eigenes Kind zu bekommen. Deshalb sind Keimbahninterventionen den National Academies (NASEM, 2017) und anderen zufolge in diesen Fällen ethisch verantwortbar, solange sie innerhalb streng regulierter Risikogrenzen und verbunden mit begleitender Forschung zu solchen Risiken stattfinden.

Auch die Hinxton Group schätzt den Wert der wissenschaftlichen Grundlagenforschung als überaus hoch ein. Die neuen genomverändernden Technologien seien nicht nur sehr präzise, sondern auch einfach, kostengünstig und äusserst effizient (Hinxton Group, 2015, S. 1). In der Grundlagenforschung werden die unmittelbarsten und möglicherweise spannendsten («most

exciting») Verwendungsfälle gesehen. So wird dem «Werkzeug» Genome Editing in Bezug auf fundamentale Fragen des menschlichen und nicht menschlichen Lebens ein überaus hoher Wert zugeschrieben: «Genome editing has tremendous value as a tool to address fundamental questions of human and non-human animal biology and their similarities and differences» (ebd., S. 2). Auch das Potenzial in den klinischen Anwendungen (Reproduktionsmedizin, Therapie und Prävention von Krankheiten) wird als starkes Argument für das Genome Editing am Menschen angeführt. Solche Verfahren werden zwar aktuell nicht als zureichend entwickelt angesehen, um in reproduktionsmedizinischen Kontexten eingesetzt zu werden, doch das mag sich in absehbarer Zeit ändern (ebd., S. 4).

Das EASAC gibt folgende grundsätzlichen Anwendungsmöglichkeiten des Genome Editings am Menschen an: Es können essenzielle Gene identifiziert werden, adulte Zellen können zu Stammzellen reprogrammiert werden, die Reproduktion von Flaviviren könnte unterbunden werden und es sei möglich, den Einfluss der Epigenetik auf das Humangenom genauer zu untersuchen, beispielsweise in Bezug auf regulatorische Funktionen und die zelluläre Programmierung, etwa im Gehirn (EASAC, 2017).

Das hohe wissenschaftliche Potenzial der Embryonenforschung wird unter anderem von der schweizerischen Ethikkommission betont. So könnte der Nutzen einer begründeten Korrektur eines schweren Gendefekts die damit verbundenen Risiken und Gefahren überwiegen (NEK, 2016). Auch die Leopoldina ist der Meinung, dass die Verwendung von Embryonen für Forschungszwecke zwar von spezifischen Bedenken begleitet werde, doch sei diese nicht grundsätzlich abzulehnen. So schaffe die Erforschung der menschlichen Embryonalentwicklung potenziell wichtige Erkenntnisse zu Abweichungen von der genetischen Norm, etwa in Bezug auf die Genexpression oder die Zelldifferenzierung. Erkenntnisse aus Tierexperimenten seien hingegen nur begrenzt auf den Menschen übertragbar. So könnten durch die neuen Erkenntnisse die In-vitro-Fertilisation verbessert oder neue Therapieansätze für genetische Erkrankungen entwickelt werden. Auch die Erforschung von Keimbahntherapien und deren Effekten wäre dadurch besser durchführbar. Die für solche Eingriffe nötigen empirischen Grundlagen seien letztlich nur durch die entsprechende Embryonenforschung zu gewinnen (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017, S. 8).

Die niederländische Ethikkommission äussert sich ähnlich positiv zu den neuen Forschungs- und Therapiemöglichkeiten: Die Grundlagenforschung führe zu wesentlichen Fortschritten im Wissen, etwa in Bezug auf die Biologie von Organismen einschliesslich menschlicher und tierischer Embryonen sowie von Keimbahnzellen, und die verschiedenen Technologien können im Rahmen der Forschung auch fortlaufend weiterentwickelt werden. Das dadurch wachsende bessere Verständnis könne in der Folge dafür herangezogen werden, Vor- und Nachteile der möglichen neuen Anwendungen abzuwägen, insbesondere in Bezug auf deren Sicherheit in der Praxis (Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2016).

Auch dem ACMG (2017) zufolge könnten etwa pathogene Abweichungen von der genetischen Norm viel besser erkannt und schliesslich modifiziert werden. So könnten genomverändernde Verfahren besonders bei der Gestaltung von Krankheitsmodellen oder in Studien zu Krankheitsverläufen genutzt werden.

10.4.4 Argumente gegen den Einsatz von Genome Editing am Menschen

Der Hinxton Group zufolge gibt es zwei zu unterscheidende Klassen von ethischen Bedenken: Einwände aufgrund von technischen oder Sicherheitsstandards werden von solchen unterschieden, die zusätzliche moralische Bedenken äussern. Erstere können sich über die Zeit hinweg auflösen, Letztere jedoch mögen sich halten, so die Autorinnen und Autoren der Stellungnahme. Als mögliche Nebeneffekte und Nachteile von genomverändernden Anwendungen werden vor allem Off-Target-Effekte und Mosaikbildung angeführt, die durch fehlerhaftes oder unvollständiges Editieren auftreten können. Damit geht auch die Schwierigkeit einher, die Folgen genetischer Eingriffe hinsichtlich des individuellen biologischen Funktionierens genau zu bestimmen (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 9 f.). Die grössten Bedenken veranschaulicht die Hinxton Group (2015) am Beispiel von stammzellenbasierten Behandlungen in nicht regulierten Kliniken: genomverändernde Verfahren könnten in reproduktionsmedizinischen Kontexten zum Einsatz kommen, lange bevor es hinreichende wissenschaftliche Daten gibt, die eine solche Anwendung stützen, bzw. bevor die internationale Wissenschaftsgemeinde die Möglichkeit hatte, hinreichend die Chancen und Risiken abzuwägen. Dieses Szenario spreche aber noch nicht gegen die Technik oder Anwendung als solche, sondern mache nur deutlich, wie wichtig die genaue Überwachung und Kontrolle der technologischen Entwicklung sei.¹⁵⁹

Jedenfalls sei der gegenwärtige Entwicklungsstand für die klinische Anwendung von Genome Editing am Menschen bzw. für vererbare genetische Eingriffe noch viel zu begrenzt, wie neben anderen auch die Leopoldina bemerkt. Die Forschungsergebnisse würden zwar ausserordentliche Möglichkeiten für Grundlagenforschung und Krankheitstherapie anzeigen, doch es werden vor allem die weiterhin bestehenden signifikanten Sicherheitsmängel angeführt (z. B. unbeabsichtigte Variationen im behandelten Genom), um einer vorschnellen Anwendung in der klinischen Praxis vorzubeugen. Dabei wird jedoch gerade auf den Einsatz von Genome Editing selbst gesetzt, mittels dessen durch Grundlagenforschung solche Sicherheitsmängel nach und nach behoben werden könnten.

In diesem Zusammenhang ist der Risikobegriff von Bedeutung: Die Beurteilung von Genome Editing am Menschen macht es erforderlich, die Grenze zwischen tolerierbaren und nicht mehr zu rechtfertigenden Risiken festzustellen. Das heisst, es ist zu evaluieren, wann ein bestimmter Forschungsprozess oder eine technisch-klinische Anwendung beendet bzw. untersagt werden muss, damit es nicht zu Handlungsfolgen kommt, die unverantwortlich wären, auch wenn diese sich «schleichend» («function creep») oder «unaufhaltsam» («slippery slope») als Folge von vorerst ethisch gerechtfertigten Entscheidungen einstellen. Dabei ist zu beachten, dass in Bezug auf Wissenslücken der Vergleich von Risiko und Nutzen inkommensurable Elemente enthalten kann. Es ist also zu klären, welcher Schweregrad von zu behandelnden Krankheiten den Eingriff durch neue genomverändernde Verfahren erlaubt bzw. nötig macht. Auch inwiefern die Präimplantationsdiagnostik als weniger problematische Alternative einzustufen ist bzw. ob vererbare genetische Eingriffe am Menschen die gegebenen Risiken dadurch aufwiegen, dass im Zuge dessen keine Embryonen verworfen werden müssen, ist zu diskutieren. Dem EASAC und anderen zufolge macht diese Sachlage jedenfalls einen «Multi-Stakeholder-Dialog» erforderlich. Die Mitglieder des EASAC betonen dabei, dass nicht Lösungen für immer und ewig das

¹⁵⁹ Diese Einschätzung hat sich in Hinblick auf Keimbahneingriffe in einem gewissen Masse bewahrheitet, siehe Lang und Griessler Kapitel 5, Abschnitt 5.7 in diesem Band.

Ziel eines solchen Dialogs sein sollten, sondern vielmehr die Notwendigkeit mitzudenken sei, Beurteilungen erneut überprüfen zu müssen, wenn sich der Wissensstand oder gegebene Wertvorstellungen verändern (EASAC, 2017, S. 22a).

Die EGE zeigt sich in Bezug auf Veränderungen der menschlichen Keimbahn noch am wenigsten zuversichtlich. Ob diese eines Tages für Anwendungen am Menschen präzise genug sein könnten, ist laut EGE in jedem Fall noch offen. Neben den weiterhin bestehenden technischen Hürden sei in Bezug auf diesen Anwendungsfall zu bedenken, dass solche genetischen Eingriffe eine völlig andere Klasse darstellen als jene der somatischen Gentherapie, weil sie eben vererbbar sind, das heisst an Nachkommen weitergegeben werden (EGE, 2016). Auch der BBAW zufolge ist die Keimbahntherapie «derzeit auf keinen Fall reif [...] und deren Anwendung steht auch prinzipiell zur Diskussion» (BBAW, 2015, S. 9).

Abgesehen von den Einwänden hinsichtlich der Sicherheit von genomverändernden Eingriffen am Menschen müssen darüber hinaus also auch weiter gehende ethische Aspekte berücksichtigt werden. Wenn – wie im Fall von Keimbahnveränderungen – nicht nur die behandelten Individuen selbst, sondern auch künftige Generationen involviert sind, ist etwa die unerwünschte Verbindung zwischen Genome Editing und (positiver) Eugenik sowie die Gefahr einer daraus folgenden «selection society» kritisch zu betrachten (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 49). In diesem Zusammenhang sind soziale Ungerechtigkeit (Stichwort «sanfter Zwang zur Selbstoptimierung») oder die verminderte genetische Diversität in einer Gesellschaft zu diskutieren. (Diese letzten beiden Punkte wurden schon mit der Diskussion rund um die Embryonen-selektion in Verbindung gebracht.) Auch dem EASAC zufolge sei ein mögliches biologisches Enhancement, das über Therapie und Prävention hinaus geht, genau zu bedenken, da die Erlaubnis einer solchen Massnahme zur Verschärfung von sozialen Ungleichheiten und zu neuen gesellschaftlichen Zwängen führen könnte (EASAC, 2017, S. 25a, 28b).

10.4.5 Die Argumentation auf individueller, gesellschaftlicher und menschheitlicher Ebene im jüngsten Bericht des Nuffield Council

Zurzeit verbietet das britische Recht genomverändernde Interventionen in der Reproduktionsmedizin noch. Dem Nuffield Council zufolge, dem hier aufgrund seines Umfangs ein eigenes Argumentationskapitel gewidmet ist, sollte sich das auch nur dann ändern, wenn es die Möglichkeit einer breiten, inklusiven öffentlichen Debatte sowie die Implementierung von nachhaltigen Kontrollmechanismen gegeben habe. Diese Governance-Massnahmen sollten von zwei Prinzipien getragen werden, die in der jüngsten Stellungnahme zu Genome Editing am Menschen vorgestellt werden. Das erste Prinzip betrifft den Schutz und die Beförderung des Wohlbefindens der zukünftigen Person («Welfare»):

«Gametes or embryos that have been subject to genome editing procedures (or that are derived from cells that have been subject to such procedures) should be used only where the procedure is carried out in a manner and for a purpose that is intended to secure the welfare of and is consistent with the welfare of a person who may be born as a consequence of treatment using those cells» (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 75).

Die Schlussfolgerungen, die an dieses erste Prinzip anschliessen und sich auf die individuelle Interessenebene beziehen, lauten wie folgt (vgl. ebd., S. 76 f.): Es gibt durchaus plausible Umstände, in denen vererbare genetische Eingriffe ethisch akzeptabel sein könnten, doch das Wohlbefinden der zukünftigen Person muss dabei stets im Blick behalten werden. Ein solcher ethisch vertretbarer Umstand wäre etwa die hinreichend durchgeführte Erforschung von Risiken aufseiten der Nachkommen bzw. der Folgegenerationen in Bezug auf das jeweilig eingesetzte Genome Editing-Verfahren. Der fragliche genetische Eingriff müsste also frei von inakzeptablen Risiken erfolgen und er müsste auch von der zukünftigen Person gutgeheissen werden können (diese Frage wird auch in Bezug auf die Technik der Selektion diskutiert, vgl. ebd., S. 96). Der Nuffield Council bemerkt jedoch – analog zu anderen ethischen Stellungnahmen –, dass dem derzeitigen Wissensstand zufolge nur einige wenige Charakteristika hinreichend sicher modifiziert werden könnten (ebd., S. 96). Gleichzeitig sei es aber immer noch schwierig, wenn nicht unmöglich, alle abweichenden Effekte bzw. Risiken hinreichend erforscht zu haben, bevor es zu einer klinischen Anwendung kommt. Dennoch werden zwei Forschungsansätze genannt, die weiterverfolgt werden sollten: zum einen die Forschung zu Sicherheit und Effizienz von Genome Editing-Verfahren, um die Entwicklung von evidenzbasierten Standards in der klinischen Anwendung voranzutreiben, zum anderen sozialwissenschaftliche Forschung, die sich mit den Folgen für das Wohlbefinden von Personen befasst, welche einem Genome Editing unterzogen wurden (siehe dazu weiter unten Abschnitt 10.5.3).

Ausserdem gilt es, der neuartigen «epistemischen Position» aufseiten der Individuen Rechnung zu tragen, die tiefgreifende Entscheidungen nach sich zieht. Die hohe Komplexität der Rahmung drückt sich dabei in den verschiedenen Interessen und in den Verantwortlichkeiten aus, die mit dem neuartigen Wissen durch genetische Informationen einhergehen (vgl. ebd., S. 6, 24). Aufgrund des damit verbundenen komplexen Entscheidungsfindungsprozesses spricht sich der Nuffield Council daher für eine genaue Untersuchung dessen aus, was für die Betroffenen jeweils «auf dem Spiel steht».

Im Abschnitt «Gleichheit und Gerechtigkeit» präsentiert der Nuffield Council dann das zweite Prinzip, «Soziale Gerechtigkeit und Solidarität»:

«The use of gametes or embryos that have been subject to genome editing procedures (or that are derived from cells that have been subject to such procedures) should be permitted only in circumstances in which it cannot reasonably be expected to produce or exacerbate social division or the unmitigated marginalisation or disadvantage of groups within society» (ebd., S. 87).

In diesem Zusammenhang werden die gesellschaftlichen Interessen diskutiert: Da der elterliche Wunsch nach einem genetisch verwandten Kind als weitverbreiteter, positiver sozialer Wert anerkannt wird, muss darin auch ein starker normativer Anspruch gesehen werden. Auch die Intention, Genome Editing im Sinne des Wohlbefindens der zukünftigen Person einzusetzen, zeigt sich durchaus als ethisch vertretbar. Dennoch gibt es diesbezüglich Grenzen, denn nicht alle Eingriffe dieser Art wirken sich unzweifelhaft verbessernd auf das Wohlbefinden der zukünftigen Person aus. Diese Erkenntnis erfordert eine anhaltende Analyse der weiter reichenden Implikationen, etwa hinsichtlich indirekter Effekte auf Mitmenschen oder in Bezug auf

ethisch fragwürdige Verhältnisverschiebungen angesichts gegebener moralischer Normen. So betrachten die Autorinnen und Autoren des Nuffield Council besonders die Auswirkungen auf die soziale Diversität im Allgemeinen und auf Menschen mit Behinderung im Besonderen. Vererbare genetische Eingriffe dürfen ihres Erachtens nur dann erfolgen, wenn Unfairness und Benachteiligung als Begleitfolgen ausgeschlossen werden können. Dabei wird auch die Gefahr diskutiert, die durch einen verengten Blick nur auf die unmittelbaren Ziele der voraussichtlichen Eltern aufkommt.

Die zu den menschheitlichen Interessen diskutierten Möglichkeiten werden vom Nuffield Council schliesslich zwar als zugegebenermassen weit hergeholt angesehen, doch deren Wert liegt nicht darin, als realistische Vorhersagen zu dienen, sondern als Gedankenexperimente, die dabei helfen können, ethisches Orientierungswissen zu gewinnen. Um die in diesem Zusammenhang aufgeworfenen ethischen Probleme zu lösen, wird vor allem gefragt, ob die neuen Anwendungsmöglichkeiten bzw. vererbare genetische Eingriffe am Menschen die Grundlage der Menschenrechte aushöhlen. Besondere genetische Charakteristika werden im Vergleich zu den möglichen Folgen von genetischen Eingriffen für die Einzelnen und deren soziale Beziehungen dabei als weniger bedeutsam eingestuft. Die Autorinnen und Autoren des Nuffield Council kommen zu dem Schluss, «that although particular interventions engage and may violate human rights, they do not threaten the basis of human rights as such» (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 96). Dieser Schluss wird dadurch begründet, dass der Anspruch auf Menschenrechte nicht davon abhängt, ein «menschliches Genom» zu besitzen – was immer das auch sei. Das Humangenom wird vielmehr als eine blosser Fiktion angesehen, die etwa auch die weitere, unvorhersehbare Evolution des Menschen ausblendet. Deshalb erachtet es der Nuffield Council als notwendig, die spezifischen Verwendungsweisen des Genome Editings am Menschen dahin gehend zu analysieren, inwiefern die Rechte und Interessen der Einzelnen sowie der Gesellschaft angegriffen werden (ebd.).

Letztlich zeigen sich die Mitglieder des Nuffield Council aber eher skeptisch, was genetisch vererbare Eingriffe durch Genome Editing angeht, denn es sei schwierig, wenn nicht unmöglich, alle unerwünschten Effekte bzw. Risiken hinreichend erforscht zu haben, bevor es zu einer klinischen Anwendung kommt: «Given the present state of scientific knowledge, it is unlikely that any heritable genome editing procedure could satisfy these conditions in the near future» (ebd., S. 97); zu den diesbezüglichen Bedingungen und kategorischen Grenzen siehe die Empfehlungen weiter unten.

Der Nuffield Council geht auch auf das Thema «Governance» ein. Im Zusammenhang mit der Frage einer «Geo-Ethik» wird unter anderem die problematische Konstellation von Globalisierung, neoliberalen Kapitalismus und Populismus in Verbindung mit biopolitischen Massnahmen diskutiert (ebd., S. 112–114). Im jüngsten «Backlash» der Globalisierungsbewegung sieht der Nuffield Council dabei die folgende Gefahr:

«[I]nasmuch as populism places value on identity and sovereignty, and the biopolitics of populism involves the reassertion of political control over what sort of people may *come into* a jurisdiction, it may also seek to exert political control over what sort of people should come *into being* in a jurisdiction. It is not hard to imagine (given the availability

of historical examples from the twentieth century) what the progeny of ethnonationalism and technonationalism could look like» (ebd., S. 114).

In Bezug auf «Soft Governance» und das öffentliche Interesse geht der Nuffield Council dann auf nationale Akademien, Gelehrtenvereinigungen und professionelle Gremien ein. So wird etwa auch auf die Asilomar-Konferenz von 1975 verwiesen und der «Asilomar-Moment» von 2015 diskutiert, als sich Jennifer Doudna und viele andere für einen «prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification» aussprachen (ebd., S. 129). Dabei werden die ethischen Prinzipien, die der Bericht der National Academies festhält (vgl. oben Abschnitt 10.3.7), zum einen als so vage beschrieben, dass gegensätzliche Positionen daraus geschlossen werden können, zum anderen würden sie aber auch eine potenzielle Perspektive für die Begründung und Diskussion einzelner Anwendungsmöglichkeiten eröffnen (ebd., S. 131). Dem stellt der Nuffield Council einen alternativen Zugang gegenüber, der von den beiden erwähnten Prinzipien getragen wird.

Als ein Beispiel dafür, wie dem Aufruf zu einem internationalen Forum effektiv gefolgt werden kann, nennen die Mitglieder des Nuffield Council die internationale Vereinigung für verantwortliche Forschung und Innovation im Bereich Genome Editing, ARRIGE, ausgehend vom französischen Institut für medizinische Forschung (Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing, 2018). Gleichzeitig werden hier auch drei Aspekte problematisiert, die mit dieser Initiative einhergehen: die fragwürdige Unterscheidung zwischen Grundlagen- und angewandter Forschung, die Verfügbarkeit von Genome Editing-Verfahren für Nutzerinnen und Nutzer, die nicht der Elite der wissenschaftlichen Gemeinschaft angehören (etwa sogenannte DIY-Biohackerinnen und Biohacker), und schliesslich die globale Beweglichkeit von Wissen, Fertigkeiten, Technologien etc., die das zwischenstaatliche Schichten in Bezug auf gegebene Normensysteme erschweren. So wird es wohl einen Streit darüber geben, bis zu welchem Ausmass «the erosion of another state's social morality [...] might fall into the category of transboundary harm» (ebd., S. 126; vgl. dazu auch den Begriff «ethical arbitrage», der etwas früher eingeführt wird, ebd., S. 113).

10.5. Ausgesprochene Empfehlungen in den ethischen Stellungnahmen

Die bisher vorgenommene Analyse der ethischen Stellungnahmen hat untersucht, welche Begriffe verwendet und welche Unterscheidungen gemacht werden. Schliesslich wurden die vorgebrachten Argumente dargestellt. Im Folgenden werden die ausgesprochenen Empfehlungen in systematischer Ordnung nachgezeichnet, wobei der verbreiteten Forderung nach einem Moratorium abschliessend besonderes Augenmerk gilt.

10.5.1 Grundsätzliche Empfehlungen zum Einsatz und zur Erforschung von Genome Editing am Menschen

Wie viele andere auch empfiehlt die BBAW, keine generalisierenden Urteile über die infrage stehenden genomverändernden Anwendungen zu fällen. Vielmehr hänge die ethische Vertret-

barkeit solcher Eingriffe vom jeweiligen Kontext und den damit verbundenen Zielsetzungen ab. Die Sicherheits- und Risikoaspekte sollten daher in Ergänzung zur offenen Grundlagenforschung untersucht werden.

Die Leopoldina ist in ihrer ersten Stellungnahme der Meinung, dass der Fortschritt zwar nicht aufgehalten werden sollte, aber es wird besondere Sorgfalt und Transparenz in der Kommunikationskultur sowie in der wissenschaftlichen Forschung gefordert. In Bezug auf Anwendungsversprechen sollte die Wissenschaft demnach «zunächst zurückhaltend und realistisch bleiben» und die Autorinnen und Autoren mahnen in Erinnerung an die ersten klinischen Studien zur Gentherapie in den 1990er-Jahren, «keine unbegründeten Ängste oder überzeichneten Hoffnungen [zu] wecken» (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina et al., 2015, S. 11a).

Der Nuffield Council bemerkt ausserdem, dass die Entscheidung zur Anwendung von Technologien stets unter der Berücksichtigung der möglichen Alternativen reflektiert werden müsse, und zwar auch in Bezug auf die Möglichkeit, gar keine Behandlung anzuwenden sowie hinsichtlich der in naher Zukunft möglicherweise verfügbaren Handlungsoptionen. Dabei sollte auch die Frage der Reversibilität von vorgenommenen gentechnischen Eingriffen bedacht werden (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 44 f.).

10.5.2 Empfehlungen zur Erforschung von Sicherheits- und Effizienzaspekten des Genome Editings am Menschen

Da die Grundlagenforschung als überaus wichtig eingeschätzt werde, sollten moralische Bedenken in Bezug auf Genome Editing im reproduktionsmedizinischen Kontext die Anwendung der Technologie in der wissenschaftlich verfechtbaren Grundlagenforschung nicht behindern («not halt or hamper»), wie die Hinxton Group bemerkt (Hinxton Group, 2015, S. 3). Sie empfiehlt jedoch, adäquate Standards für Sicherheit und Effizienz der genomverändernden Verfahren zu erarbeiten, das heisst einen detaillierten sowie flexiblen «Fahrplan». Dieser sollte unter anderem angemessene medizinische Versuchsmodelle vorsehen sowie die fortlaufende Verbesserung der Anwendung von Genome Editing am Menschen. An Forscherinnen und Forscher ergeht auch die Aufforderung, sich stets darüber im Klaren zu sein, welche Art Embryo für die Forschung verwendet wird, da mit den verschiedenen Kategorien auch unterschiedlich weitreichende Forschungsergebnisse zu erzielen seien (Hinxton Group, 2015, S. 4). Die Forschungsmethoden und -ergebnisse sollten überdies öffentlich verfügbar gemacht werden, um den wissenschaftlichen Wert zu maximieren. In diesem Zusammenhang spricht sich das EASAC (2017) klar gegen die Verwendung von genetisch modifizierten Embryonen oder Keimzellen für eine nachfolgende Schwangerschaft aus.

Dem ACMG (2017) zufolge müssen vor einer legitimen klinischen Anwendung von genomverändernden Verfahren am Menschen die folgenden Bedenken ausgeräumt werden: Die Anwendungen dürfen selbst keine pathogenen Folgen nach sich ziehen und genauso wenig dürfen andere unvorhergesehene genetische Variationen oder epigenetische Spuren auftreten, die ein «abnormales» Funktionieren des Organismus bewirken.

In ihrer zweiten Stellungnahme von 2017 ist die Leopoldina der Ansicht, dass die Embryonenforschung auch in Deutschland erlaubt werden sollte, wenngleich es spezifische Bedenken gebe, die es zu adressieren gelte. Diese Bedenken führen den Autorinnen und Autoren zufolge aber nicht dazu, die Forschung an Embryonen grundsätzlich abzulehnen. Es wird aber auch keine Auflösung des grundlegenden Dissenses erwartet, weshalb ein «vernünftiger rechtspolitischer Kompromiss» als die beste Lösung gesehen wird; dieser Kompromiss lautet, «nur «verwaiste» Embryonen für die Forschung zuzulassen» (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017, S. 9). Die Verwendung von «überzähligen» Embryonen müsste dabei den folgenden Bedingungen entsprechen: Die Eltern müssten mit der Forschung einverstanden sein; die Forschung sollte nur auf medizinische Zwecke beschränkt werden «und auch nur in ganz frühen Entwicklungsphasen» erfolgen (vgl. die 14-Tage-Regel in Grossbritannien, Schweden und Frankreich; ebd., S. 11). Auch sollten etwa nach dem Vorbild der britischen «Human Fertilisation and Embryology Authority» (HFEA, dt. «Behörde für menschliche Befruchtung und Embryologie») gesetzlich definierte Kriterien geprüft werden, die die Lizenzierung von Forschungsvorhaben betreffen. Vor einer solchen Durchführung sollte eine zuständige Ethikkommission dem jeweiligen Vorhaben zugestimmt haben; menschliche Embryonen müssten auch vor willkürlicher Verwendung geschützt werden, das heisst, es müsste der Nachweis erbracht werden, dass die jeweiligen Forschungsvorhaben «hochrangigen Forschungszielen» unterworfen sind (ebd., S. 13).

Der Nuffield Council spricht sich in seinem ersten Bericht ausserdem für mehr Interdisziplinarität aus, das heisst, ihm zufolge sollte eine stärkere Korrespondenz zwischen wissenschaftlichem und ethischem Diskurs in die Wege geleitet werden. Die neuen genomverändernden Anwendungen würden also eine diskursive, kooperative und effektive Arbeitsweise der unterschiedlichen Forschungsgruppen verlangen. Dabei sollten auch hinreichende normative Strukturen implementiert werden, um einerseits Genome Editing am Menschen effektiv kontrollieren und andererseits öffentliches Vertrauen garantieren zu können (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 37). In seinem zweiten Bericht stellt der Nuffield Council darüber hinaus zwei Forschungsansätze vor, die von Forschungseinrichtungen weiterverfolgt werden sollten, wie oben bereits kurz erwähnt wurde (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 136): zum einen die Forschung zu Sicherheit und Effizienz von Genome Editing-Verfahren, um die Entwicklung von evidenzbasierten Standards in der klinischen Anwendung voranzutreiben, das heisst, um Standards für sichere und durchführbare klinische Anwendungen zu entwickeln; zum anderen eine sozialwissenschaftliche Forschung, die sich mit den Folgen für das Wohlbefinden von Personen befasst, welche einem Genome Editing unterzogen wurden (vgl. dazu ebd., S. 77). In Bezug auf die neuartige «epistemische Position» der individuellen Entscheidungsträger, das heisst jener Menschen mit Kinderwunsch, die in Zukunft auf die neuen genomverändernden Verfahren zurückgreifen könnten, ist ausserdem das Potenzial für neue Formen der Diskriminierung zu erforschen, die sich aufgrund der genetischen Variation ergeben können (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 144).

In Bezug auf Mikroorganismen und Bedenken zur Biosicherheit verweist das EASAC (2017) auf die «Global Young Academy» sowie auf die Wissenschaftsgemeinde insgesamt: Erstere sollte sich mit der Expansion der DIY-Biologie-Community auseinandersetzen, Letztere sollte weiterhin die politisch Verantwortlichen informieren sowie beraten und dabei auch das Biowaffenübereinkommen von 1972 berücksichtigen, das gegebenenfalls abgeändert werden muss.

10.5.3 Empfehlungen zur somatischen Gentherapie am Menschen

Die BBAW ist der Ansicht, dass die Anwendung von Genome Editing am Menschen zu somatisch-genetischen Therapie- und Präventionszwecken «ethisch begründbar sowie technisch angemessen sicher» sei (BBAW, 2015, S. 9). Es müsse aber der jeweilige technische Kontext und die klinische Anwendung beachtet werden, wie etwa die National Academies fordern, und auch Chancen und Risiken gelte es abzuwägen. Vor allem die unterschiedlichen Arten von Off-Target-Effekten müssten im Blick behalten werden. Die bestehenden Regelungen für somatische Gentherapie sollten dabei übernommen werden (NASEM, 2017, S. 110).

Auch die niederländische Ethikkommission empfiehlt, dass die Grundlagenforschung reguliert und gemäss bestimmten ethischen Kriterien fortgesetzt wird. Eines der Forschungsgebiete sei eben die somatische Gentherapie bzw. deren Anwendungen, die durch «sound scientific research» hinsichtlich ihrer Chancen und Risiken erforscht werden müssen, bevor damit zusammenhängende klinische Anwendungen zum Einsatz kommen (Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2016, S. 2). Die bestehenden Richtlinien zur Gentherapie, zu klinischen Versuchen und zur genetischen Modifikation seien aber zureichend ausgearbeitet, um eine zufriedenstellende somatisch-klinische Anwendung durchzuführen. Die ASHG spricht sich ausserdem dafür aus, dass die Grundlagenforschung durch öffentliche Gelder gefördert wird (ASHG, 2017).

Auch dem EASAC (2017) zufolge müssen die Risiken ungenauer Modifikationen noch viel besser verstanden werden. Gleichzeitig empfehlen die Autorinnen und Autoren, die potenziellen Chancen des Genome Editings am Menschen weiter zu untersuchen. Diese Anwendungen sollten stets unter strenger Kontrolle evaluiert werden, und zwar innerhalb der bestehenden (und weiterzuentwickelnden) regulatorischen Rahmenwerke für Gen- und Zelltherapie.

Der Nuffield Council ist genauso der Meinung, dass die Chancen und Risiken eines genomverändernden Verfahrens im Vorhinein zureichend beurteilt werden müssen. So ist etwa im Fall eines reproduktionsmedizinischen Eingriffs zuerst die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer genetischen Krankheit genau einzuschätzen (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 45 f.).

Infobox 36: Xenotransplantation im ethischen Diskurs

Der Nuffield Council weist darauf hin, dass in der Vergangenheit zwar bereits viele der ethischen Fragen in Bezug auf Xenotransplantation behandelt worden seien, durch den wissenschaftlichen Fortschritt jedoch erneuter Diskussionsbedarf bestehe (Nuffield Council on Bioethics, 2016; vgl. Nuffield Council on Bioethics, 1996). Das Potenzial der neuen Genome Editing-Verfahren werde als überaus hoch eingeschätzt: «Xenotransplantation researchers view genome editing as having <game changing> potential to accelerate research in this area» (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 43). Die technologischen Neuerungen könnten etwa dafür eingesetzt werden, das Auftreten von Zoonosen zu verringern, also Infektionskrankheiten, die von Tier zu Mensch und von Mensch zu Tier übertragen werden. Auch unerwünschte Immunreaktionen könnten vermieden werden (siehe Lang und Griessler in diesem Band, Kapitel 3).

Ein Aspekt verdient dabei aus ethischer Sicht besondere Beachtung, wie die Autorinnen und Autoren festhalten, weil dadurch bisherige Einschränkungen überwunden werden könnten: das Multiplexing, das heisst die mittels CRISPR/Cas eröffnete Möglichkeit, zur selben Zeit mehrere Editierungen in einem gegebenen Genom vorzunehmen. Dadurch könnten gross angelegte genetische Modifikationen durchgeführt werden, um synthetische Gene bzw. transgene Analoga oder auch komplexe synthetische Organismen oder organische Komponenten zu schaffen (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 114). Die technischen Neuerungen scheinen jedenfalls eine Revision der ethischen Debatte rund um Xenotransplantation notwendig zu machen, auch in Bezug auf eine angemessene Regulation (ebd., S. 118). Das EASAC spricht hierbei die Empfehlung aus, dass sich die politisch Verantwortlichen auf die neuen Anwendungsmöglichkeiten vorbereiten sollten: «this may require further discussion of the mechanism for approving medical products relating to cells and tissues, together with assessment of the implications of whether the edited donor is regarded as a GMO or not» (EASAC, 2017, S. 27b).

10.5.4 Empfehlungen in Bezug auf präventive und «verbessernde» gentechnische Eingriffe in der Humanmedizin

Die Leopoldina lehnt ein Enhancement des Menschen jenseits der therapeutischen Behandlung und Prävention ab, denn es gebe nicht nur immer noch gewaltige Wissenslücken und nicht abschätzbare Risiken, sondern es würden sich auf prinzipieller Ebene fundamentale ethische sowie soziale Fragen stellen und die gesellschaftliche Beantwortung derselben stehe noch weitgehend aus. Daher scheint ein kategorisches Verbot eines Genome Editings am Menschen bloss zu verbessernden Zwecken weiterhin gut begründet zu sein, wie die Leopoldina sagt (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017). Auch die National Academies lehnen vor dem Hintergrund des jetzigen Wissensstands die Verwendung von Genome Editing zu anderen Zwecken als zur Behandlung und Prävention ab. Es seien verlässliche Kontrollmechanismen zur Verhinderung von Enhancement-Eingriffen zu etablieren. Dennoch sollte eine öffentliche Diskussion über mögliche Vorteile und reale, antizipierte soziale Auswirkungen eines potenziellen Enhancement stattfinden (NASEM, 2017).

Die niederländische Ethikkommission empfiehlt in ähnlicher Weise, dass im Falle von präventiven Anwendungen der somatischen Gentherapie die ethischen Aspekte diskutiert und gegebenenfalls adäquate Regelungen erarbeitet werden sollten. Der Blick sei dabei auf den einzelnen Behandlungsmöglichkeiten zu richten und nicht auf die Technologie des Genome Editings insgesamt. Auch mögliche alternative Interventionen sollten beachtet werden. Solche präventiven Eingriffe seien ausserdem immer in einer breiteren Debatte rund um die Verbesserung des Menschen zu verorten. Sollten genetische Eingriffe, die weder therapeutisch noch präventiv, sondern «verbessernd» wirken (««improve» human beings», Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2016, S. 3), unter bestimmten Umständen erlaubt werden, müssten sie jedenfalls hinreichend reguliert werden, um die Sicherheit der Beteiligten zu garantieren. Vor der Anwendung der neuen gentechnischen Verfahren auf Keimbahnzellen braucht es darüber hinaus noch viel mehr Forschung und auch öffentliche Debatten, damit sichergestellt werden kann, dass wesentliche ethische Werte bewahrt und negative Nebeneffekte verhindert werden.

In Bezug auf die Bestimmung dessen, was genau unter Enhancement zu verstehen sei, empfiehlt der Nuffield Council, die Bestimmung des «normalen Funktionierens» eines gesunden Menschen weiter auszuarbeiten. Nur so könne erkannt werden, welche Massnahmen über dieses Normalsein hinausführen bzw. welche Eingriffe als Enhancement einzustufen sind (vgl. zum Begriff der Norm den Abschnitt 10.3.6, Seite 326, oder Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 51).

10.5.5 Empfehlungen zu vererbbaaren genetischen Eingriffen am Menschen

Der BBAW zufolge sei die Keimbahntherapie im Gegensatz zur somatischen Gentherapie «derzeit auf keinen Fall reif [...] und deren Anwendung steht auch prinzipiell zur Diskussion» (BBAW, 2015, S. 9). Deshalb fordern die Autorinnen und Autoren ein Moratorium für genchirurgische Experimente an der menschlichen Keimbahn, um offene Fragen klären und Empfehlungen ausarbeiten zu können, wie etwa auch die EGE (2016, S. 2); siehe zur Forderung eines Moratoriums den betreffenden Abschnitt weiter unten. Die als «wenig klar bzw. wenig konsistent» beschriebene Gesetzeslage (BBAW, 2015, S. 17) und die unzureichende gesetzgeberische Begründung für das Verbot von Keimbahneingriffen ziehe ausserdem die Notwendigkeit einer «tiefer greifenden Abwägung der Gründe» nach sich, «die für oder gegen die Zulässigkeit einer Keimbahntherapie sprechen» (ebd., S. 18).

In ihrer zweiten Stellungnahme weist die Leopoldina darauf hin, dass vor einer etwaigen Keimbahntherapie die möglichen Folgen so genau wie möglich analysiert werden müssen. Es sei ausserdem sicherzustellen, dass im Vergleich zur jeweiligen Erbkrankheit ein vertretbar niedriges Risiko besteht. Dafür werden empirische Grundlagen benötigt, welche ihrerseits nur durch die entsprechende Forschung zu haben sind (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017).

Den National Academies zufolge müssen in Bezug auf Keimbahneingriffe neben den jeweiligen kulturellen Normen auch das physische und psychische Wohlbefinden der betroffenen Kinder, die Autonomie der Eltern sowie die Leistungsfähigkeit von Regulationssystemen, unangemessene oder missbräuchliche Anwendungen zu verhindern, beachtet werden. Wenn noch mehr Forschung – auch zu weniger dringlichen und erforschten Fällen – und weitere Risikoabschätzung unter strenger Aufsicht betrieben werden, so die National Academies, könnten Keimbahneingriffe in Zukunft zugelassen werden. Dabei müsste den Probandinnen und Probanden sowie ihren Nachkommen jedenfalls ein hinreichender Schutz zuteilwerden. Für den Fall der Zulassung sollten vererbbaare gentechnische Eingriffe jedenfalls nur mit grösster Vorsicht durchgeführt werden, das heisst nur unter den folgenden Bedingungen:

- wenn keine vertretbaren Alternativen vorhanden sind,
- wenn damit schwere Krankheiten oder Behinderungen verhindert werden können,
- wenn keine negativen Folgen auftreten,
- wenn nur einzelne Gene gezielt behandelt werden,
- wenn ausreichend Daten zu möglichen Chancen und Risiken vorhanden sind,
- wenn dadurch der Zustand normaler Gesundheit hergestellt werden kann,
- wenn eine langfristige Planung vorliegt,

- wenn es eine andauernde Untersuchung/Kontrolle gibt,
- wenn maximale Transparenz bewahrt wird und
- wenn es Mechanismen zur Verhinderung von Enhancement gibt.

Wenn diese Bedingungen nicht erfüllt werden, sollten vererbare Eingriffe auch nicht zugelassen werden (NASEM, 2017, S. 134 f.). Das EASAC vertritt die Ansicht, dass keine weiteren Schritte unternommen werden sollten, bis die relevanten ethischen, sicherheits- und effizienzbezogenen Aspekte geklärt wurden und ein breiter gesellschaftlicher Konsens besteht (EASAC, 2017).

Der ASHG (2017) zufolge müssen in Bezug auf mögliche zukünftige Keimbahninterventionen die folgenden Voraussetzungen erfüllt sein:

- Es muss eine zwingende medizinische Begründung vorliegen.
- Es muss der Nachweis evidenzbasierter Forschung gebracht werden, der die klinische Anwendung absichern kann.
- Es braucht eine stichhaltige ethische Rechtfertigung – etwa in Bezug auf schädliche Folgen oder den Schutz vor unzureichend kontrollierten Anwendungen –, entlang dem «Four-principles-approach» nach Beauchamp und Childress (2013).
- Es muss eine transparente öffentliche Debatte geführt werden.

Der Nuffield Council (2018) nennt hinsichtlich «kategorischer Grenzen» für klinische Anwendungen die folgenden Kriterien: sie dürfen nicht rücksichtslos sein («not biologically reckless», ebd., S. 97), sie müssen dem Wohlbefinden der zu behandelnden Person zugute kommen und sie dürfen keine sozialen Spaltungen nach sich ziehen (ebd., S. 137), ausserdem sollten sie erst nach einer zureichenden öffentlichen Debatte durchgeführt werden (ebd., S. 97, 135, 143). Darüber hinaus werden auch konkretere Empfehlungen für die Regulation von vererbaren genetischen Eingriffen am Menschen gegeben:

- Eine solche klinische Anwendung darf solange nicht erlaubt werden, bis die Risiken möglicher unerwünschter Resultate genügend erforscht worden sind. Das erfordere Arrangements, mittels derer die Folgen überwacht werden können, sowie legitime und effektive Mechanismen, die gegen unerwünschte Folgen wirken. Das schliesse auch eine klare Richtlinie ein, ein Moratorium ausrufen zu können, sowie eine Auslaufklausel («sunset provision», ebd., S. 137).
- Ausserdem müssen solche Eingriffe systematisch lizenziert und reguliert werden, und zwar erst dann, wenn durch eine nationale Behörde (in Grossbritannien etwa die HFEA) nachteilige Effekte des Verfahrens zureichend geprüft worden sind (ebd., S. 139).
- Auch wenn vererbare genetische Eingriffe erlaubt werden, sollten sie nur auf Case-by-case-Basis durchgeführt werden (ebd., S. 140).
- Schliesslich dürfen solche Eingriffe nur innerhalb des Kontextes einer sorgfältig überwachten Studie einschliesslich umfassender Follow-up-Arrangements erfolgen (ebd., S. 140).

10.5.6 Empfehlungen zur Rechtslage und regulatorische Massnahmen

Der Hinxton Group zufolge obliege es den einzelnen Gesellschaften, über den Einsatz der spezifischen Genome Editing-Anwendungen im Rahmen einer hinreichend regulierten klinischen Forschung zu urteilen. Diese Empfehlung stimmt auch mit der Betonung der kulturellen Kontexte überein (siehe Abschnitt 10.3.2, S. 321). Ausserdem müssen sich Institutionen, die Forschungsvorhaben vor der Durchführung prüfen sollen, gegebenenfalls erneut mit den bestehenden Regularien auseinandersetzen, um sich darüber klar zu werden, ob bestimmte Anwendungen des Genome Editings möglich sind beziehungsweise sein sollen oder nicht. Für den Fall, dass Gesetzesänderungen notwendig sind, sollte früh genug Sorge getragen werden, so die Hinxton Group (2015).

Die EGE (2016) richtet einen Appell an die Europäische Kommission, in welchem eine anhaltende intensive Reflexion der unmittelbar miteinander verbundenen ethischen, wissenschaftlichen und regulatorischen Aspekte gefordert wird.

Ähnlich fordert die schweizerische Ethikkommission eine Antwort auf die zersplitterte und inkohärente Rechtslage. So sei etwa die Gewinnung von und die Forschung an embryonalen Stammzellen erlaubt, «grundsätzlich nicht hingegen solche an Embryonen *in vitro*, obwohl in beiden Fällen Embryonen vernichtet werden», und dies, weil die Forschung an Embryonen *in vitro* einer anderen Regelung unterliege (NEK, 2016, S. 3b). Deshalb befürworten die Autorinnen und Autoren, «die geltenden rechtlichen Grundlagen zu überprüfen und ein kohärentes und umfassendes Gesetz über den Umgang mit menschlichen Embryonen zu erwägen» (ebd.). Auch die Autorinnen und Autoren der Leopoldina sprechen sich in diesem Sinne für eine «eng begrenzte Weiterentwicklung des geltenden Rechts» aus (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017, S. 13).

Die National Academies empfehlen, dass die hiesigen Bundesämter nicht nur die spezifische Forschung zu Genome Editing finanzieren sollten, sondern auch damit verwandte Forschungsinitiativen sowie Strategien, die sich auf die folgenden Massnahmen beziehen: Bereiche identifizieren, die eine öffentliche Partizipation benötigen, Inhalte effizient kommunizieren und die öffentliche Beteiligung in bereits bestehenden Netzwerken fördern. Ausserdem sollte dazu beigetragen werden, dass die soziopolitischen, ethischen und legalen Aspekte der therapeutischen bzw. präventiven Eingriffe und des Enhancement besser verstanden werden und dass die Ergebnisse der öffentlichen Beteiligung in die Festlegung von Regelungen einfließen (NASEM, 2017, S. 193 f.).

Dem EASAC zufolge sollten die geforderten sektorspezifischen Regulierungsmassnahmen evidenzbasiert abgesichert werden. Dabei seien Chancen genauso wie hypothetische Risiken mit einzubeziehen und die Regelwerke sollten proportional sowie flexibel ausgestaltet sein. Ausserdem geben die Mitglieder des EASAC einige generelle Empfehlungen für Querschnittsthemen, etwa in Bezug auf soziale und auch globale Gerechtigkeit. So besteht beispielsweise das Risiko zunehmender Ungleichheit und Spannung in der Gesellschaft, was den Zugang zu Gesundheitsleistungen betrifft. Die Wissenschaftsgemeinde sollte daher gemeinsam mit anderen Akteuren an den Determinanten arbeiten, die die gesellschaftliche Kluft verringern, und zwar durch «active knowledge transfer, collaboration between researchers worldwide, open

access to tools and education, and education efforts» (EASAC, 2017, S. 3b). Ausserdem sollten politische Entscheidungsträgerinnen und Entscheidungsträger die Effekte anerkennen, die EU-Regulierungen in Ländern ausserhalb der EU zeitigen. In diesem Zusammenhang werden etwa die Schwierigkeiten im Zuge der GMO-Regulierungen in Entwicklungsländern für die dort Betroffenen genannt.

Auch der ASHG (2017) zufolge sind nationale und internationale Regelungen zu erarbeiten, welche die Embryonenforschung sowie mögliche Keimbahninterventionen regulieren. Die Forschung erfolge im öffentlichen Interesse, daher sollte sie auch von der Öffentlichkeit reguliert werden können, z. B. mittels Aufsichtsstrukturen und Transparenz durch das Teilen der wissenschaftlichen Ergebnisse, durch Peer-Review-Verfahren bei Publikationen und durch eine optimierte Verteilung von Forschungsressourcen.

In diesem Zusammenhang überlegt der Deutsche Ethikrat in seiner Ad-hoc-Stellungnahme, dass der notwendige breite Diskurs durch eine grosse internationale Konferenz zum Thema angeregt werden könnte. Es wird auch die Festlegung von global verbindlichen Sicherheitsstandards bis hin zu Resolutionen oder völkerrechtlichen Konventionen diskutiert. Auch wenn dieser Prozess mühsam und schwerfällig zu werden verspreche, sei das kein Vorwand, solche Initiativen gar nicht erst zu ergreifen. Dem Deutschen Bundestag und der Bundesregierung wird daher eindringlich empfohlen, alsbald die Initiative zu ergreifen und «das Thema möglicher Keimbahninterventionen beim Menschen auch und vor allem auf der Ebene der Vereinten Nationen zu platzieren» und sich dort für die vom Ethikrat skizzierten Massnahmen einzusetzen (Deutscher Ethikrat DER, 2017b, S. 5b).

Der Nuffield Council empfiehlt, keine Veränderung der Rechtslage vorzunehmen, bevor geklärt ist, ob dadurch die beiden vorgeschlagenen ethischen Prinzipien (Wohlergehen einerseits und soziale Gerechtigkeit bzw. Solidarität andererseits) verletzt werden oder nicht. Das schliesse jedoch nicht aus, dass vererbare Eingriffe durch Genome Editing einmal erlaubt werden könnten. Darauf sollte sich die britische Regierung vorbereiten, das heisst die Gesundheitsministerin bzw. der Gesundheitsminister «[...] should give consideration to bringing within the scope of licensing any heritable genome editing interventions that currently fall outside that scope» (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 138). An die nationalen Regierungen wird ausserdem die Forderung gestellt, eine internationale Deklaration zu erarbeiten, «affirming that people whose genomes have been edited should be entitled to the full enjoyment of human rights» (ebd., S. 145). In Bezug auf vererbare genetische Eingriffe am Menschen sollten auch die geistigen Eigentumsrechte berücksichtigt werden, um Sicherheit, Effektivität und ethische Validität garantieren zu können (ebd., S. 147). Schliesslich wird dazu aufgefordert, mit international tätigen Menschenrechtsorganisationen zusammenzuarbeiten, um internationalen Dialog und Governance zu befördern (ebd., S. 150).

Infobox 37: Tierwohl als Aspekt der ethischen Debatte

Tierethische Aspekte finden sich in den ausgewählten Stellungnahmen selten. So zählt die Leopoldina zu den Vorteilen des CRISPR/Cas9-Verfahrens, dass bei höheren Tieren die Ausschaltung und Veränderung von Genen dadurch deutlich schneller und effizienter geschehen könne und nicht mehr eine «sehr grosse Zahl von Versuchstieren» nötig wäre (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017, S. 7a). Ähnlich und ebenfalls primär unter dem Gesichtspunkt der Kosteneffizienz betont der Nuffield Council, dass in Tieren erwünschte Veränderungen vermittelt Genome Editing direkt hervorgebracht werden können und es nicht mehr nötig ist, mehrere Generationen (z. B. von Mäusen) zu züchten (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 13). Die mangelnde Berücksichtigung des Aspektes des Tierwohls wird dabei fast apologetisch mit der fehlenden Response auf den *Call for Evidence* des Nuffield Council erklärt (ebd., S. 28, Fn. 101). Zusammenfassend besteht Uneinigkeit darüber, ob CRISPR/Cas9 durch die Zielgenauigkeit des Verfahrens in einer Reduzierung der Anzahl der Versuchstiere resultiert, denn durch die geringen Kosten des Verfahrens könnten auch mehr Tierexperimente durchgeführt werden (ebd., S. 37); siehe zu diesem Punkt auch Infobox 9 auf Seite 111 im vorliegenden Bericht.

Es werden auch noch andere Aspekte diskutiert, die aus tierethischer Perspektive relevant sind. Als «faszinierende» («intriguing») Aussicht wird etwa die Entwicklung von sogenannten «personal mutant animals» erwähnt (ebd., S. 36). Diese für bestimmte Personen modifizierten Tiere sollen dazu dienen, eine Krankheitsvariante zu modellieren und so eine individuelle Behandlung beim Menschen zu ermöglichen. Diese Handlungsoption mag für das Verhältnis von Medizin und Forschung ein neues Feld eröffnen, da eine direkte Verbindung zwischen spezifischen Patienten und Patientinnen und den Tiermodellen im Labor besteht. Dem Nuffield Council zufolge ergeben sich daraus jedenfalls neue Aussichten aus psychologischer Perspektive (durch die andersartige, intimere Mensch-Tier-Beziehung), aber auch in Bezug auf Privatheits- und Gerechtigkeitsfragen, etwa wenn es darum geht, wer ein solches personalisiertes Tiermodell haben und unter welchen Bedingungen dies stattfinden soll (ebd., S. 38).

Tierethische Fragen werden hier aber nicht ausdrücklich gestellt und auch an anderer Stelle nur nebenbei aufgeworfen. So diskutieren die Autorinnen und Autoren Anwendungen des Genome Editings, die sich direkt auf die Gesundheit und das Wohlergehen von Tieren auswirken, vor allem in Bezug auf den zu erwartenden kommerziellen Nutzen (ebd., S. 64). In der intensiven Viehzucht spielt die Anpassung der Tiere an Umweltbedingungen eine wichtige Rolle. Werden Zuchttiere in der Landwirtschaft etwa auf sehr engem Raum gehalten, so besteht eine grössere Gefahr, dass sich infektiöse Krankheiten schnell ausbreiten. Diese Gefahr wird durch Massnahmen wie die Züchtung hornloser Rinder, die dann auf noch engerem Raum gehalten werden können, verstärkt. Deshalb, so die Autorinnen und Autoren, wird aktiv an Krankheitsresistenzen geforscht, damit der Einsatz von prophylaktischen Antimikrobiotika reduziert werden kann und die Resistenz gegenüber denselben folglich verringert wird. Der Nuffield Council geht hier nur auf die kommerzielle Perspektive ein und dies nur in deskriptiver Weise. Später wird aber zumindest darauf hingewiesen, dass aufgrund der damit zusammenhängenden tierethischen Bedenken eine verantwortungsvolle öffentliche Debatte geführt werden sollte (ebd., S. 117). Ausserdem wird in der zweiten Stellungnahme von 2018 erwähnt, dass an einem eigenen Bericht zu Genome Editing in Verbindung mit Nutztieren in der Landwirtschaft gearbeitet wird (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 1, Fn. 2). Das EASAC bemerkt in diesem Zusammenhang für den europäischen Kulturraum lediglich, dass die Forschung an Tieren bereits strengen Auflagen unterliege und dass anerkannt werden solle, welche Möglichkeiten die neuen Genome Editing-Verfahren sowohl für die Verbesserung der Gesundheit und des Wohlergehens von Tieren als auch für landwirtschaftliche Belange mit sich brächten (EASAC, 2017, S. 27b).

10.5.7 Empfehlungen in Richtung einer breiten öffentlichen Debatte

Die in Verbindung mit dem Genome Editing am Menschen weiterhin bestehenden ethischen Dilemmata bieten für viele den Anlass, die notwendige differenzierte Abwägung durch einen breiten gesellschaftlichen Diskurs zu fördern. So empfiehlt die schweizerische Ethikkommission eine intensive, kritische, offene und transparente gesellschaftliche Debatte, die auf möglichst grundlegender Ebene geführt werden sollte und die Rechtfertigung sowie die Reichweite des geltenden Verbots von Keimbahneingriffen thematisieren sollte. Die Hinxton Group empfiehlt in Bezug auf Governance und öffentliches Engagement ebenso einen inklusiven, deliberativen Diskurs. Ausserdem ergeht an Herausgeberinnen und Herausgeber wissenschaftlicher Journale die Forderung, für hohe Standards ihrer Publikationen zu sorgen (beispielsweise könnten von den Beitragenden hinsichtlich hiesiger Gesetze und Regularien aufklärende Stellungnahmen gefordert werden und gegebenenfalls auch durch Ethikkommissionen verfasste Prüfberichte). Das EASAC fordert in diesem Zusammenhang, dass Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler ihre Zielvorgaben klar und deutlich artikulieren. Darüber hinaus seien soziologische und andere geisteswissenschaftliche Forschungen notwendig, um das öffentliche Engagement zu verbessern. Politische Entscheidungsträgerinnen und Entscheidungsträger werden dazu aufgefordert, umsichtig zu agieren, wenn sie die Wissenschaft regulieren, das heisst, Regularien seien flexibel zu halten und der potenzielle Fortschritt in der Grundlagenforschung sollte nicht aufgrund von moralischen Bedenken, die aus einem anderen Bereich herkommen, etwa aus der Reproduktionsmedizin, beschränkt werden. Die Einschränkung von wissenschaftlichem Fortschritt bedürfe also der begründeten und nachweisbaren Gefahr von Schaden für Menschen oder soziale Institutionen.

Auch die EGE fordert einen sorgfältigen Diskurs in Bezug auf Akzeptabilität und Wünschbarkeit der genomverändernden Technologien in der Humanmedizin, und zwar dezidiert als inklusive Debatte, die auf die Zivilgesellschaft ausgeweitet wird. Die EGE spricht sich gegen eine verkürzte Debatte aus und fordert, auch andere normative Prinzipien mit einzubeziehen, etwa Menschenwürde, Gerechtigkeit, Gleichheit, Proportionalität und Autonomie. Diese seien «clearly at stake and should be part of this necessary reflection towards the international governance of gene editing» (EGE, 2016, S. 2).

Eine breite internationale Debatte wird auch von der niederländischen Ethikkommission als wesentlich erachtet. Eine solche könnte dafür dienen, die kontroversen Themen möglichst breit zu diskutieren, das heisst, Risiken, Vorteile und Bedingungen der genetischen Eingriffe im Licht der zunehmenden wissenschaftlichen Erkenntnis zu untersuchen und auch vorbildliche Praktiken bzw. weiter gehende Regulierungen zu entwickeln: «Only after these steps have been successfully completed can the law be amended to permit genetic modification in the germline under specific circumstances and subject to specific conditions» (Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2016, S. 3). Die öffentliche Debatte sollte dabei nicht auf ein einfaches Ja oder Nein fokussiert sein, sondern vielmehr von der Frage geleitet werden, «how we can use genome editing in the future in a manner that safeguards critical moral values (e.g. equality, respect for diversity, alleviation of suffering) and limits the negative side effects as much as possible» (ebd., S. 5).

Die National Academies fordern von den politisch Verantwortlichen, Transparenz, Legitimität und Gestaltung des öffentlichen Diskurses zu fördern. Die Öffentlichkeit sollte in die Debatte einbezogen werden, damit diese transparent und inklusiv gestaltet werden kann (NASEM, 2017, S. 9, 110). Vor allem die Diskussion rund um Keimbahneingriffe mache eine breite Beteiligung der Öffentlichkeit unabdingbar. Das heisst, vor einer klinischen Anwendung sollte eine extensive und inklusive öffentliche Partizipation stattgefunden haben. Um die Vielfalt an informierten Sichtweisen am besten berücksichtigen zu können, komme es auf höchste Transparenz in den Debatten sowie grösstmöglichen Respekt vor der Privatsphäre der Beteiligten an und die Durchführung müsste von einer fortdauernden Kontrolle mit öffentlicher Beteiligung bzw. zureichender Information begleitet werden. Auch bei der Festlegung von Regelungen zu Genome Editing sollte die Öffentlichkeit miteinbezogen werden. Schliesslich empfehlen die National Academies, dass Informationsdefizite ausgeglichen und Sorgen bzw. Unsicherheiten geklärt werden (ebd., S. 177–179).

Auch die ASHG fordert eine transparente öffentliche Debatte, die besonders Stakeholder-Input berücksichtigt. Dabei könnten Instrumente eingesetzt werden wie: «deliberative democracy, citizen juries, and community-based participatory research [...] to incorporate citizen values or patient perspectives into technology assessment and ensuing guidance» (ASHG, 2017, S. 174a). Als Stakeholder werden sowohl medizinische und wissenschaftliche Communities genannt als auch Einzelpersonen und Familien, die Erfahrungen mit genetisch bedingten Krankheiten gemacht haben, sowie die allgemeine Öffentlichkeit (ebd.). Eine öffentliche Debatte zur Grundlagenforschung selbst wird jedoch nicht gefordert (ebd., S. 173ab). Demgegenüber fordert etwa die Leopoldina im Lichte der neuen Möglichkeiten eine «erneute differenzierte Debatte über die Forschung an frühen menschlichen Embryonen, die andernfalls verworfen würden» (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017, S. 13).

Der Nuffield Council spricht sich ebenfalls für eine breite, inklusive gesellschaftliche Debatte in Bezug auf die Wünschbarkeit der neuen Technologie bzw. von vererbaren genetischen Eingriffen in der Humanmedizin aus. Es sei auch ein Verständnis für das öffentliche Interesse zu entwickeln, das heisst, es müssen insbesondere auch jene Menschen in die Debatte mit einbezogen werden, die möglicherweise in eine Position versetzt werden, die durch Ungleichheit oder erhöhte Vulnerabilität gekennzeichnet ist. In ihrem ersten Bericht empfehlen die Autorinnen und Autoren daher, dass die Öffentlichkeit mit dem wissenschaftlichen Fortschritt vertraut gemacht werden sollte. Dienlich wäre in diesem Zusammenhang auch, wenn wissenschaftliches Wissen als öffentliches Gut zugänglich gemacht würde (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 12). Es sei auch die Diskursvielfalt zu wahren bzw. zu etablieren und für Transparenz in der Forschung und der Debatte zu sorgen, auch im Blick auf die ethische Rechtfertigung der Forschung. Die Beteiligung der Öffentlichkeit am Diskurs müsse auch deswegen gefördert werden, weil in zweierlei Hinsicht öffentliches Interesse an Genome Editing besteht: zum einen in Bezug auf das «Sozialinvestment» in Forschung und Innovation, zum anderen aufgrund des möglichen Einflusses auf das Wohlbefinden der Einzelnen und das moralische Gefüge der Gesellschaft. Die geforderte Debatte gilt jedenfalls als notwendige Voraussetzung für Entscheidungen hinsichtlich der neuen Anwendungsmöglichkeiten (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 87, 135). Zu diesem Zweck sollte auch eine eigene Institution oder Kommission gegründet werden, um die Debatte zu fördern (ebd., S. 143).

10.5.8 Die Forderung eines Moratoriums

Auffallend bei vielen Stellungnahmen ist die geäußerte Forderung nach einem Moratorium, wobei eine genauere Analyse zeigt, dass es viele unterschiedliche Formen von Moratoriumsforderungen gibt. Da diese im regulatorischen Diskurs eine besondere Stellung einnehmen, erscheint ihre genauere Analyse lohnenswert.

Die BBAW befürwortet prinzipiell die Erforschung der neuen Methoden für den medizinischen Bereich, spricht sich aber gegen chirurgische Experimente an der menschlichen Keimbahn aus, die mit diesen Methoden ebenfalls möglich werden könnten:

«Die IAG¹⁶⁰ unterstützt [...] die bereits in Wissenschaft und Öffentlichkeit viel diskutierte Forderung nach einem Moratorium für Keimbahn-Experimente. Die Zeit des Moratoriums soll genutzt werden, um experimentelle, ethische und rechtliche Fragen der Keimbahntherapie offen, transparent und kritisch zu diskutieren, um die Chancen und Risiken der Technologien für Mensch und Natur klarer zu definieren und Empfehlungen für zukünftige Regelungen zu erarbeiten» (BBAW, 2015, S. 7).

Die vorliegende Analyse hat deshalb zum Ziel, «einen solchen Diskurs zu fördern» (ebd.; vgl. auch ebd., S. 9). Es wird also explizit gesagt, worauf sich das Moratorium bezieht und warum es helfen soll.

Gemeinsam mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), der acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften und der Union der deutschen Akademien der Wissenschaften unterstützt die Leopoldina «ausdrücklich ein freiwilliges internationales Moratorium für sämtliche Formen der künstlichen Keimbahnintervention beim Menschen, bei der Veränderungen des Genoms an Nachkommen weitergegeben werden können» (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, 2017, S. 13). Wenn also ausgeschlossen werden kann, dass sich ein Embryo weiterentwickelt, dann ist auch ausgeschlossen, dass die Veränderung weitergegeben wird. Daher scheint die Formulierung enger zu sein als im Falle der BBAW. Weiter heisst es:

«Das Moratorium sollte genutzt werden, um offene Fragen transparent und kritisch zu diskutieren, den Nutzen und potentielle Risiken der Methoden beurteilen zu können und um Empfehlungen für zukünftige Regelungen zu erarbeiten. Das Moratorium sollte auch der Notwendigkeit einer Vereinheitlichung der Definitionen der Begriffe «Embryo» und «Keimbahn» Rechnung tragen [...]. Es sollte aber nicht dazu beitragen, die methodische Fortentwicklung und damit die aussichtsreichen neuen Einsatzmöglichkeiten des *genome editing* für die Forschung und Anwendung generell einzuschränken» (ebd.; vgl. auch S. 4, 11 und 12).

¹⁶⁰ «Die IAG *Gentechnologiebericht* ist ein Monitoring-Projekt der BBAW, das sich mit den aktuellen Entwicklungen der Gentechnologie in Deutschland beschäftigt» (BBAW, 2015, S. 7, Fn. 1).

Auch der EGE zufolge befindet sich die Keimbahnveränderung mittels Genome Editing immer noch in den Anfängen. Die Frage, ob sie für Anwendungen am Menschen präzise genug werden könne, ist daher noch offen. Deshalb fordert auch die EGE ein Moratorium auf genomverändernde Verfahren betreffend «human embryos or gametes which would result in the modification of the human genome» (EGE, 2016, S. 2). Ausserdem sollte die Unterscheidung zwischen Grundlagenforschung und einer Forschung, die klinische Anwendungen einbezieht, berücksichtigt werden. Letztere sollte ebenfalls einem Moratorium unterstellt werden (ebd.). Für manche Mitglieder der EGE, die mit dem dritten Artikel der EU-Menschenrechtscharta argumentieren (Recht auf Unversehrtheit¹⁶¹), ergibt sich eine noch umfassendere Einschränkung in Bezug auf vererbare genetische Eingriffe zu reproduktionsmedizinischen Zwecken. Aufgrund der schon mehrmals erwähnten schwierigen Grenzziehung zwischen Grundlagen- und angewandter Forschung wird von manchen Mitgliedern ausserdem ein Moratorium gefordert, das eine Grundlagenforschung verbietet, die Keimbahnveränderungen involviert – zumindest bis das entsprechende regulatorische Rahmenwerk an die neuen technologischen Möglichkeiten angepasst worden ist (vgl. ebd.). Das EASAC greift diese Forderung sowie jene der Leopoldina in ihrer eigenen Stellungnahme auf (EASAC, 2017, S. 23b).

Uneins, ob ein Moratorium hinsichtlich Keimbahneingriffen zum gegenwärtigen Zeitpunkt angebracht ist, um Risiken und offene Fragen zu klären, ist man sich auch in der schweizerischen Ethikkommission:

«Ein Teil der Kommission spricht sich für das unbedingte Festhalten am Verbot der Eingriffe in die menschliche Keimbahn aus. Ein anderer Teil der Kommission anerkennt die Notwendigkeit eines Moratoriums von Keimbahneingriffen zum gegenwärtigen Zeitpunkt, um insbesondere medizinische Risiken und ethische Fragen weiter zu klären und über den verantwortbaren Einsatz des gene editing an Embryonen nachzudenken. Schliesslich will ein weiterer Teil der Kommission die Grundlagenforschung an der embryonalen Keimbahn von einem Moratorium ausnehmen und diese zulassen» (NEK, 2016, S. 4).

Auch der niederländischen Wissenschaftsakademie zufolge braucht es vor der Anwendung des Genome Editings auf Keimbahnzellen, um Nachkommen zu zeugen, mehr Forschung und öffentliche Debatten. Das soll sicherstellen, dass wesentliche ethische Werte bewahrt und negative Nebeneffekte verhindert werden. Die öffentliche Debatte soll dazu dienen, die kontroversen Themen möglichst breit zu diskutieren, das heisst, Risiken, Vorteile und Bedingungen der genetischen Eingriffe im Lichte der zunehmenden wissenschaftlichen Erkenntnisse zu untersuchen und auch vorbildliche Praktiken bzw. weiter gehende Regulierungen zu entwickeln. So kann die folgende Passage als implizites, sachlich befristetes Moratorium gelesen werden:

¹⁶¹ «Art. 3 Recht auf Unversehrtheit:

(1) Jede Person hat das Recht auf körperliche und geistige Unversehrtheit.

(2) Im Rahmen der Medizin und der Biologie muss insbesondere Folgendes beachtet werden:

die freie Einwilligung der betroffenen Person nach vorheriger Aufklärung entsprechend den gesetzlich festgelegten Modalitäten,

das Verbot eugenischer Praktiken, insbesondere derjenigen, welche die Selektion von Personen zum Ziel haben,

das Verbot, den menschlichen Körper und Teile davon als solche zur Erzielung von Gewinnen zu nutzen,

das Verbot des reproduktiven Klonens von Menschen.»

«Only after these steps have been successfully completed can the law be amended to permit genetic modification in the germline under specific circumstances and subject to specific conditions» (Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2016, S. 3). Präventive genomverändernde Eingriffe, die entweder auf das Wohlergehen der zukünftigen Person oder auf die reproduktive Autonomie der Menschen mit Kinderwunsch zielen, sind ausserdem stets in einer breiteren Debatte rund um die Verbesserung des Menschen zu verorten. Sollten genetische Eingriffe, die weder therapeutisch noch präventiv, sondern eben verbessernd wirken (««improve» human beings»; ebd., S. 3), unter bestimmten Umständen erlaubt werden, müssen sie den Autorinnen und Autoren zufolge jedenfalls hinreichend reguliert werden, um die Sicherheit der Beteiligten zu garantieren. Auch für diese zu klärenden Fragen mag ein Moratorium dienen.

An der Position der ASHG ist interessant, dass Moratorien zu den *restriktiven* Ansätzen gezählt werden und nicht zu den mittleren:

«Across jurisdictions, the regulation of human embryo and/or germline manipulation could be categorized as restrictive, intermediate, and permissive. Under the restrictive approach, wide-ranging prohibitions (or moratoria) to activities carried out in a human embryo or germ cell are adopted. In contrast, the intermediate and permissive approaches allow some degree of research and clinical activities to be carried out, although with limitations and oversight in place for research activities linked to reproductive purposes. It is important to note that restrictive policies and limited availability or use of basic research funding do not necessarily prevent certain research or the development of new technologies from taking place» (ASHG, 2017, S. 169 f.).

Der Deutsche Ethikrat wiederum zeichnet nach, welche Autorinnen und Autoren bzw. Institutionen das Thema Moratorium diskutiert haben, er bezieht selbst aber noch keine klare Stellung dazu. Dem Ethikrat nach hätten die National Academies in ihrem Bericht von 2015 kein Moratorium verkündet, «sondern lediglich auf die noch verbleibenden erheblichen Risiken und die regulatorischen Uneindeutigkeiten bis hin zur Ebene internationalen Rechts verwiesen, die einer klinischen Keimbahnintervention im Wege stünden» (Deutscher Ethikrat DER, 2017b, S. 3a). Dies könnte aber auch anders gedeutet werden, wenn zwischen *impliziten* und *expliziten* Moratorien unterschieden wird (NASEM, 2015).

Der Nuffield Council erwähnt in seinem ersten Bericht die skeptische Haltung gegenüber unkontrollierten forschungsbezogenen Anwendungen des Genome Editings, die etwa von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern durchgeführt werden «who may not be socialised into the notional global community of responsible researchers» (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 39). In der Folge wird auch auf die Forderung nach einem internationalen Moratorium hingewiesen:

«This scepticism has been a constant presence in discussions about the conduct and inclusiveness of various high level meetings organised by leading members of the scientific community, and about the need that some claim for an international moratorium to reinforce the weakened distinction between research and application, to provide a circumvallated space for free scientific inquiry. Among certain leading researchers, fa-

vourable parallels have been drawn to the Asilomar conference of 1975, which has become emblematic in the debate about regulation. The calls for a «second Asilomar», however, have drawn criticism [...]» (ebd.).

Kritisch an einem «zweiten Asilomar» wird gesehen, dass die heutigen technologischen Möglichkeiten mit den damaligen kaum vergleichbar seien und dass die Konferenz auf eine eng gefasste wissenschaftliche Gemeinschaft begrenzt war. In seinem zweiten Bericht kommt der Nuffield Council dann zu dem Schluss, dass vererbare genetische Eingriffe am Menschen nur unter bestimmten Bedingungen erlaubt werden sollten; Bedingungen, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht erfüllt sind. Dazu gehört die Möglichkeit, als regulatorische Massnahmen sowohl ein Moratorium als auch eine «sunset provision» ausrufen zu können, «requiring review and an affirmative resolution to permit the practice to continue» (Nuffield Council on Bioethics, 2018, S. 160).

10.5.9 Empfehlungen im Anschluss an den durchgeführten Keimbahneingriff (Fall He)

Alle in diesem Bericht analysierten Stellungnahmen sind vor dem von Jiankui He durchgeführten Eingriff in die menschliche Keimbahn publiziert worden (siehe Lang und Griessler in diesem Band, Abschnitt 5.7). Jedoch kann sich eine ethische Bewertung diesbezüglich sowohl auf explizite Pressemitteilungen des Deutschen Ethikrates zum Fall He als auch auf implizite Empfehlungen in anderen Stellungnahmen stützen. Der Deutsche Ethikrat sieht in dem von Jiankui He durchgeführten Eingriff eine «ernste Verletzung ethischer Verpflichtungen» (Deutscher Ethikrat DER, 2018). Die Gründe für diese Einschätzung speisen sich einerseits aus einem breiten internationalen Konsens, dass die Technik noch nicht hinreichend ausgereift sei, um «eine ausreichend sichere und effektive Wirkung des Eingriffs in allen angesteuerten Zellen des sich entwickelnden Organismus zu gewährleisten» (ebd.). Andererseits wird unter anderem unter Rückgriff auf die eigene Ad-hoc-Empfehlung (Deutscher Ethikrat DER, 2017b) ein grundsätzlicher ethischer und gesellschaftlicher Klärungsbedarf festgestellt, der in die Forderung nach einem globalen Diskurs und nach internationalen Regulierungen mündet.

Dass die wissenschaftliche Gemeinschaft den vorgenommenen Keimbahneingriffen von He ablehnend gegenübersteht, lässt sich auch aus den davor publizierten Stellungnahmen implizit ableiten. So sind die meisten von den National Academies genannten Bedingungen für die Vertretbarkeit eines Keimbahneingriffes nicht gegeben: Weder gab es «keine vertretbaren Alternativen», noch waren «ausreichend Daten zu möglichen Chancen und Risiken vorhanden», noch lag «eine langfristige Planung vor» (NASEM, 2017, S. 134 f.). Auch liegt im Fall He, wie von der ASHG gefordert, keine zwingende medizinische Begründung vor, und von einer transparenten öffentlichen Debatte, die davor geführt worden wäre, kann keine Rede sein. Häufig sind ältere Stellungnahmen (z. B. BBAW, 2015) in der Einschätzung des Eingriffs als ethisch nicht zu verantworten noch deutlicher: Es muss zuerst eine prinzipielle Diskussion darüber geführt werden, ob Keimbahneingriffe grundsätzlich erwünscht seien. An der Tatsache, dass die Zeit für die praktische Durchführung auf keinen Fall reif sei, besteht kein Zweifel (BBAW 2015, S. 9).

Jenseits dieser Stellungnahmen stellt sich jedoch das gegenwärtige Bild in der ethischen Einschätzung durchaus gemischter dar. Im Nachgang zu der Veröffentlichung des erfolgreichen Keimbahneingriffes haben sowohl die Rice University als auch die Stanford University formale Untersuchungen gegenüber einigen ihrer Forscher eingeleitet, die mit He in der Vergangenheit zusammengearbeitet und publiziert haben. Von mindestens acht amerikanischen Wissenschaftlern ist bekannt, dass sie Monate vor der Veröffentlichung von Hes Forschung gewusst haben, dies jedoch in keiner Form bekannt gemacht haben (Shanks, 2019). Pete Shanks beschreibt zusammenfassend die Debatte, die Hes Forschung folgte, als deutlich geprägt von einer der Keimbahnintervention gegenüber aufgeschlossenen Grundstimmung. Am deutlichsten wird dies in den beiden im *New England Journal of Medicine* publizierten Artikeln von Alta Charo (2019) und George Daley et al. (2019). Charos Interesse gilt dem Umgang mit «Schurkenwissenschaftlern» («rogue scientists»). Gleichzeitig verfolgt sie das Ziel, einen regulatorischen Rahmen für Keimbahninterventionen zu schaffen, die unter bestimmten Umständen ethisch legitim seien. Daley et al. identifizieren einen ethischen Fortschritt in dem Sinn, dass eine Einigkeit in der Ablehnung der Keimbahnintervention zum jetzigen Zeitpunkt hergestellt wurde, dass aber zugleich in vielen Stellungnahmen die potenzielle Erlaubbarkeit auszumachen sei. Wenn Genome Editing ein sicheres Verfahren darstelle, um genetische Krankheiten zu verhindern, so verdiene es grosse öffentliche Unterstützung, solange sichergestellt werden könne, dass damit kein Enhancement verfolgt werde (Daley et al., 2019).

10.5.10 Exkurs: die ethische Debatte rund um Gene Drive-Anwendungen

Das ethische Teilprojekt fokussierte auf die Debatte rund um genomverändernde Eingriffe am menschlichen Körper, wie sie durch die analysierten Stellungnahmen geführt wurde. Nichtsdestotrotz soll hier kurz der ethische Diskurs rund um Gene Drives ergänzend diskutiert werden; Grundlagen des Gene Drives und Fragen um Chancen und Risiken behandeln Hammer und Spök in Kapitel 8 des vorliegenden Berichtes.

Freisetzungsversuche von Gene Drives setzen umfangreiche Risikobewertungen voraus, wie die Akteurinnen und Akteure des regulatorischen Diskurses mahnen. Denn derartige Eingriffe in Ökosysteme können sehr weitreichende Folgen haben. Es bedürfe «zunächst noch der Entwicklung entsprechender Rückhol- bzw. Schutzmassnahmen sowie eines gesellschaftlichen Diskurses über den Einsatz und die Grenzen dieser Anwendung», wie die Leopoldina in ihrer ersten Stellungnahme von 2015 sagt (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina et al., 2015, S. 9b). So warnten einige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bzw. Politikexpertinnen und Politikexperten schon 2014 davor, dass Gene Drives nicht umkehrbar und möglicherweise nicht gewollt und mit schwer einschätzbaren Auswirkungen auf andere Spezies verbunden seien (Oye et al., 2014); es kam auch zu verschiedenen Moratoriumsforderungen zwischen 2016 und 2018 (siehe Kapitel 8 in diesem Band, Abschnitt 8.3.3). Die wissenschaftliche Community müsse sich jedenfalls der Risiken solcher Verfahren bewusst sein und über Möglichkeiten zum Schutz vor einer unbeabsichtigten Freisetzung von experimentellen Gene Drives nachdenken.

Der Nuffield Council berichtet in seiner ersten Stellungnahme von 2016 über eine Reihe von vorgeschlagenen Verbesserungen dieser neuen Technologie, die zum Teil schon im obigen Abschnitt zu den verschiedenen Arten von Gene Drives erläutert wurden (siehe Kapitel 8). So könnten die potenziellen Risiken, also etwa das Risiko der unkontrollierten Fortpflanzung von sich selbst erhaltenden Gene Drive-Organismen in natürlichen Populationen, zumindest abgeschwächt werden. Neben den bereits genannten Reversal Drives, Daisy Drives oder Medea Drives finden sich im Bericht des Nuffield Council etwa Immunizing Drives, die dann eingesetzt werden könnten, wenn die Ausbreitung von unerwünschten Gene Drives verhindert werden soll, oder Precision Drives, die auf spezifische DNA-Sequenzen wirken, wodurch nur bestimmte Spezies oder ausgewählte Teile einer Population von der Gene Drive-Technologie betroffen wären. Ausserdem werden Sensitizing Drives angeführt, die einen Zielorganismus auf bestimmte Chemikalien in seiner Umwelt sensibel machen könnten. Dieser Zugang richtet sich auf die unerwünschte Zurückdrängung von bestimmten Populationen. So könnten etwa bekannte Mutationen rückgängig gemacht werden, die eine Resistenz gegenüber Pestiziden oder Herbiziden mit sich führen. Die Zurückdrängung von Populationen könnte auch mittels Interacting Drives beeinflusst werden. Diese würden den erwünschten Effekt nur dann zeitigen, wenn die beiden freigesetzten Gene Drives durch den Akt der Fortpflanzung aufeinandertreffen (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 83 f.).

In seiner Triage-Argumentation ordnet der Nuffield Council das Editieren von wilden Populationen zum Zweck der Prävention von Krankheitsübertragungen der zweiten Kategorie unter. Diese umfasst jene Fragen, die in naher Zukunft zu behandeln seien (Nuffield Council on Bioethics, 2016, S. 117 f.). Die Autorinnen und Autoren sprechen sich dafür aus, angesichts des Zurückdrängungs- und Verstärkungspotenzials von gentechnologischen Effekten in Bezug auf die betroffenen ökologischen Systeme, vorsichtig mit Gene Drives umzugehen, da durch diese auch eskalierende Folgen gezeitigt werden können. Es wird auch die Wirksamkeit jener technischen Zugänge infrage gestellt, die sich auf die systemischen Effekte und die Irreversibilität der Technologie richten. Die Einführung von Gene Drives in der natürlichen Umwelt erfordere jedenfalls flexible und adaptive Modelle einer verantwortlichen Forschung («responsible innovation», ebd., S. 93). Eine solche umfasse «built-in opportunities for reflection and break points» und dürfe nicht zu einem «technologischen Momentum» aus kontingenten Gründen führen. In Bezug auf den Technologietransfer sei auch das Verhältnis von Ländern mit höheren und niedrigeren Einkommen zu beachten, das heisst, es brauche eine Debatte über globale Gerechtigkeit, etwa wo zuerst Freisetzungsversuche stattfinden sollen. Auch wenn grossflächige Freisetzungsversuche von Gene Drives noch mindestens zehn Jahre in der Zukunft liegen, müsse über die ethischen Bedenken schon heute breit diskutiert werden (ebd.). Als wesentliche Kategorien für die ethische Bewertung werden dabei «Robustheit», «Reversibilität» und «Kontrollierbarkeit» genannt. Es sei also zu fragen, «whether an intervention is able to retain structure and efficacy while adapting readily to major environmental change and/or other major challenges, whether it is reversible and whether it is local or systemic» (ebd., S. 118).

Die National Academies fassen ihre Empfehlungen zur weiteren Forschung an Gene Drives in dem Bericht «Gene Drives on the Horizon» von 2016 zusammen (NASSEM, 2016, S. 10 f.; ausserdem EASAC, 2017, S. 17). Darin empfehlen sie einen Ansatz in Phasen (siehe Kapitel 8 in diesem Band) mit den folgenden Merkmalen:

- Die Forschung zu Gene Drives sollte durch Förderungen bzw. Stiftungen unterstützt und damit nach und nach verbessert werden, unter anderem in den Bereichen der Molekularbiologie, der Populationsgenetik und der Evolutionsbiologie.
- Ausserdem sollten die wissenschaftlichen Ergebnisse und Methoden öffentlich zugänglich gemacht werden, damit der Wissensstand zu Gene Drives besser geteilt werden kann. Dadurch können die Risikoabschätzung, die Forschungsvorhaben sowie die nötigen Standards zur Überwachung bzw. Kontrolle von Gene Drives besser etabliert werden.
- In Bezug auf die gesellschaftliche Beurteilung sind vor allem die Schlüsselmerkmale der Technologie zu betrachten, das heisst die intendierte Ausbreitung von Gene Drive-Organismen und die potenzielle Irreversibilität hinsichtlich der Folgen für die Umwelt. Diese besonderen Merkmale von Gene Drives sollten auch für die ökologische Risikoabschätzung, das öffentliche Engagement, die Überarbeitung von Regulierungen und für politische Entscheidungsprozesse als grundlegend erachtet werden.
- Geeignete Orte für Feld- und Freisetzungsversuche sollten im Ausgang von wissenschaftlicher Einschätzung, der Machbarkeit der Risikoabschätzung und der Möglichkeit öffentlicher Partizipation ausgewählt werden. Dabei sind jene Länder zu bevorzugen, die bereits vorhandene wissenschaftliche Kapazitäten und regulatorische Rahmenwerke aufweisen, damit Gene Drives entsprechend den Sicherheitsstandards erforscht werden können.

Auch in ihrem Bericht von 2017 kommen die National Academies auf das Gene Drive-Verfahren zu sprechen. Die Autorinnen und Autoren sind darin der Meinung, dass sich Gene Drives bei Säugetieren zwar nicht wie bei den weit besser erforschten Insekten, etwa Moskitos, verhalten. Doch sie sagen: «However, given the efficiency of genome editing in mammalian embryos it is possible, if not likely, that the underlying gene-drive mechanisms would also be effective in mammals and could in principle create gene modifications that could spread through the population» (NASEM, 2017, S. 240). Gleichzeitig würden die besonderen Verhältnisse im Falle von Säugetieren wie dem Menschen, das heisst die Dauer der Generationenabfolge und die spezifischen Erziehungsmuster, zeigen, dass die Anwendung von Gene Drives beim Menschen unmässig lange dauern würde und deshalb «undenkbar» sei («any such gene-drive application in the human species would require an inordinate numbers of years and seems inconceivable», ebd.).

10.6. Fazit

Das Auftreten von Genome Editing-Verfahren und insbesondere CRISPR/Cas9 vor einigen Jahren hat nicht nur umfassende wissenschaftliche Forschung, sondern auch komplexe ethische Reflexionen über Genome Editing angestossen. Diese Reflexionen spiegeln sich in den für diesen Bericht ausgewerteten Stellungnahmen wider, viele der Sachhinweise und Argumente sind in die Berichte eingeflossen. Die analysierten Stellungnahmen geben einen guten Überblick über den Stand der ethischen Diskussion. Dabei kommen unterschiedliche nationale Hintergründe und nationale Rechtslagen, unterschiedliche interdisziplinäre Zuschnitte und eine Mehrzahl von Stilen ethischer Urteilsbildung zum Tragen. Da viele der Stellungnahmen von Ethikgremien und Institutionen verfasst wurden, zu deren Aufgaben auch Politikberatung gehört, ermöglicht dies nicht nur eine Analyse des ethischen Diskurses, sondern auch eine Analyse erster Debatten um Regulationen und neu anstehende rechtliche Festschreibungen.

Die ethische Diskussion über Genome Editing schliesst dabei an vergangene Debatten zur Gentherapie, zur Präimplantationsdiagnostik und zur Forschung an embryonalen Stammzellen an. Für die infrage stehenden neuen Verfahren wie CRISPR/Cas9 hat sich der Begriff Genome Editing eingebürgert. Damit werden die neuen Verfahren begrifflich von älteren Verfahren des Genetic Engineerings abgesetzt. Wie auch bei der Metapher der Genchirurgie wird durch die Metapher des Editors eine grössere Präzision und geringere Fehleranfälligkeit suggeriert. Der Editor bzw. die Editorin erscheinen im Vergleich zum Chirurgen bzw. zur Chirurgin weniger gewaltsam und eventuell auch weniger invasiv. Darüber hinaus können mit der Verschiebung von (englisch) Gene zu Genome nicht ausschliesslich genetische Veränderungen in den Blick genommen werden, sondern auch andere Effekte dieser Veränderungen.

Angesichts der Neuigkeit der Verfahren und der Unsicherheit darüber, welche Anwendungen tatsächlich Erfolg versprechend sind, bewegt sich der ethische Diskurs in einem hypothetischen Raum, in dem Ängste, Furcht und Hoffnungen einen grossen Platz einnehmen. Die Stellungnahmen variieren im Allgemeinen diesbezüglich zwischen einem grundsätzlichen forschungsskeptischen Prinzip der Vorsicht angesichts der Ungewissheit, aber auch Irreversibilität des Eingriffs (vor allem mit Blick auf die Keimbahnintervention), und einer forschungsfreundlichen Zustimmung zu aller Forschung, solange eine hinreichende Risikoabklärung vorliegt.

Im Rückgriff auf die in der Einleitung vorgenommene doppelte Unterscheidung zwischen somatischer Gentherapie und genetischen Eingriffen in die Keimbahn einerseits und zwischen Therapie und Enhancement andererseits lassen sich vier Handlungstypen unterscheiden (siehe Abb. 17, Seite 314). In den analysierten Stellungnahmen zeigt sich im Einklang mit bisherigen Debatten die grundsätzliche Unterscheidung in der Bewertung zwischen somatischen und Keimbahneingriffen. Somatische Eingriffe, die zur Heilung von Krankheiten unternommen werden, werden ethisch allgemein positiv bewertet, wenn eine umfassende Risikoabwägung vorgenommen wurde. Unumstritten ist bezüglich Keimbahneingriffen, dass es zum jetzigen Zeitpunkt nicht ethisch verantwortbar ist, diese im Kontext von Projekten der Elternschaft anzuwenden. Darüber hinaus besteht jedoch weitgehend Uneinigkeit: Die Positionen reichen von der Forderung eines Verbots über das Plädoyer für ein Moratorium bis zur grundsätzlichen Zustimmung zur Keimbahnintervention.

Was die andere Unterscheidung, die zwischen Therapie und Enhancement, betrifft, so fällt es den Gremien deutlich schwerer, hier eine klare Trennung vorzunehmen. In einer Vielzahl von Stellungnahmen wird auf die Problematik des dieser Unterscheidung zugrunde liegenden Konzeptes einer Norm bzw. von Normalität hingewiesen. Zudem werden viele Graubereiche beschrieben und Probleme der Ziehung einer Grenzlinie artikuliert. Trotz der Schwierigkeit einer klaren und eindeutigen Grenzziehung bleibt unumstritten, dass genetische Interventionen, die der Heilung einer Krankheit dienen, eine grössere ethische Legitimität haben als in verbessernder Absicht unternommene Eingriffe. Ob Prävention eher auf die Seite der Therapie oder des Enhancement fällt oder ob es notwendig ist, in dieser Hinsicht unterschiedliche Formen oder Reichweiten von Prävention gegeneinander abzuheben, wird zwar gelegentlich angesprochen, allerdings ohne klares Votum.

Die Forderung nach einem Moratorium bei den Keimbahneingriffen, die in mehreren Stellungnahmen in unterschiedlicher Art und Weise auftaucht, ist durch verschiedene Gründe motiviert. Wir beschränken uns auf jene Gründe, die explizit gemacht wurden. Zudem ist zwischen impliziten und expliziten Moratorienforderungen zu unterscheiden. Implizite Forderungen nennen das Stichwort Moratorium nicht, geben aber eine Begründung für die Forderung eines Moratoriums, indem argumentiert wird, dass eine Zeitspanne erforderlich ist, um bestimmte Klärungen zu treffen. Solche Klärungen können sich auf bestimmte technische oder klinische Risiken, aber auch auf normative Unsicherheiten beziehen. Etwas vage bleibt jeweils, ob das Moratorium begrenzt ist bzw. ob eine bestimmte Zeitspanne festgelegt werden sollte, die genutzt werden kann, um die noch bestehenden Risiken und Problemlagen hinreichend zu bearbeiten. Auch werden keine Vorgehensweisen angegeben, wie nach Ablauf dieser Frist zu verfahren wäre, ob man also nachprüfen will, inwieweit die erhofften Klärungen eingetreten sind und zu welchem Ratschluss sie führen. Zu fragen bleibt also, ob ein Gebot der Vorsicht ausreicht, um ein Moratorium auf unbestimmte Zeit zu rechtfertigen, oder ob auch gezeigt werden muss, dass der Aufschieb bestimmter Züge der Forschung nur dann gerechtfertigt ist, wenn die Nutzung der Zeitspanne plausibel oder sogar wahrscheinlich ist.

Aufschiebende Wirkung kann auch die Forderung nach dem Diskurs haben, die als Forderung nach einem interdisziplinären und/oder einem öffentlichen Diskurs gestellt werden kann. Zumeist bleibt offen,

- ob dies eher ein symbolischer Akt im Geiste einer partizipativen Demokratie ist,
- die tatsächliche Aufforderung zur Partizipation,
- die bloße Gelegenheit zur Partizipation oder
- ob von einer Deliberation eine wirkliche Klärung anstehender Fragen erwartet wird.

Im Hintergrund der Offenheit in diesem Bezug steht für die Rolle von Moral und Ethik die meta-ethisch strittige Frage, ob und wann moralischer Dissens auflösbar ist.

Nicht als Resultat des Vergleichs der Dokumente, sondern im Anschluss an die Analyse des Diskussionsprozesses beim Nuffield Council muss die ethische Analyse auf das Instrument der Triage eingehen. Durch die Begriffswahl aus dem Wortfeld der Katastrophen- und Notfallmedizin betonen die Mitglieder des Nuffield Council auch für die Behandlung der moralischen und rechtlichen Streitfragen des Genome Editings ein hohes Mass an Dringlichkeit: Die Zuteilung zu den Dringlichkeitsstufen ist selbst höchst dringlich. Zudem wird auf die begrenzte Ressource der Diskurszeit für die jeweiligen gesellschaftlichen Regulierungsprozesse hingewiesen. Weil die Zeit für die Änderung eines gesetzlichen Rahmens für die Keimbahnintervention so lang ist und das Gut des Wunsches nach biologisch eigenen, gesunden Kindern möglicherweise so hoch einzuschätzen ist, dass sein Aufschieb ein schwerwiegendes moralisches Problem darstellt, muss dem Nuffield Council zufolge die erste Diskussionsphase genutzt werden, um einen Diskurs über die Aufhebung des Verbots zu führen. Die Triage nimmt also Güterhierarchisierungen vor und vermischt diese mit einer Ethik- und Rechtsdiskursfolgenabschätzung. Das bekannte Instrument der Gesetzesfolgenabschätzung wird dabei weit überschritten. Wie sich die Triage bei einer anderen Güterhierarchisierung darstellen würde und ob das Argument der begrenzten Diskurszeit stichhaltig ist, wird nicht weiter erörtert.

11. Ökonomische Implikationen von Genome Editing: eine explorative Unternehmensbefragung

Florian Winkler, Helmut Hönigsmayer, Alexander Lang und Erich Griessler

Kurz & knapp

- Genome Editing-Verfahren sind nicht nur mit wissenschaftlichen, sondern auch mit ökonomischen Erwartungen verbunden.
- Bislang gibt es nur grobe Schätzungen zum Marktwert von Genome Editing-Verfahren und zu damit verbundenen Anwendungen.
- Eine Befragung Schweizer Unternehmen lässt eine explorative Analyse ökonomischer Implikationen von Genome Editing zu.
- Die gesellschaftliche Akzeptanz von Genome Editing ist ein zentraler Faktor in Überlegungen der befragten Unternehmen zu dessen Verwendung oder Nichtverwendung.
- Genome Editing steht in Konkurrenz zu etablierten Verfahren, deren Anwendung trotz der wahrgenommenen Einfachheit und Schnelligkeit der neuen Verfahren weiterhin verfolgt wird.
- Die rechtlichen Rahmenbedingungen der Schweiz wurden als eher ungünstig für den Einsatz von Genome Editing eingeschätzt.
- Angaben zu den zukünftigen Auswirkungen von Genome Editing auf die befragten Unternehmen fielen eher zurückhaltend aus.
- Weitere Forschung ist notwendig, um die ökonomischen Auswirkungen von Genome Editing zu verstehen.

Genome Editing-Verfahren sind auch mit grossen wirtschaftlichen Erwartungen verbunden. Seit 2013 wurden in den USA über eine Milliarde Dollar aus privater Hand in US-amerikanische Start-ups investiert, die sich mit Genome Editing – meistens mit CRISPR/Ca9 – befassen (Brinegar et al., 2017). Auch in Europa gibt es Start-ups, die Investitionen lukrieren konnten, wie etwa CRISPR Therapeutics. Emanuelle Charpentier, eine der Mitentdeckerinnen der CRISPR/Cas-Methode (Jinek et al., 2012), ist Mitbegründerin dieses Unternehmens, das bereits 2017 124 Millionen Dollar aufbringen konnte (Brinegar et al., 2017). Dieses Tempo der Investitionen ist bemerkenswert, bedenkt man, dass das erste Patent für die Nutzung der CRISPR-Technologie in eukaryotischen Zellen erst im April 2014 genehmigt wurde (van Erp, Bloomer, Wilkinson & Wiedenheft, 2015). Das grosse Interesse von Investorinnen und Investoren sowie Regierungen (Brinegar et al., 2017a, S. 929) ist ein Indiz für die wirtschaftliche Relevanz von Genome Editing-Verfahren.

Genome Editing ist in vielen Gebieten wirtschaftlich verwertbar: Nahrungsmittel- und Pharmaindustrie wie auch Biotechnologiefirmen haben bereits konkrete Produkte und Anwendungen patentieren lassen, die auf dieser Methode basieren (van Erp et al., 2015). In der Schweiz bestehen bereits Unternehmen, welche die Anwendung und Weiterentwicklung von Genome Editing für wirtschaftliche Zwecke verfolgen. Einerseits zeigen bestehende Pharmazieunterneh-

men Interesse an Genome Editing: Novartis kooperiert bereits mit mehreren Biotechnologiefirmen mit Bezug auf Genome Editing (Novartis, 2015, 2017); das u. a. in der Lebensmittelindustrie tätige Biotechnologieunternehmen Evolva hat einen Lizenzvertrag mit ERS Genomics für CRISPR/Cas9-Patente abgeschlossen (Evolva, 2016). Andererseits sind neue Firmen entstanden, wie CRISPR Therapeutics, das seinen Hauptsitz in Zug hat.¹⁶²

Trotz des wirtschaftlichen Interesses an Genome Editing gibt es bisher nur wenige wissenschaftliche Abschätzungen der möglichen und tatsächlichen ökonomischen Auswirkungen der Technologie. Vereinzelte Ausnahmen sind Berichte von Marktforschungsinstituten, die den weltweiten Marktwert von Genome Editing für die kommenden Jahre vorhersagen (Grand View Research, 2017; Markets and Markets, o. J.; Research and Markets, 2018). Diese Einschätzungen liefern jedoch keine Einsichten in die konkreten Auswirkungen auf einzelne Unternehmen.

Die vorliegende Studie nimmt deshalb eine explorative Analyse der Implikationen von Genome Editing für schweizerische Unternehmen vor. Zentrales Ziel ist es, Kenntnisse, Erwartungen und Pläne relevanter Schweizer Unternehmen in Bezug auf den Einsatz von Genome Editing sowie dessen mögliche Auswirkungen zu identifizieren. Relevante Unternehmen sind sowohl kleine und mittlere als auch grosse Firmen und Konzerne, die in den Bereichen Pharmazie, Agrarwirtschaft, Lebens- und Futtermittelherstellung tätig sind. Die Studie soll einen qualitativen Überblick über momentane und zukünftige Anwendungen und die Relevanz von Genome Editing in unternehmerischen Kontexten bieten. Die Studie ist aufgrund ihres Designs nicht repräsentativ und gibt keine quantitative Einschätzung der ökonomischen Auswirkungen von Genome Editing.

11.1. Onlinebefragung Schweizer Unternehmen

Da bisher noch keine Studien zu den möglichen ökonomischen Auswirkungen von Genome Editing für Schweizer Unternehmen vorliegen, wurde eine eigene empirische Erhebung durchgeführt, in der Schweizer Unternehmen online zu Genome Editing befragt wurden. Die Befragung lieferte erste Anhaltspunkte darüber, wie Genome Editing von Schweizer Unternehmen wahrgenommen wird, was deren Pläne in Bezug auf Genome Editing sind und wie die Rahmenbedingungen zur Verwendung von Genome Editing eingeschätzt werden.

11.1.1 Sample: Kontaktierte Unternehmen

Die Onlinebefragung wandte sich an Schweizer Unternehmen in Pharmazie und Landwirtschaft. Die Auswahl der zu befragenden Unternehmen und die Recherche von deren Kontaktdaten erfolgte über Mitgliederlisten verschiedener Verbünde und Interessenvertretungen (siehe Tab. 9).

¹⁶² Neben einem Forschungs- und Entwicklungszentrum in Cambridge und einem Büro für Europäische Wirtschaftsangelegenheiten in London.

Tab. 9: Berücksichtigte Interessenvertretungen und Verbunde

	Verbunde und Vertretungen	Anzahl der Unternehmen
Pharmazie	Inter generika – swiss generics and biosimilars	8
	Interpharma-Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen in der Schweiz	24
	Schweizerische Chemische Gesellschaft	90
	Swiss Biotech Association	227
	Vereinigung der Pharmafirmen in der Schweiz	60
	Wirtschaftsverband Chemie Pharma Biotech	166
Landwirtschaft	Fial-Foederation der Schweizerischen Nahrungsmittel-Industrien	205
	Schweizerische Vereinigung für Tierwissenschaften (SVT)	69
	Swiss herdbook	31
	Swiss-Seed (Schweizer Vereinigung für Samenhandel und Sortenschutz)	30
	Vereinigung Schweizerischer Futtermittelfabrikanten (VSF)	78

Daraus ergaben sich 988 für die Befragung relevante Unternehmen. Da einige Unternehmen in mehreren Verbunden Mitglieder sind, wurden die verschiedenen Listen zusammengeführt und Doppelungen entfernt. Dadurch und durch die Nichtberücksichtigung von Unternehmen, von denen keine Kontaktdaten vorhanden waren, ergab sich eine Liste mit 411 Unternehmen, die für die Befragung kontaktiert wurden. Während im Bereich der Pharmazie die Unternehmen ausschliesslich direkt kontaktiert wurden, wurden im Bereich der Tier- und Pflanzenzucht auch einzelne Verbundsvertreterinnen und -vertreter durch das Projektteam¹⁶³ kontaktiert. Zwei der kontaktierten Verbunde sagten eine Weiterleitung des Umfragelinks an ihre Mitglieder zu.

11.1.2 Aufbau des Fragebogens

Der Fragebogen bestand aus einem Mix geschlossener Einschätzungsfragen und offener Fragen. Die geschlossenen Einschätzungsfragen wurden gewählt, damit Unternehmen besser verglichen werden können und damit in den verschiedenen Branchen (Pharmazie, Agrarwirtschaft) Tendenzen sichtbar werden. Beispielsweise wurde allgemein nach den Auswirkungen von Genome Editing auf die Anzahl an Vollzeit Arbeitsplätzen, auf den Umsatz oder den Gewinn des Unternehmens gefragt und ob diese Kennzahlen aufgrund von Genome Editing sinken,

¹⁶³ Armin Spök und Caroline Hammer (TU Graz) wirkten an der Datenerhebung mit, indem sie die Kontaktaufnahme zu 27 Unternehmen aus dem Bereich der Tier- und Pflanzenzucht durchführten und die Verbunde (und in weiterer Folge auch relevante Unternehmen für die Befragung) im Bereich der Landwirtschaft identifizierten.

gleich bleiben oder steigen würden.¹⁶⁴ Die geschlossenen Fragen wurden um offene Fragen ergänzt, um den befragten Unternehmen die Möglichkeit zu geben, ihre Antworten genauer auszuführen, auf Aspekte jenseits der geschlossenen Fragen hinzuweisen oder Details zu den konkreten Anwendungen im Unternehmenskontext zu geben. Es wurde etwa nachgefragt, warum es zu den oben skizzierten Veränderungen kommen könnte.¹⁶⁵

Weil Genome Editing-Technologien derzeit relativ neu sind und die Patentsituation zu CRISPR/Cas9 (Egelie, Graff, Strand & Johansen, 2016) lange Zeit ungeklärt war (siehe Infobox 3), wurde bei der Fragebogengenerstellung davon ausgegangen, dass Genome Editing derzeit nur in wenigen Unternehmen angewandt wird. Daher wurden die Unternehmen auch zu ihrer Einschätzung hinsichtlich zukünftiger Auswirkungen von Genome Editing auf ihr Unternehmen befragt. Daher konnten auch Unternehmen an der Umfrage teilnehmen, die Genome Editing (noch) nicht verwenden. Ökonomische Auswirkungen von Genome Editing werden in dieser Arbeit also nicht nur in Verbindung mit der Anwendung der Technologie im eigenen Unternehmen verstanden, vielmehr können ökonomische Auswirkungen auch von ausserhalb des Unternehmens kommen, unabhängig davon, ob Genome Editing selbst eingesetzt wird oder nicht. So ist es z. B. möglich, dass sich durch die Anwendung der Technologie in einigen wenigen anderen Unternehmen die Branche verändert und somit Veränderungen im eigenen Unternehmen angestossen werden.

Konkret behandelt der Fragebogen drei Themenblöcke:

1. *Awareness und Anwendung:* Dieser Themenblock behandelt folgende Fragen.¹⁶⁶
 - Wird Genome Editing in den Unternehmen angewandt? Falls ja, für welche Zwecke?
 - Welche Erwartungen und Pläne haben die Unternehmen in Bezug auf Genome Editing?
 - Ergeben sich durch Genome Editing Veränderungen in Forschungs- und Entwicklungsprozessen?
 - Entstehen durch Genome Editing neue Produkte und/oder Dienstleistungen?
2. *Relevanz und Auswirkung von Genome Editing:* Hier stand die Einschätzung zukünftiger Auswirkungen von Genome Editing auf das Unternehmen im Mittelpunkt. Inwiefern Genome Editing auf ökonomische Aspekte des Unternehmens Einfluss haben könnte, wurde anhand von Fragen zu Arbeitsplätzen, Umsatz und Gewinn versucht zu erfahren.
3. *Einschätzung von Rahmenbedingungen für den Einsatz von Genome Editing:* In diesem Abschnitt sollten relevante Rahmenbedingungen innerhalb der Unternehmen sowie (lizenz-)rechtliche Bedingungen in der Schweiz eingeschätzt werden.

¹⁶⁴ Ansonsten gab es immer auch die Möglichkeit, keine Antwort zu geben.

¹⁶⁵ Durch ein komplexes System von Filtern wurden diese Fragen nur gestellt, wenn zuvor eine Veränderung prognostiziert wurde.

¹⁶⁶ Die im Folgenden dargestellten Fragen sind grundsätzliche Überblicksfragen; sie wurden in der Onlineumfrage nicht notwendigerweise genau in dieser Form gestellt, sondern meistens anhand mehrerer, ausdifferenzierter Fragen behandelt.

Die Darstellung der Resultate wird diesen drei Themenblöcken folgen. Zusätzlich werden darüber hinausgehende relevante Themen beschrieben, die abseits der Fragebogenstruktur in den offenen Antworten aufgeworfen wurden.

11.1.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde komplett anonymisiert durchgeführt. Das heisst, die Umfrage wurde so gestaltet, dass das Projektteam nicht rückverfolgen konnte, welche Unternehmen welche Angaben gemacht hatten.¹⁶⁷ Diese strenge Anonymisierung der Daten ist nicht nur datenschutzrechtlichen Gründen geschuldet, sondern wurde auch aufgrund forschungsstrategischer Überlegungen gewählt. Es wurde angenommen, dass die Rücklaufquote bei einer anonymisierten Befragung höher ausfallen würde als bei einer nicht anonymisierten. In der Auswertung und Darstellung der Ergebnisse wurde der Wahrung der Anonymität der Befragten und der Betriebsgeheimnisse grosser Wert zugeschrieben.

Sofern möglich, identifizierte das Forschungsteam vor Versand der Fragebogen in den Unternehmen Kontaktpersonen. Anfang Juli 2018 wurde eine E-Mail mit einem Link zur Onlinebefragung ausgesandt. Die Nachricht beinhaltete eine kurze Darstellung des Gesamtprojektes, einen kurzen Überblick über Art und Thema der Befragung sowie einen Abschnitt zu Datenschutz und Anonymisierung. Zwei Wochen nach dem ersten Versand wurde an alle Unternehmen eine Erinnerung zur Teilnahme an der Umfrage verschickt. Da trotz dieser umfangreichen Vorkehrungen zur Erhöhung des Rücklaufs nur wenige Unternehmen an der Umfrage teilgenommen hatten, wurden weitere, als relevant eingeschätzte Unternehmen¹⁶⁸ erneut kontaktiert.

11.1.4 Rücklaufquote, Datenqualität und Auswertungsmethodik

Trotz aller Bemühungen war die Rücklaufquote der Umfrage gering. Von 411 kontaktierten Unternehmen gaben nur 12 ausreichend Informationen, um ihre Daten für die Auswertung verwenden zu können. Da das Forschungsteam die Möglichkeit einer geringen Rücklaufquote als Möglichkeit vorausgesehen hatte, wurde im Laufe des Datenerhebungsprozesses besonderer Wert darauf gelegt, Probleme in der Datenerhebung und Gründe für die Nichtteilnahme an der Umfrage zu erfassen und festzuhalten. Mögliche Gründe für die geringe Rücklaufquote werden im Folgenden kurz dargestellt.

1. *Unternehmen als schwer zu befragende Population:* Ein zentrales Problem in der Kontaktaufnahme mit den Unternehmen war die Identifikation der richtigen Ansprechperson. Nur bei 89 der 411 Unternehmen konnten im Vorhinein konkrete Ansprechpersonen gefunden werden. Wenige waren jedoch *ideale* Ansprechpersonen für das Thema Genome Editing, also Personen, die über die (potenzielle)

¹⁶⁷ Eine Ausnahme sind hier Unternehmen, die in den offenen Antwortfeldern Informationen bereitstellten – wie z. B. Namen des Unternehmens, Ort des Unternehmens o. Ä. – die theoretisch eine klare Identifikation der Unternehmen ermöglichen. In solchen Fällen wurden die Informationen, welche die Identifikation von Unternehmen ermöglichen, vertraulich behandelt.

¹⁶⁸ Von diesen war bekannt, dass sie über eine Forschungs- und/oder Entwicklungsabteilung verfügen.

Verwendung von Genome Editing im Unternehmen detaillierte Auskunft geben konnten. Bei den übrigen Unternehmen wurde die Umfrage überwiegend an allgemeine Kontaktadressen gesendet. In weiterer Folge fiel sowohl bei den Korrespondenzen als auch bei den Telefonaten auf, dass die am besten geeignete Person für die Beantwortung der Umfrage nicht nur von aussen, sondern auch innerhalb des Unternehmens nur schwer zu bestimmen ist. Im Gespräch mit Mitarbeitenden der Unternehmen fiel mehrmals der (sinngemässe) Satz: «Leider weiss ich nicht, wer am besten geeignet ist, um diesen Fragebogen auszufüllen.» Dieses Problem zeigte sich insbesondere bei mittleren und grossen Unternehmen.

2. *Spezifität des Themas, Nichtbetroffenheit und fehlende Expertise:* Im Kontakt mit den verschiedenen Unternehmen stellte sich die Spezifität des Themas als Hindernis heraus. In vielen Fällen wurde im Zuge der Kontaktaufnahme darauf hingewiesen, dass das Thema Genome Editing für das Unternehmen nicht relevant sei und deshalb auch nicht an der Umfrage teilgenommen werde. Andere Unternehmen argumentierten ähnlich, indem sie angaben, nicht die richtige Zielgruppe für die Umfrage zu sein. Darüber hinaus gaben viele Kontaktpersonen an, dass im Unternehmen keine Expertise im Bereich Genome Editing bestehe und daher nicht darüber Auskunft gegeben werden könne.

Da so wenige Unternehmen an der Umfrage teilgenommen haben, ist es nicht möglich, empirisch fundierte Aussagen über Genome Editing und dessen Auswirkungen für die gesamte Schweizer Wirtschaft, eine Branche oder einen Unternehmenstyp zu treffen. Statistische Auswertungsverfahren sind bei einem derart kleinen Sample nicht einsetzbar. Ebenso wenig erlauben die Daten, Aussagen über Tendenzen in der Schweizer Unternehmenslandschaft zu treffen. Dennoch gibt die Befragung Hinweise zu den ökonomischen Auswirkungen von Genome Editing auf Schweizer Unternehmen. Die Antworten zu den geschlossenen Fragen lassen sich zwar nicht statistisch auswerten, können aber dennoch interpretiert werden. Ausserdem beantworteten einige Befragte die offenen Fragen sehr ausführlich und detailreich.

Die Antworten der Unternehmen wurden im Team analysiert und interpretiert. Die Auswertung fokussierte auf die einzelnen Unternehmen als Fälle, die tiefergehend betrachtet wurden. So konnten Gemeinsamkeiten, aber auch Unterschiede hinsichtlich der (Nicht-)Nutzung und der potenziellen ökonomischen Auswirkungen herausgearbeitet werden.

11.2. Ergebnisse der Unternehmensbefragung

Wie die einzelnen Unternehmen die Relevanz und die Auswirkungen von Genome Editing auf das eigene Unternehmen bewerten, variiert stark. Doch trotz der unterschiedlichen Einschätzungen wurden gewisse Narrative und Themen von mehreren Unternehmen in ähnlicher Art und Weise aufgebracht. Im Folgenden werden die wichtigsten Themen beschrieben. Abschliessend werden die wichtigsten Erkenntnisse zusammengefasst und ein Ausblick auf die ökonomischen Potenziale von Genome Editing für Schweizer Unternehmen gegeben.

11.2.1 Anwendung von Genome Editing in Unternehmen

Obwohl nur zwei der im Sample befragten Unternehmen Genome Editing schon angewendet hatten, hatte die Mehrheit gewisse Erwartungen hinsichtlich der Anwendung von Genome Editing im eigenen Unternehmen. Die überwiegende Mehrheit der Befragten wollte Genome Editing in naher Zukunft nutzen. Nur zwei Unternehmen gaben an, Genome Editing auch in Zukunft nicht verwenden zu wollen.

Die noch potenziellen Nutzerinnen und Nutzer von Genome Editing hatten verschiedene Gründe, warum sie Genome Editing derzeit nicht verwenden. Einige verwiesen auf mangelnde Kundinnen- und Kundenakzeptanz – wie im Folgenden weiter ausgeführt wird – und die ungünstigen rechtlichen Rahmenbedingungen als wichtige Gründe für die Nichtverwendung von Genome Editing. Ausserdem wurde angeführt, dass die mit Genome Editing verbundenen Anwendungen noch zu wenig praxisreif seien.

Jene zwei Unternehmen, die bereits Genome Editing-Verfahren anwenden, nutzten verschiedene Genome Editing-Verfahren (ZFN, TALEN) bereits vor der Entwicklung von CRISPR. Mit den derzeitigen Anwendungsbereichen waren beide Unternehmen unterschiedlich zufrieden. Während ein Unternehmen Genome Editing auf andere Bereiche ausdehnen wollte, äusserte sich das andere Unternehmen gegenteilig.

Ein wichtiger Aspekt in der Anwendung von Genome Editing scheint die Effektivität von möglichen Alternativmethoden zu sein, die für die entsprechenden Zwecke angewandt werden können. Zwei Unternehmen aus dem Bereich Agrarwirtschaft (Tier- und Pflanzenzucht) gaben etwa an, dass Genome Editing für ihr Unternehmen nur wenig bzw. gar nicht relevant sei. Dies wurde von beiden Unternehmen damit begründet, dass etablierte Methoden (z. B. klassische Züchtungsmethoden) ausreichend oder sogar besser zur Erreichung der von ihnen gewünschten Ziele geeignet seien.

11.2.2 Die gesellschaftliche Akzeptanz als zentraler Aspekt

«Die grosse Unsicherheit ist die Frage nach der gesellschaftlichen Akzeptanz [...]»
(Unternehmen # 5)

«Gesellschaftliche Akzeptanz (v. a. Konsumierende in der Schweiz) ist äusserst wichtig und sehr fraglich.» (Unternehmen # 12)

Das wohl bedeutendste Narrativ der Umfrage ist die gesellschaftliche Akzeptanz beziehungsweise die Akzeptanz der Kundinnen und Kunden von Genome Editing und den damit erzeugten Produkten. Dieses Narrativ ist deshalb besonders auffällig, da die Akzeptanz von Genome Editing ausserhalb des Unternehmens im Fragebogen ursprünglich nicht enthalten war. Fünf der zwölf Teilnehmenden haben diesen Aspekt aber von selbst in verschiedenen offenen Antwortfeldern aufgebracht. In den offenen Antworten wurde die Akzeptanz als zentraler Faktor für die unternehmerische Verwendung oder Nichtverwendung von Genome Editing dargestellt.

Ein gutes Beispiel dafür, wie Unternehmen ihre Nutzung von Genome Editing auf die Kundinnen- und Kundenakzeptanz abstimmen, findet sich in den Schilderungen eines Pharmazieunternehmens. Dieses gab an, dass es Genome Editing nur in Bereichen einsetzen würde, in denen eine hohe gesellschaftliche Akzeptanz vermutet wird. In anderen Bereichen würde Genome Editing nur dann verwendet werden, wenn die Ziele nicht mit anderen Methoden mit vernünftigem Aufwand erreichbar wären.

Infobox 38: GVO in der Schweiz und gesellschaftliche Akzeptanz

Ausserhalb der Schweiz gibt es mehrere Studien zur Haltung von Konsumentinnen und Konsumenten zu Nahrungsmitteln, die mit Genome Editing hergestellt wurden (z. B. Ishii & Araki, 2016b; Shew, Nalley, Snell, Nayga & Dixon, 2018). In der Schweiz selbst gibt es kaum statistische Erhebungen, die dabei helfen könnten, die gesellschaftliche Akzeptanz von Genome Editing in der allgemeinen Schweizer Bevölkerung einzuschätzen. Vereinzelt Studien haben sich mit der Akzeptanz von GVO in spezifischen Kontexten auseinandergesetzt, so wie eine etwas ältere Studie, die Studierende der ETH Zürich befragte (n = 2688). Diese Umfrage konnte eine kritische Stimmung gegenüber Gentechnik bei den befragten Studierenden aufzeigen; insbesondere was die Einstellungen zur Verwendung von GVO in der Landwirtschaft anbelangt (Tutkun & Lehmann, 2008).

Alternativ dazu können Volksinitiativen in der Vergangenheit und die derzeitige Gesetzeslage hilfreiche Indikatoren für die Einstellung der Schweizerinnen und Schweizer zum Thema GVO sein. Im November 2005 wurde über die Volksinitiative «Für Lebensmittel aus gentechnikfreier Landwirtschaft» abgestimmt – 55,7 % der Abstimmenden nahmen die Initiative an (Schweizerische Bundeskanzlei, 2005). Daraus resultierte ein fünfjähriges Moratorium, welches den Anbau von GVO in der Schweizer Landwirtschaft verbietet. Dieses Moratorium wurde bereits dreimal verlängert; das aktuelle Moratorium läuft 2021 aus.

In Bezug auf mit Genome Editing veränderte Organismen ist die kontroverse Frage zentral, ob solche Organismen überhaupt als GVO verstanden werden sollen oder nicht (siehe Kapitel 6).

Es kann festgehalten werden: für die Entscheidung, ob Genome Editing im Unternehmen verwendet werden soll oder nicht, ist die Einschätzung der gesellschaftlichen Akzeptanz wichtig. Allerdings erscheint nicht klar, wie es um diese gesellschaftliche Akzeptanz genau beschaffen ist. Manche Unternehmen vermuteten bei den Schweizer Konsumentinnen und Konsumenten eine eher kritische Einstellung, insbesondere wenn es um Anwendungen von Genome Editing im Bereich der Nahrungsmittelproduktion geht. Viele Unternehmen gaben jedoch an, dass Unsicherheit darüber herrsche, wie es um die gesellschaftliche Akzeptanz von Genome Editing in der Schweizer Bevölkerung bestellt sei.

11.2.3 CRISPR und Veränderungen in der Forschung

«[...] geht heute leichter und schneller.» (Unternehmen # 10)

Um besser zu verstehen, was CRISPR¹⁶⁹ für die Forschung auf Unternehmensebene bedeuten kann, lohnt sich eine genauere Auseinandersetzung mit den beiden Unternehmen im Umfragesample, die Genome Editing bereits nutzen. Beide Unternehmen verfügen über eine For-

¹⁶⁹ Dieses Kapitel beschränkt sich nur auf die CRISPR-Technologie, da im Fragebogen Veränderungen in der Forschung nur im Zusammenhang mit CRISPR thematisiert wurden.

schungs- und Entwicklungsabteilung, nutzten CRISPR und verwendeten bereits vor der CRISPR-Technologie andere Genome Editing-Verfahren.

Die in der Umfrage dargestellten Auswirkungen von Genome Editing und die Erwartungen daran sind bei den beiden befragten Unternehmen sehr unterschiedlich. In der Einschätzung der Auswirkungen der CRISPR-Technologie auf das Unternehmen besteht lediglich eine Gemeinsamkeit: Beide Unternehmen gaben an, dass die CRISPR-Technologie den Forschungsprozess beschleunigen würde.

Infobox 39: Beschleunigung von Forschung und Innovation durch neue Genome Editing-Verfahren?

Die Einschätzung, dass neue Verfahren im Bereich von Genome Editing eine Beschleunigung mit sich bringen, findet sich sowohl in der Literatur als auch in den Gesprächen mit Expertinnen und Experten. Mehrere Interviewte gaben an, dass Genome Editing-Verfahren dabei helfen würden, Prozesse schneller und effizienter zu machen (Interviews mit J. Seebach, J. Denner und A. Rauch). Diese Beschleunigung wird in der Literatur auch konkret beschrieben. Beispielsweise wurde die Schaffung von Knock-out-Schweinen für Xenotransplantation von 36 Monate auf vier Monate radikal verkürzt (Li et al., 2015, S. 21); siehe dazu auch Kapitel 3. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine derartige Beschleunigung in den diversen Anwendungsfeldern und bei verschiedenen Zielen der Nutzung unterschiedlich hoch ist.

Darüber hinaus werden die Auswirkungen von CRISPR aber unterschiedlich beschrieben und eingeschätzt. Dies beginnt schon bei den Konsequenzen der oben genannten Beschleunigung der Forschungsprozesse: Während Unternehmen # 9 angab, dass diese Beschleunigung zu einem Ansteigen der Zahl der Arbeitsplätze führen wird, da mehr Forschungsprojekte gleichzeitig durchgeführt werden können, gab Unternehmen # 10 eine gegenteilige Einschätzung. Die Anzahl der Arbeitsplätze würde sinken, da Forschungs- und Entwicklungsvorhaben durch die Beschleunigung und einfachere Anwendung mit weniger Aufwand (und Mitarbeitenden) durchgeführt werden könnten. Gerade diese divergierenden Beurteilungen zeigen das vielfältige und ungewisse Potenzial von Genome Editing für Unternehmen, aber auch die derzeitigen Einschränkungen der Untersuchung von wirtschaftlichen Auswirkungen dieser Technologie.

Unternehmen # 10 erwähnt mehrmals, dass die CRISPR-Technologie Forschungsprozesse nicht nur schneller, sondern auch billiger machen würde. Gleichzeitig wies die befragte Person aber auch auf gewisse Einschränkungen in der Bewertung der Wirkungen von CRISPR hin. Die Technologie sei zwar ein praktisches Werkzeug mit vielen Vorteilen, allerdings bringe es keine gänzlich neuen Paradigmen oder Arbeitsprozesse mit sich. Diese Aussage ergänzt sich mit einigen Erkenntnissen aus anderen Teilen der vorliegenden Untersuchung. Dort zeigt sich, dass CRISPR für Anwendungsfelder wie Xenotransplantation, Keimbahntherapie und somatische Gentherapie zwar relevant ist, allerdings die Technologie nichts an der grundsätzlichen Logik dieser Anwendungen verändert. Vielmehr beschleunigt es die Umsetzung von vielen Projekten, die auch sonst – über eine längere Zeitspanne – durchgeführt worden wären.

11.2.4 Auswirkungen auf Unternehmen

Während relativ klare Aussagen zu den Auswirkungen von Genome Editing in Bezug auf die Forschungs- und Entwicklungstätigkeit artikuliert wurden, ist dies bezüglich anderer Unternehmensmerkmale nicht der Fall, vielmehr herrschte Unsicherheit.

Dies zeigte sich insbesondere in Bezug auf die Auswirkungen von Genome Editing auf zentrale Unternehmensgrößen wie Umsatz, Gewinn und Vollzeitarbeitsplätze. Diesbezüglich gaben Unternehmen häufig an, nicht einschätzen zu können, wie sich Genome Editing auf diese Größen im Unternehmen auswirken wird. Diejenigen, die eine Abschätzung abgaben, vermuteten überwiegend keine Veränderung von Umsatz, Gewinn und Vollzeitarbeitsplätzen durch Genome Editing.

Ein konkreter Einflussfaktor, der von den Unternehmen selbst aufgebracht wurde, ist der des steigenden Wettbewerbs. Ein Unternehmen gab z. B. an, dass sich der Wettbewerb mit grossen Unternehmen mit mehr Ressourcen für Forschung und Entwicklung im Bereich Genome Editing verschärfen würde. Andere Unternehmen verwiesen auf Druck aus dem Ausland: einerseits durch die mittlerweile sehr einfach gewordene Möglichkeit genetischer Veränderungen und andererseits durch einen Wettbewerbsvorteil der USA in dem Bereich, da die Genome Editing-Technologie dort schneller eingesetzt werden würde.

11.2.5 Genome Editing als irrelevante Technologie

Jene beiden Unternehmen, die angaben, Genome Editing auch in Zukunft nicht nutzen zu wollen, hatten kein erkennbares gemeinsames Narrativ hinsichtlich der Relevanz und Auswirkung von Genome Editing auf das eigene Unternehmen:

- Unternehmen # 3 beschrieb Genome Editing als nicht relevant für das eigene Unternehmen und erwartete auch keinerlei Veränderungen durch die Technologie.
- Unternehmen # 11 verwendete Genome Editing zwar auch nicht, schätzte es aber trotzdem als ein wichtiges Thema für das eigene Unternehmen ein und erwartete durch die Technologie mehrere Veränderungen im eigenen Unternehmen wie Gewinn- und Umsatzsteigerung.

Diese unterschiedlichen Einschätzungen sind vermutlich hauptsächlich dem Umstand geschuldet, dass Unternehmen # 11 mit Produkten handelt, die für die Anwendung von Genome Editing verwendet werden, während Unternehmen # 3 kaum unternehmerischen Bezug zu dem Thema zu haben scheint.

Der Fall von Unternehmen # 3 kann als stellvertretend für einen Typus an Unternehmen verstanden werden, der zwar in Pharmazie, Agrarwirtschaft oder Lebens- und Futtermittelherstellung tätig ist, Genome Editing aber aufgrund der Unternehmensausrichtung (Ziele, Produkte etc.) als nicht relevant einschätzt. Zwar gibt es von diesem Typus nur wenige Unternehmen in der Umfrage selbst, allerdings liegt die Vermutung nahe, dass es noch viele weitere solche Unternehmen in der Schweiz gibt. Insbesondere die Rückmeldungen, die während der Kontaktaufnahme für die Umfrage entstanden sind, deuten darauf hin. Auch die hohe Zahl an un-

begründeten Nichtteilnahmen der Unternehmen an der Umfrage könnte u. a. dem Umstand geschuldet sein, dass Genome Editing als nicht relevant für das eigene Unternehmen verstanden wurde.

11.2.6 Einschätzung von rechtlichen Rahmenbedingungen

Mit dem Aufkommen von Genome Editing-Verfahren stellte sich relativ rasch die Frage nach deren rechtlicher Bewertung und der Anpassung vorhandener rechtlicher Rahmenbedingungen. Insbesondere in Bezug auf die Anwendung im Landwirtschaftsbereich (siehe Kapitel 6) ist die rechtliche Beurteilung ein zentraler Diskussionsgegenstand. Gruber und Sommer (Kapitel 9 in diesem Band) befassen sich im Detail mit damit zusammenhängenden Fragen.

Vor diesem Hintergrund wurden die Teilnehmenden der Umfrage gebeten, ihre Einschätzungen zu den rechtlichen Rahmenbedingungen sowie Patentsituationen in Bezug auf die Verwendung von Genome Editing abzugeben. Es zeigte sich, dass keines der Unternehmen die rechtlichen Rahmenbedingungen in der Schweiz als eher oder sehr förderlich für die Verwendung von Genome Editing einschätzte. Stattdessen teilten sich die Antworten in drei circa gleich grosse Gruppen: zum Ersten in Unternehmen, die keine Einschätzung abgeben konnten oder sich diesbezüglich unsicher waren («weiss nicht/kann ich nicht einschätzen»); zum Zweiten Unternehmen, die diese Rahmenbedingungen als weder hinderlich noch förderlich, also gewissermassen neutral einschätzten; zum Dritten Unternehmen, welche die Rahmenbedingungen als eher oder sehr hinderlich einschätzten. In den offenen Antworten wurde angemerkt, dass es in der Schweiz an klaren gesetzlichen Grundlagen fehle und dass die Gesetzeslage für Genome Editing bei eukaryotischen im Gegensatz zu prokaryotischen Organismen restriktiv sei.

Infobox 40: CRISPR-Patentsituation

Die Anzahl an Patenten im Bereich Genome Editing ist insbesondere seit der Nutzbarmachung von CRISPR/Cas9 stark gestiegen. Die meisten mit CRISPR in Verbindung stehenden Patentanträge in Europa wurden dabei von US-amerikanischen Firmen eingereicht (Brinegar et al., 2017; Egelie et al., 2016). Die Nutzung von CRISPR für nicht profitorientierte Forschung ist nicht eingeschränkt, sondern wird durch die Patenhalterinnen und -halter und zum Teil auch durch offene Zugänge zu Daten ermöglicht, etwa durch die Organisation Addgene, die als Repository und Anbieterin von Plasmiden und anderen CRISPR-Ressourcen fungiert (Addgene, o. J.). Die Lizenzen für die Anwendung von verschiedenen CRISPR-Technologien in kommerzieller Forschung und Produktentwicklung werden von den ursprünglichen Patenhalterinnen und -haltern unterschiedlich gehandhabt. Es gibt sowohl Lizenzen, die exklusiv an profitorientierte Unternehmen vergeben wurden (Egelie et al., 2016); als auch nicht exklusive Lizenzen, die für kommerzielle Akteurinnen und Akteure verfügbar gemacht werden (Rozen, 2018).

Die rechtliche Auseinandersetzung zwischen der University of California, Berkeley, und dem Broad Institut, die beide Ansprüche am geistigen Eigentum für die Anwendung von CRISPR/Cas9-Systemen für Genome Editing geltend machten, wurde im September 2018 zugunsten des Broad Institutes entschieden. Das Ergebnis dieser rechtlichen Auseinandersetzung dürfte ökonomische Auswirkungen haben, wenngleich sich die Folgen durch die sich rasant entwickelnde Forschung zu CRISPR-Systemen relativieren könnten, da intensiv an neuen, effizienteren und billigeren Technologien als CRISPR/Cas9 geforscht wird (Ledford, 2018).

Bei den Fragen zur Patente- und Lizenzsituation zu Genome Editing in der Schweiz ist auffällig, dass ein Grossteil der Befragten mit «weiss nicht/kann ich nicht einschätzen» antwortete. Auch bei der Patente- und Lizenzsituation gab es kein Unternehmen, das ebendiese als eher oder sehr förderlich einschätzte. Ein Unternehmen wies darauf hin, dass insbesondere die Patentlandschaft rund um die CRISPR-Technologie sehr verwirrend sei.

11.3. Diskussion und Ausblick

Wenngleich die Datenlage der vorliegenden Analyse begrenzt ist, können aus der empirischen Untersuchung dennoch Erkenntnisse zu möglichen ökonomischen Auswirkungen von Genome Editing abgeleitet werden. Diese können eine Grundlage für weitere Untersuchungen bilden, die sich umfassender mit den wirtschaftlichen Potenzialen von Genome Editing beschäftigen.

Genome Editing steht in Konkurrenz zu etablierten Verfahren, deren Anwendung trotz der wahrgenommenen Einfachheit und Schnelligkeit der neuen Verfahren weiterhin verfolgt wird. Die Befragung hat zwar gezeigt, dass in Genome Editing-Verfahren von einigen Unternehmen Anwendungspotenzial gesehen wird, dass dies aber nicht für alle Unternehmen gleichermassen gilt.

Die gesellschaftliche Akzeptanz erscheint als zentraler Faktor in Überlegungen der untersuchten Unternehmen zur Verwendung oder Nichtverwendung von Genome Editing. Sowohl für Pharmaunternehmen als auch für Unternehmen aus den Bereichen Agrarwirtschaft sowie Lebens- und Futtermittelherstellung ist die Einstellung von Kundinnen und Kunden zu Genome Editing-Produkten und -Dienstleistungen von grosser Bedeutung. Gleichzeitig artikulieren manche Unternehmen Unsicherheit über die genaue Einstellung von potenziellen Kundinnen und Kunden. In der Annahme, dass diese Tendenzen auch in anderen relevanten Schweizer Unternehmen zu finden sind, können weitere Forschungen an diesem Punkt ansetzen, indem sie sich mit den Meinungen der Konsumentinnen und Konsumenten in der Schweiz zu Genome Editing beschäftigen. Ein genaueres Bild der gesellschaftlichen Akzeptanz von Genome Editing-Verfahren in der Schweiz (und darüber hinaus) könnte mehr Klarheit über die ökonomischen Potenziale von Genome Editing-Technologien für Unternehmen in der Schweiz schaffen.

Ausserdem macht die Untersuchung klar, dass trotz einer positiven Grundhaltung gegenüber neuen Genome Editing-Verfahren diese nicht in jedem Fall positive ökonomische Auswirkungen auf alle Unternehmen und Stakeholder haben müssen. So konnten uneinheitliche Einschätzungen hinsichtlich der Auswirkungen auf Arbeitsplätze oder Marktstellung ausgemacht werden. Der Einsatz von Genome Editing könnte so, je nach wirtschaftlicher und unternehmerischer Dynamik, einen positiven Einfluss auf Arbeitsplätze (Schaffung von Arbeitsplätzen) haben, aber auch Arbeitsplätze vernichten. Neue oder bestehende Unternehmen, die Genome Editing nutzen, könnten den Wettbewerb in bestimmten Bereichen erhöhen und eine starke Konkurrenz darstellen. Dies könnte auch zu negativen Auswirkungen auf Schweizer Unternehmen und Wirtschaft haben, wenn, wie in der Umfrage durch Teilnehmende expliziert, andere Wirtschaftsstandorte die Technologie früher oder umfassender nutzen bzw. nutzen dürfen.

Obwohl manche Befragte Einschätzungen darüber abgaben, welchen Einfluss Genome Editing in Zukunft auf ihr Unternehmen haben könnte, fielen die Anmerkungen dazu insgesamt eher zurückhaltend aus. Das könnte daran liegen, dass es mehrere Faktoren rund um das Thema Genome Editing gibt, die noch unklar sind oder sich in Zukunft ändern könnten, wie z. B. die rechtlichen Bedingungen, neu entwickelte Technologien und Anwendungsgebiete und die damit in Verbindung stehenden Lizenzen und Patente.

Die identifizierten Themenkomplexe, die von den Unternehmen stark gemacht bzw. abseits der gestellten Fragen aufgebracht worden sind, können als Anhaltspunkte für zukünftige Untersuchungen dienen. Ob und wie genau die vermuteten Tendenzen auch in anderen Unternehmen wirklich vorhanden sind, kann an dieser Stelle aber nicht endgültig dargelegt werden und muss in weiteren Studien zum Thema ökonomische Potenziale von Genome Editing in der Schweiz festgestellt werden. Dabei ist die vorliegende Studie hilfreich, indem sie Themen für mögliche inhaltliche Akzentsetzungen aufbringt.

12. Fazit

Alexander Lang, Erich Griessler, Armin Spök, Lukas Kaelin, Michael Fuchs, Dominik Harrer, Malte Gruber, Caroline Hammer, Helmut Hönigmayer und Florian Winkler

Die vorliegende interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung zu Genome Editing hat sich mit den Grundlagen von Verfahren wie ZFN, TALEN oder CRISPR und ihre Anwendungen in Humanmedizin, Landwirtschaft und Umwelt beschäftigt. Sie hat die Chancen und Risiken, Möglichkeiten und Herausforderungen, Prognosen und Unklarheiten von Genome Editing herausgearbeitet und diskutiert. Sie hat rechtliche Rahmenbedingungen und ethische Diskurse zu Genome Editing analysiert und eine explorative Untersuchung der ökonomischen Implikationen von Genome Editing in der Schweiz vorgelegt.

Die jeweiligen Kapitel haben bereits die sich aus ihrer Untersuchungsperspektive heraus ergebenden zentralen Erkenntnisse erörtert und Schlüsse daraus gezogen. Diese sollen hier nicht erneut einzeln hervorgehoben und im Detail diskutiert werden; Leserinnen und Leser, die anwendungsspezifische Fragen haben oder Überlegungen zu bestimmten Anwendungsgebieten oder Aspekten anstellen wollen, seien an die jeweiligen Kapitel des Berichtes verwiesen. Das vorliegende Kapitel diskutiert hingegen zentrale gemeinsame Aspekte der Nutzung von Genome Editing in einer Zusammenschau. Ziel ist es, übergeordnete Sachverhalte zu identifizieren, die nicht nur mit einer spezifischen Anwendung von Genome Editing verbunden sind. Der interdisziplinäre Austausch innerhalb des Projektteams, die Gespräche mit der Begleitgruppe und die Diskussionen in den Stakeholder-Workshops haben deutlich gemacht, dass eine Reihe von bereichs- und anwendungsübergreifenden Aspekten von Genome Editing existieren, unabhängig von Detailunterschieden aufgrund von Anwendungszielen und -kontexten oder den genomeditierten Organismen.

12.1. Genome Editing: ein verflochtenes und komplexes Thema

Genome Editing-Verfahren – und unter diesen insbesondere CRISPR/Cas9 – haben sich in kurzer Zeit in Forschung und Entwicklung durchgesetzt. Sehr bald nach Entdeckung der Funktion von CRISPR/Cas9 in Bakterien (2007) wurde von der ersten zielgerichteten Nutzung berichtet (2012) und kurze Zeit darauf nahm die Anwendung dieses neuen Genome Editing-Verfahrens in unterschiedlichen Bereichen rasant zu, während andere Verfahren wie Meganuklease, ZFN oder TALEN aufgrund verschiedener Nachteile seltener verwendet wurden und werden (siehe Kapitel 2 und insbesondere Abschnitt 2.4).

Die Studie hat unterschiedliche Anwendungsfälle besprochen, wie die Modifikation von Tieren als Organquellen, den medizinischen Eingriff in menschliche Zellen oder die menschliche Keimbahn, die Saatgutentwicklung und Tierzucht in der Landwirtschaft sowie die weitflächige Modifikation der Fauna mittels Gene Drives. Genome Editing wird in diesen Feldern und in den

analysierten Studien sowohl für das Ausschalten einzelner Gene oder mehrerer Gene zugleich genutzt als auch für das gezielte Einbringen arteigener (Cisgene) oder artfremder Gene (Transgene). Versuche und Massnahmen werden an Zellen oder Geweben, an Mikroorganismen, an Pflanzen, Tieren oder sogar an Menschen durchgeführt. Dabei hat sich gezeigt, dass die Verfahren selbst über verschiedene Eigenschaften und Potenziale verfügen. Die Einbringung der Genome Editing-Systeme, deren Zielgenauigkeit und Wirksamkeit, mögliche On- und Off-Target-Effekte und deren Auswirkungen auf den editierten Organismus sind in einem gewissen Rahmen verschieden. Ähnliches gilt für die gesellschaftliche und ethische Beurteilung von Genome Editing-Anwendungen. Genome Editing ist auf Verfahrensebene bereits komplex, darüber hinaus aber auch in der praktischen Umsetzung in unterschiedlichen Anwendungskontexten.

Genome Editing-Verfahren benötigen eine Reihe anderer Technologien, um ihre angestrebten Ziele zu erreichen. Zentral sind Sequenzierungsverfahren, die sowohl vor der Editierung eingesetzt werden, um überhaupt DNA-Zielsequenzen identifizieren zu können, als auch nach der Editierung für die Analyse des Erfolgs oder Misserfolgs und der Suche nach möglichen Nebenwirkungen des Genome Editings. Bei der Einbringung der Genome Editing-Systeme spielen verschiedene Ansätze ihrer «Verpackung» sowie deren Einbringung in die Zellen beziehungsweise Zellkerne eine wichtige Rolle (siehe Kapitel 2). Je nach Anwendungsfeld sind weitere Begleittechnologien notwendig, ohne die eine Nutzung von Genome Editing nicht möglich wäre (beispielsweise Methoden der PID bei Keimbahneingriffen). Es sind nicht immer notwendigerweise Genome Editing-Systeme und deren Wirkung an sich, welche die Wissenschaft vor Herausforderungen stellt oder welche gesellschaftlich umstritten sind. Dies zeigt sich etwa bei somatischer *in vivo* Gentherapie, bei der gerade die zielgenaue Einbringung der Genome Editing-Systeme mittels Vektoren in die erwünschten Körperzellen in bestimmten Fällen bislang schwer zu bewerkstelligen und mitunter mit negativen Auswirkungen verbunden ist (siehe Kapitel 4).

Dieser Vielfältigkeit und Komplexität gerecht zu werden, stellt eine Herausforderung im Umgang mit Genome Editing – etwa auch im Rahmen einer Technikfolgenabschätzung – dar. Es existiert nicht ein Ansatz des Genome Editings, sondern ein Bündel verschiedener biotechnologischer Methoden, die zu unterschiedlichen Zwecken an unterschiedlichen Zellen und Organismen eingesetzt und laufend weiterentwickelt werden. Je nach verwendetem Verfahren, Einsatzziel und behandeltem Organismus sind unterschiedlichen Herausforderungen zu begegnen und Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Je nach Anwendung und Zielsetzung können die gesellschaftlichen Implikationen und Beurteilungen unterschiedlich ausfallen. Genome Editing-Verfahren entziehen sich damit zu einem gewissen Grad einer pauschalen Beurteilung und sollten differenziert betrachtet werden, auch in Diskussionen über den Umgang mit Genome Editing.

Der Einsatz von Genome Editing braucht über die Technik und das Wissen hinaus institutionelle und gesellschaftliche Rahmenbedingungen und Praktiken, um überhaupt eingesetzt werden zu können. Diese sind ihrerseits zu reflektieren, zu diskutieren und gegebenenfalls zu realisieren oder zu modifizieren. Dies verdeutlicht das Beispiel der Keimbahntherapie (siehe Kapitel 5): Selbst wenn Keimbahneingriffe zur Prävention der Weitergabe von Erbkrankheiten sicher und

wirksam sein sollten, so müssten Praktiken der menschlichen Reproduktion an diese Intervention angepasst werden. Das bedeutet, dass Paare, bei denen Fälle von Erbkrankheiten bekannt sind, assistierte Reproduktionen (IVF und PID) durchlaufen müssen. Sollten verschiedene genetisch bedingte Erkrankungen behandelt werden, bei denen keine Prädisposition der Eltern bekannt ist oder die spontan aufgrund einer genetischen Mutation entstehen, so müsste dies durch indikationslose genetische Tests der Eltern oder routinemässige IVF und PID erfolgen. Es stellt sich die Frage, inwiefern ein solches Screening sozial wünschenswert, effektiv und finanzierbar wäre. Die Kostenfrage stellt sich auch in Hinblick auf somatische Gentherapie mittels Genome Editing. Diese würde voraussichtlich hohe Kosten verursachen,¹⁷⁰ die durch das Gesundheitssystem (oder Individuen) getragen werden müssten.

12.2. Höhere Präzision und Geschwindigkeit – mitunter unklare Auswirkungen

Die wissenschaftlichen Einschätzungen über die verschiedenen Anwendungsbereiche hinweg vermitteln trotz dieser Unterschiede ein ähnliches Bild davon, was sich in Wissenschaft und Forschung durch Genome Editing-Verfahren und insbesondere CRISPR verändert hat. Genome Editing wird als revolutionäre Technologie beschrieben. Der Begriff Genome Editing sowie synonym gebrauchte Ausdrücke wie Genom-Chirurgie, Gen-Skalpell und Gen-Schere tragen das Bild einer präzisen Technologie zur Veränderung der DNA (siehe Kapitel 10, Abschnitt 10.3.1). Ergänzt wird diese Präzision noch um die Beschleunigung und Vereinfachung genetischer Modifikationen.

Die Einschätzung, dass Genome Editing-Verfahren genauer, schneller und einfacher sind, ist trotz dieses Bildes immer im Vergleich zu zuvor genutzten Methoden zur Veränderung von DNA zu sehen. Mit Genome Editing vorgenommene Modifikationen der DNA waren mitunter bereits vor Genome Editing möglich, jedoch nur unter höheren Anstrengungen und Ressourceneinsatz zu bewältigen. Das Verändern der DNA ohne Einbringen von Fremd-DNA wurde bereits mit Gene Targeting mittels homologer Rekombination in unterschiedlichen Organismen betrieben (siehe Abschnitt 2.3). Jedoch wurden Effizienz und Effektivität durch die Nutzung des Prinzips des Doppelstrangbruchs mittels Nukleasen, worauf die hier besprochenen Genome Editing-Verfahren beruhen, vervielfacht. Gerade die Möglichkeit der genetischen Veränderung mit Genome Editing ohne Zuführen von genetischem Material hat für Diskussion gesorgt; vor allem im Bereich von Landwirtschaft und Pflanzenzucht in Bezug auf die Einordnung der so entstandenen Organismen (GVO oder Nicht-GVO; siehe Kapitel 6). Aber auch die Herstellung gezielter DNA-Veränderungen entlang von DNA-Vorlagen (seien dies Trans- oder Cisgene) mittels HDR ist durch die grössere Zielgenauigkeit der Genome Editing-Systeme vereinfacht beziehungsweise überhaupt ermöglicht worden.

Im Vergleich der Genome Editing-Systeme ist vor allem die Herstellung von CRISPR-Systemen (etwa CRISPR/Cas9) in den meisten Fällen einfacher und schneller möglich. Mit CRISPR können verschiedene Modifikationen der DNA gleichzeitig vorgenommen werden, was wiederum

¹⁷⁰ Zumindest anfangs, wobei eine genaue Schätzung der Kostenentwicklung schwer möglich ist, genauso wie die Berechnung von Opportunitätskosten bei Nichtverwendung von somatischer Gentherapie.

die Herstellung genetisch veränderter Organismen beschleunigt (siehe Kapitel 2, Abschnitt 2.4). Gerade die relative Einfachheit von CRISPR-Systemen macht deren rasche Verbreitung in Forschung und Entwicklung verständlich. Genome Editing-Verfahren nehmen bereits heute, erst wenige Jahre nach deren Entdeckung, eine zentrale Rolle in der genetischen und biotechnologischen Forschung und Entwicklung ein. Dies hat sich in dieser Untersuchung in ganz unterschiedlichen Anwendungsbereichen gezeigt, so etwa im Forschungsfeld Xenotransplantation, in dem die Modifikation genetisch angepasster Schweine als Organquellen bereits mit anderen Mitteln betrieben wurde, mit Genome Editing jedoch vereinfacht und beschleunigt werden konnte. In Folge des Einsatzes von Genome Editing-Methoden wurde so eine Vielzahl verschiedener Modifikationen gleichzeitig umgesetzt und die Überlebensdauer in Xenotransplantations-Tierversuchen verlängert (siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.4). Ein anderes Beispiel ist Weizen, bei dem Zielgene in allen sechs vorhandenen Sätzen genetischer Information gleichzeitig verändert werden können (siehe Kapitel 6, Abschnitt 6.2).

Studien zeigen aber, dass selbst neue Genome Editing-Verfahren in ihrer Anwendung immer wieder unerwünschte Effekte produzieren. Sie sind zwar präziser als andere Methoden der Gentechnik zuvor, aber nicht immer für sich genommen präzise. Genome Editing ruft etwa DNA-Doppelstrangbrüche und -Veränderungen an unerwünschten Stellen hervor, sogenannte Off-Target-Effekte, oder produziert an den Zielregionen der DNA Veränderungen, die so nicht erwünscht waren, die sogenannten On-Target-Effekte (siehe Abschnitte 2.5.3 und 2.5.4). Es wird befürchtet, dass diese Off- und On-Target-Effekte unerwünschte Auswirkungen auf die Funktion des jeweils modifizierten Organismus haben könnten, etwa bei somatischer Gentherapie oder Keimbahneingriffen auf die Gesundheit des behandelten Menschen (siehe Kapitel 4 und 5). Bei Gene Drive könnte es die Effizienz der Massnahme beeinträchtigen oder auch zu unerwünschten Genveränderungen in den Zieltierarten führen (siehe Kapitel 7). Die Auswirkungen von derartigen Effekten sind derzeit schwer abzusehen und fallspezifisch zu beurteilen.

Das in Wissenschaft und Medien zumeist besprochene CRISPR/Cas9-Verfahren stellt nicht das «letzte» Genome Editing-Verfahren dar. Verschiedene Entwicklungsbemühungen zielen weiterhin auf dessen Verbesserung ab, etwa indem andere Endonukleasen als Cas9 (als «Schere») erforscht werden. Darüber hinaus wird an Verfahren gearbeitet, deren Grundprinzipien sich von dem der bisherigen Genome Editing-Verfahren – Hervorrufen eines Doppelstrangbruchs und Veränderung mittels zelleigener Reparaturmechanismen (siehe Kapitel 2) – unterscheiden. Derartige neuere Ansätze wie Base Editing oder RNA-Editing könnten bei bestimmten Anwendungsfällen bessere Ergebnisse liefern und mitunter bestehende Befürchtungen (z. B. hinsichtlich Off-Target-Effekten) zerstreuen (siehe Kapitel 2, Abschnitt 2.4.5). Die weitere Präzisierung des Genome Editings mit unterschiedlichen Strategien wird also weiter vorangetrieben und Aussagen zur Präzision sind immer vor dem Hintergrund dieser fortlaufenden Entwicklung zu sehen.

Dabei sind nicht nur Off-Target-Effekte und deren Auswirkungen eine Herausforderung, sondern überhaupt die Identifikation von Off-Target-Effekten an sich. In der Literatur werden unterschiedliche Ansätze zur Feststellung von Off-Target-Effekten beschrieben. Während in manchen Studien das gesamte Genom sequenziert und überprüft wird, analysieren andere nur ausgewählte Abschnitte der DNA, in denen aufgrund von vorangegangenen Berechnungen

eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Off-Target-Effektes besteht. Durch diese unterschiedlichen Ansätze wird die Einschätzung und Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen erschwert. Ausserdem ist die Frage offen, wie häufig auch an anderen, nicht vorhergesehenen Stellen der DNA Off-Target-Effekte auftreten können und welche Auswirkungen diese mit sich bringen können. Systematische Forschung zu Off- und On-Target-Effekten erscheint deshalb notwendig, um Präzision und Sicherheit von Genome Editing-Verfahren in verschiedenen Anwendungsgebieten besser einschätzen zu können.

Ausserdem sind die Ausarbeitung und Einsetzung von adäquaten wissenschaftlichen Standards und Richtlinien für die Messung von Off-Target-Effekten angezeigt. Nur so kann die Vergleichbarkeit und Beurteilung verschiedener Studien ermöglicht und eine solide Grundlage für die Beurteilung von Genome Editing-Verfahren und -Anwendungen geschaffen werden (Doudna, 2015; Joung, 2015; Tycko, Myer & Hsu, 2016). Wissenschaftliche Entwicklung und Verbesserung von entsprechenden Nachweisverfahren findet statt (Bae, Park & Kim, 2014; Tsai et al., 2015; Zhao et al., 2017; Zischewski et al., 2017; Crosetto et al., 2013; Cameron et al., 2017): Forschung und Industrie – mit Unterstützung der US-Lebens- und Arzneimittelbehörde (FDA) – haben Schritte in diese Richtung unternommen (National Institute of Standards & Technology NIST, 2018).

Im Bereich der Pflanzenzüchtung wird derzeit davon ausgegangen, dass – im Gegensatz zu klassischer Gentechnik – kleine genetische Modifikationen durch Genome Editing¹⁷¹ nicht mehr als solche erkenn- und nachweisbar sind. Dies ist jedoch eine zentrale Vorbedingung für die Kontrolle des rechtskonformen Einsatzes von Genome Editing (siehe Kapitel 6). Daraus ergibt sich die Frage, wie mit der Möglichkeit der Nichtdeklarierung und Inverkehrbringung genomeditierter Pflanzen und Tiere und daraus hergestellter Lebens- und Futtermittel umgegangen werden kann und soll. Welche Begleitmassnahmen sind erforderlich, um eine Verknüpfung einer festgestellten genetischen Veränderung mit dem Einsatz von Genome Editing herstellen zu können?

Noch bevor Genome Editing-Verfahren zur Veränderung von DNA eingesetzt werden können, ist Wissen darüber notwendig, welche DNA-Abschnitte beziehungsweise Gene überhaupt verändert werden müssen, um ein bestimmtes Ergebnis zu erzielen (siehe Kapitel 2, Abschnitt 2.5.1). Das Wissen um die Funktion von Genen, die Wechselwirkung genetisch bedingter Eigenschaften untereinander sowie mit der Umwelt ist in vielen Bereichen immer noch eingeschränkt. Selbst unter der Annahme eines hochpräzisen und effizienten Genome Editings ohne Off-/On-Target-Effekte können die weiteren Auswirkungen je nach modifizierter DNA-Sequenz und Organismus nicht immer vorausgesehen werden. Ebenso wie in Bezug auf Off-Target-Effekte stellt sich die Frage, in welchem Mass Ungewissheit in Kauf genommen wird, um bestimmte Ziele, etwa die Therapie einer Krankheit mittels somatischer Gentherapie oder die Prävention von Malaria durch Gene Drives, zu erreichen. Diese Frage ist von Gesellschaft und Politik zu beantworten. Dabei sind insbesondere Wissenschaft, Medien und Politik gefordert, offen mit den Grenzen des bestehenden Wissens umzugehen. Sie müssen Unklarheiten und Unsicherheiten klar kommunizieren, um die Chancen und Risiken sowie allgemeiner die Aus-

¹⁷¹ Vor allem Punktmutationen beziehungsweise Gen-Knock-Outs. Bei Einbringung von transgener DNA kann diese identifiziert werden; wird jedoch DNA derselben Art eingebracht, ist dies unter Umständen nicht möglich.

wirkungen des Einsatzes von Genome Editing für unterschiedliche Zwecke besser diskutieren und einschätzen zu können.

Ein solch offener und transparenter Umgang mit den Grenzen des eigenen Wissens kann nicht in jedem Fall angenommen werden. Verschiedene Akteurinnen und Akteure vermitteln Prognosen und Erwartungen – sowohl hinsichtlich einer bevorstehenden erfolgreichen Realisierung von Eingriffen als auch möglicher negativer Auswirkungen –, die über eine unsichere empirische Grundlage verfügen. Die derzeitige hohe Erwartungshaltung rund um Genome Editing kann gezielt genutzt werden, um den mutmasslichen und zukünftigen Erfolg der eigenen Arbeit hervorstreichen. Das Hervorheben bestimmter Aspekte und Hintanstellen oder Weglassen anderer kann aus ganz unterschiedlichen Gründen erfolgen, etwa Publikationsdruck in der Wissenschaft oder politische oder ökonomische Interessen. Prognosen und Erwartungen, die unterschiedliche Akteurinnen und Akteure verbreiten, sollten vor dem Hintergrund auftretender «Hypes» rund um neue Technologien kritisch analysiert und hinterfragt werden. Die Grundlagen derartiger Einschätzungen müssen mit Sorgfalt begutachtet werden. Wenn die Grundlagen von Prognosen und Versprechungen nicht transparent gemacht werden, sind sie aktiv einzufordern. Versprechungen müssen vor dem Hintergrund der politisch-normativen Position, ökonomischen oder anderen Interessen der sie äussernden Akteurinnen und Akteure begutachtet werden.

12.3. Fortsetzung gesellschaftlicher Debatten und Kontroversen

Genome Editing-Anwendungen sind von technischen, aber auch sozialen Voraussetzungen abhängig. Soziale, ethische und praktische Zusammenhänge können unter Umständen Formen und Auswirkungen des Einsatzes von Genome Editing hemmen, verhindern, fördern oder verändern. In allen besprochenen Anwendungsfeldern stellt sich, noch bevor die technische Machbarkeit, die Sicherheit und die Auswirkungen in den Blick genommen werden, die Frage, ob und welche Anwendungen und damit einhergehende Notwendigkeiten prinzipiell gesellschaftlich erwünscht sind beziehungsweise inwiefern die Beantwortung dieser Frage einzelnen Individuen – etwa den Forscherinnen und Forschern, Unternehmerinnen und Unternehmern, Politikerinnen und Politikern oder letztendlich über den Markt den Konsumentinnen und Konsumenten – überlassen wird. Gleichermassen stellt sich die Frage, inwiefern mit Genome Editing und damit verbundenen Anwendungen technische Lösungen für Probleme gefunden werden, die auf sozialer Ebene ebenso gelöst werden könnten. Dafür ist Xenotransplantation und ihre Alternative der Umgestaltung des Organspendesystems ein Beispiel (siehe Kapitel 3, Abschnitt 3.5.1).

Die Debatten um Genome Editing spiegeln Kontroversen wider, die nicht neu sind, sondern die Gesellschaft seit längerer Zeit prägen. Es geht neben Fragen des Eingehens von Risiken unter anderem um Fragen der Legitimität menschlicher Eingriffe als «natürlich» angesehene Vorgänge,¹⁷² um Fragen des Verschaffens von Vorteilen bestimmter Akteurinnen und Akteure, der

¹⁷² Selbst scheinbar «natürliche» Vorgänge wie Fortpflanzung sind kulturell und sozial überformt und finden unter «künstlichen» institutionellen Rahmenbedingungen statt.

Ungleichverteilung von Nutzen und Risiken, der sozialen Ungleichheit und der Bewertung verschiedener biologischer Varianten des Lebens (siehe u. a. Kapitel 10). Anwendungen von Genome Editing sollten dementsprechend nicht nur auf ihre technische Realisierbarkeit und verbundenen Risiken reduziert werden. Sie sind als gesellschaftlich eingebettete Technologien zu verstehen, die vor dem Hintergrund bestehender sozio-normativer Herausforderungen und Konflikte eingeordnet werden, diese reproduzieren und gegebenenfalls verändern. Der Blick auf vergangene Kontroversen und gesellschaftliche Auseinandersetzungen ist daher lohnend, um einen konstruktiven gesellschaftlichen Umgang mit dieser neuen Technologie und damit verbundener Anwendungen zu finden.

Öffentlich geführte Debatten und ein gesellschaftlicher Diskurs zu Möglichkeiten, Risiken und der Erwünschtheit von Genome Editing-Anwendungen werden als eine Bedingung für einen angemessenen Umgang mit dieser Technologie gesehen. Über die Notwendigkeit einer breiten gesellschaftlichen Debatte besteht auch unter Forscherinnen und Forschern, die sich mit Genome Editing beschäftigen, ein breiter Konsens (Baltimore et al., 2015; Bosley et al., 2015; S. Chan et al., 2015; Doudna, 2015; Hildt, 2016). Genauso beinhalten die Stellungnahmen verschiedener Organisationen immer wieder die Forderung einer öffentlichen Debatte. Diese Forderung wurde auch in den Stakeholder-Workshops oder von interviewten Expertinnen und Experten geäußert. Dabei gilt es jedoch, die Bedingungen einer öffentlichen Debatte zu reflektieren:

- **Zielsetzung:** Welche Ziele sind mit einer solchen Debatte verbunden? Was geschieht mit den Ergebnissen? Wie werden sie in der weiteren gesellschaftlichen, politischen und wissenschaftlichen Praxis berücksichtigt? Welche Themen werden initial adressiert?
- **Teilnahme:** Wer sollte an der Debatte teilnehmen? Wie werden verschiedene Stakeholdergruppen (z. B. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, Unternehmen, Bürgerinnen und Bürger) adäquat eingebunden? Wie kann eine Teilnahme ganz unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen erreicht werden? Welche Ressourcen (Informationen, Zeit, Geld etc.) benötigen unterschiedliche soziale Gruppen, damit eine Teilnahme für sie möglich ist?
- **Prozess und Umsetzung:** Wie muss eine derartige Debatte gestaltet sein, um konstruktiv zu sein? Wie kann sie initiiert und moderiert werden? Wie treten verschiedene Akteurinnen und Akteure beziehungsweise Gruppen auf Augenhöhe in Kontakt zueinander? Was braucht es für einen offenen und vorurteilsfreien Umgang miteinander? Wie wird mit neu aufgebrachten Themen umgegangen?
- **Ergebnisse:** Wie sollen die Ergebnisse vorliegen? Was geschieht mit den Ergebnissen? Welche Legitimität hat ein in der Debatte gefundener Konsens oder Dissens? Wie werden die Ergebnisse in die Praxis überführt?

Wird versucht, eine Debatte über ein mit Genome Editing verbundenes Thema zu initiieren, müssen u. a. diese Aspekte offen adressiert und reflektiert werden. Geht es darum, zu einer Entscheidung über die rechtliche Regulierung bestimmter Genome Editing-Anwendungen zu kommen oder soll die Debatte den gegenseitigen Austausch zwischen Wissenschaft und Gesellschaft fördern? Wer sollte aktiv an der Debatte teilnehmen und wer benötigt dafür entsprechende Ressourcen und Unterstützung, etwa Grundlagenwissen über Genome Editing? Welche Interessen sind mit der Teilnahme unterschiedlicher Stakeholder verbunden (z. B. wirt-

schaftliche Interessen von Unternehmen oder Organisationen)? Welche Informationen etwa zu Risiken verschiedener Genome Editing-Anwendungen müssen geteilt werden, um eine offene Debatte zu ermöglichen?

Ein gesellschaftlicher Austausch sollte nicht instrumentell der Belehrung der Bevölkerung, der Sammlung von Daten oder der Schaffung von Akzeptanz oder Ablehnung von Genome Editing-Anwendungen oder damit verbundenen politischen Entscheidungen dienen. Er sollte offen gestaltet sein, verschiedene Perspektiven auf unterschiedliche Aspekte des Themas erlauben und nicht notwendigerweise in einen Konsens münden. Dabei ist es wichtig, die Balance zu halten zwischen der (mitunter legitimen) Forderung nach einer Diskussion von Sachinformationen und Fakten und dem Offenhalten der Debatte für grundlegend normative oder ethische Einwände oder auf den ersten Blick «nicht relevanten» Wissens. Sosehr eine «informierte Debatte» als erstrebenswertes Ziel erscheint, so sehr sind Grenzziehungen zwischen «legitimen» und «nicht legitimen» Wissensbeständen und Argumenten mitunter bestehenden gesellschaftlichen Machtstrukturen und Hierarchien geschuldet (grundlegend dazu Foucault, 2014).

In den verschiedenen Teilen der vorliegenden Untersuchung haben sich neben widerstreitenden normativen Positionen auch unterschiedliche Einschätzungen oder sogar Unsicherheiten darüber gezeigt, welche Haltung und Beurteilung die Bevölkerung oder einzelne soziale Gruppen gegenüber verschiedenen Genome Editing-Anwendungen haben. Diese Unklarheit hinsichtlich der Eigenschaften und der Verteilung der verschiedenen gesellschaftlichen Positionen und Haltungen gegenüber Genome Editing-Anwendungen in der Schweizer Bevölkerung könnte in einem kleineren Rahmen über Dialogveranstaltungen verringert werden. Dies wäre etwa mittels inter- und transdisziplinärer Projekte möglich, die den Austausch unterschiedlicher gesellschaftlicher Gruppen (z. B. Jugendliche) zum Thema fördern und wissenschaftlich begleiten. Beispiele dafür finden sich etwa in Deutschland mit einer Förderschiene des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (o. J.) für ELSA-Diskursprojekte,¹⁷³ von denen sich einige mit Genome Editing in Schulprojekten befassen. Der Vorteil derartiger Diskursprojekte – die mit ganz unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen umgesetzt werden können – liegt im wechselseitigen Austausch zwischen den beteiligten Akteurinnen und Akteuren (z. B. Jugendliche und Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler). In einem idealerweise offenen und nicht direktiven Prozess können alle Beteiligten befähigt werden, eine reflektierte Haltung zu den besprochenen Themen zu bilden und andere Positionen zu verstehen. Interdisziplinäre Begleitforschung kann parallel dazu Wissen über die Haltung der teilnehmenden Gruppen sammeln, welches eine Grundlage für die Gestaltung weiterer und umfassenderer Beteiligungsprozesse bietet. Auch kleinere Formen des Dialogs, wie Wissenschaftscafés, Diskussionsveranstaltungen oder Bürgerworkshops, wie sie etwa von TA-SWISS unter dem Titel «Focus» mit kooperierenden Organisationen durchgeführt werden (beispielsweise zu Städte der Zukunft; Stiftung TA-SWISS, 2018a), können einen Beitrag zur wechselseitigen Informierung und zum dialogischen Austausch zwischen Wissenschaft und Gesellschaft leisten.

¹⁷³ Ethical, legal, and social aspects – zumeist bezogen auf Lebenswissenschaften.

12.4. Partizipative Gesetzgebung unter Unsicherheit

Der wiederholte Ruf nach öffentlichen Debatten kann auch als Forderung nach neuen Formen der Regulierung neuer Technologien verstanden werden. Die heutige Risikogesellschaft sieht sich mit Problemen konfrontiert, die dem gezielten staatlichen Einfluss entzogen sind: Vor allem im Umgang mit neuen Technologien können Regulierungsversuche oftmals nur noch unter Korrektur- und Revisionsvorbehalt erfolgen. Lässt sich angesichts verhärteter politischer Fronten, ungewisser Technik- und Regulierungsfolgen sowie vielfältiger, zum Teil noch unvorhersehbarer Fallkonstellationen keine generelle inhaltliche Bestimmung mehr finden, so können gesetzgeberische und rechtliche Entscheidungsmechanismen geschaffen werden, welche ausreichend Flexibilität für die unsicheren Konfliktlagen im Bereich neuer Technologien aufweisen.

Die fortlaufende Anpassung einmal getroffener Entscheidungen lässt sich dann etwa durch Konzepte geteilter Verantwortung, reflexive Regulierung beziehungsweise Selbstregulierung oder Prozeduralisierung, beispielsweise durch gestufte Entscheidungsverfahren auf der Rechtsanwendungsebene, erreichen. Eine zunehmende Prozeduralisierung der Entscheidungsfindung, die eine reflexive Anpassung des Rechts an veränderliche Sachlagen ermöglicht, wäre zu debattieren. Im Grunde geht es dabei um die Frage nach der notwendigen fortlaufenden Anpassung des Regulierungsrahmens, der reflexiv durch inhaltliche Konkretisierung in partizipativen Prozeduren erfolgen muss. Diese Prozeduren benötigen jedoch einen institutionellen Rahmen, der in Entscheidungssituationen neben dem neuesten Stand der Wissenschaft auch die Fülle der gesellschaftlichen Erwartungen angemessen repräsentiert.

Unternimmt nun der Bundesrat in seinem Beschluss vom 30.11.2018 einen rechtlichen Anpassungsversuch, so ist darin durchaus eine Öffnung des Regulierungsrahmens für die veränderlichen Bedingungen der neuen Technologien zu erkennen. Das geltende Gentechnikrecht soll nunmehr «risikobasiert» den neuen Entwicklungen angepasst werden, ohne dabei das Vorsorgeprinzip aufzugeben. Es sollen Risikokategorien geschaffen werden, für die unterschiedliche Anforderungsstufen gelten sollen. Dabei sollen auch zukünftige Entwicklungen in der Gentechnologie berücksichtigt werden. Darauf zielen schliesslich entsprechende Vorhaben, die je nach Risikokategorie vereinfachte Verfahren mit geringeren Anforderungen einführen möchten.

Deren Realisierung wirft jedoch weiterhin zahlreiche Fragen auf: Wie sollen die Risiken konkret bestimmt werden? Lässt sich die beabsichtigte «Innovationsöffnung» überhaupt mit den restriktiven Vorgaben der EU vereinbaren, welche jedenfalls vorläufig Bestand haben werden? Wie wird sich eine abweichende Regulierung auf den internationalen Warenverkehr auswirken? Insoweit bleibt es weiterhin bei der Notwendigkeit, die Kennzeichnungs- und Identifizierungstechniken im Bereich der Gentechnologie weiterzuentwickeln. Im Hinblick auf Gene Drive besteht danach in weiterer Umsetzung des Cartagena-Protokolls allenfalls ein Bedarf nach einem restriktiveren nationalen Regelungsrahmen, der nicht zuletzt eine Anpassung an die europäische Rechtsentwicklung im Bereich Biosecurity leisten könnte, wie z. B. präventive Risikobewertung und transparente Information zu Dual-use-Gefahren, Registrierungspflichten, Differenzierung der Freisetzungsrisiken und Konkretisierung der Rückführungsverpflichtungen, Regelung einer Kausalhaftung oder transparente Ausgestaltung von Bewilligungsverfahren.

Referenzen und Quellen

- Abels, G. (2007). Citizen Involvement in Public Policy-making: Does it Improve Democratic Legitimacy and Accountability? The Case of pTA. *Interdisciplinary Information Science*, 13(1), 103–116.
- Abicht, J.-M., Mayr, T., Reichart, B., Buchholz, S., Werner, F., Lutzmann, I., ... Brenner, P. (2015). Pre-clinical heterotopic intrathoracic heart xenotransplantation: a possibly useful clinical technique. *Xenotransplantation*, 22(6), 427–442. <https://doi.org/10.1111/xen.12213>
- Abudayyeh, O. O., Gootenberg, J. S., Essletzbichler, P., Han, S., Joung, J., Belanto, J. J., ... Zhang, F. (2017). RNA targeting with CRISPR–Cas13. *Nature*, 550(7675), 280–284. <https://doi.org/10.1038/nature24049>
- Adashi, E. Y., & Cohen, I. G. (2016). Going Germline: Mitochondrial Replacement as a Guide to Genome Editing. *Cell*, 164(5), 832–835. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.018>
- Addgene. (o. J.). Addgene. The nonprofit plasmid repository. Abgerufen 15. Dezember 2017, von <https://www.addgene.org/>
- Adikusuma, F., Williams, N., Grutzner, F., Hughes, J., & Thomas, P. (2017). Targeted deletion of an entire chromosome using CRISPR/Cas9. *Molecular Therapy*, 25(8), 1736–1738.
- Adkar, S. S., Brunger, J. M., Willard, V. P., Wu, C.-L., Gersbach, C. A., & Guilak, F. (2017). Genome Engineering for Personalized Arthritis Therapeutics. *Trends in molecular medicine*, 23(10), 917–931. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.08.002>
- Aebi, A., & Schoenenberger, N. (2019). *Gene Transfers into the environment*. Abgerufen von https://www.ekah.admin.ch/inhalte/ekah-dateien/A._Aebi_et_al_Gene_transfers_into_the_environment_160701_final.pdf
- Aerni, P. (2013). Resistance to agricultural biotechnology: the importance of distinguishing between weak and strong public attitudes. *Biotechnology journal*, 8(10), 1129–1132. <https://doi.org/10.1002/biot.201300188>
- Agro-Marketing Suisse. (2018). *Reglement der Agro-Marketing Suisse AMS zur Garantiemarke Suisse Garantie: AMS-Dachreglement*. Abgerufen von https://www.swissfruit.ch/sites/default/files/suisse_garantie_dachreglement_2017_de_0.pdf
- Ahmad, G., & Amiji, M. (2018). Use of CRISPR/Cas9 gene-editing tools for developing models in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 23(3), 519–533. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.014>
- Ain, Q. U., Chung, J. Y., & Kim, Y.-H. (2015). Current and future delivery systems for engineered nucleases: ZFN, TALEN and RGEN. *Journal of Controlled Release*, 205, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.036>
- Aird, E. J., Lovendahl, K. N., St. Martin, A., Harris, R. S., & Gordon, W. R. (2018). Increasing Cas9-mediated homology-directed repair efficiency through covalent tethering of DNA repair template. *Communications Biology*, 1(54), 1–6. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0054-2>
- Akademie der Naturwissenschaften Schweiz. (2018). Gene Drive. Abgerufen von https://naturwissenschaften.ch/topics/synbio/applications/gene_drive

- Akademien der Wissenschaften Schweiz. (2016). Neue Pflanzenzüchtungstechniken für die Schweizer Landwirtschaft – grosses Potenzial, offene Zukunft. *swiss academies factssheets*, 11(4). Abgerufen von https://naturwissenschaften.ch/uuid/19a6b546-44f2-54c7-bac2-78ee50ff9cda?r=20190205110021_1549334594_8a1f5f47-adb9-53f9-ba0d-fa3a55d6850b
- Akademien der Wissenschaften Schweiz. (2019). *Vernehmlassungsantwort zur Änderung der Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen (Einschliessungsverordnung, ESV) im Rahmen des Verordnungspakets Umwelt Herbst 2019*. Abgerufen von http://www.akademien-schweiz.ch/index/Aktuell/News/mainColumnParagraphs/01113/download_website.pdf
- Akbari, O. S., Bellen, H. J., Bier, E., Bullock, S. L., Burt, A., Church, G. M., ... Wildonger, J. (2015). Safeguarding gene drive experiments in the laboratory. *Science*, 349(6251), 927–929. <https://doi.org/10.1126/science.aac7932>
- Akcakaya, P., Bobbin, M. L., Guo, J. A., Malagon-Lopez, J., Clement, K., Garcia, S. P., ... Joung, J. K. (2018). In vivo CRISPR editing with no detectable genome-wide off-target mutations. *Nature*, 561(7723), 416–419. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0500-9>
- Alexander, W. G. (2018). A history of genome editing in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, 35(5), 355–360. <https://doi.org/10.1002/yea.3300>
- Aljohani, W., Ullah, M. W., Zhang, X., & Yang, G. (2018). Bioprinting and its applications in tissue engineering and regenerative medicine. *International Journal of Biological Macromolecules*, 107, 261–275. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.171>
- Allen, F., Crepaldi, L., Alsinet, C., Strong, A. J., Kleshchevnikov, V., Angeli, P. de, ... Parts, L. (2018). Predicting the mutations generated by repair of Cas9-induced double-strand breaks. *Nature Biotechnology*, 37, 64–72. <https://doi.org/10.1038/nbt.4317>
- Allers, K., Hütter, G., Hofmann, J., Loddenkemper, C., Rieger, K., Thiel, E., & Schneider, T. (2011). Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. *Blood*, 117(10), 2791–2799. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-09-309591>
- American College of Medical Genetics and Genomics ACMG. (2017). Genome editing in clinical genetics: points to consider – a statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genetics in Medicine*, 19(7), 723–724. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.195>
- American Society of Human Genetics. (2017). Human Germline Genome Editing: ASHG Position Statement. *The American Journal of Human Genetics*, 101, 167–176. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.0>
- Anderson, K. R., Haeussler, M., Watanabe, C., Janakiraman, V., Lund, J., Modrusan, Z., ... Warming, S. (2018). CRISPR off-target analysis in genetically engineered rats and mice. *Nature Methods*, 15(7), 512–514. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0011-5>
- Anderson, M. (2006). Xenotransplantation: a bioethical evaluation. *Journal of Medical Ethics*, 32(4), 205–208. <https://doi.org/10.1136/jme.2005.012914>
- Andersson, M., Turesson, H., Nicolai, A., Fält, A.-S., Samuelsson, M., & Hofvander, P. (2017). Efficient targeted multiallelic mutagenesis in tetraploid potato (*Solanum tuberosum*) by transient CRISPR-Cas9 expression in protoplasts. *Plant Cell Reports*, 36(1), 117–128. <https://doi.org/10.1007/s00299-016-2062-3>

- Aquino-Jarquín, G. (2017). Emerging Role of CRISPR/Cas9 Technology for MicroRNAs Editing in Cancer Research. *Cancer Research*, 77(24), 6812–6817. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2142>
- Araki, M., & Ishii, T. (2014). International regulatory landscape and integration of corrective genome editing into in vitro fertilization. *Reproductive biology and endocrinology*, 12(1), 108.
- Araki, M., & Ishii, T. (2015). Towards social acceptance of plant breeding by genome editing. *Trends in Plant Science*, 20(3), 145–149. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2015.01.010>
- Araki, M., Nojima, K., & Ishii, T. (2014). Caution required for handling genome editing technology. *Trends in biotechnology*, 32(5), 234–237. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.03.005>
- Arbeitsgemeinschaft für Gentechnik-frei erzeugte Lebensmittel ARGE Gentechnik-frei, & Verband Lebensmittel ohne Gentechnik. (2018). *Appell zur Regulierung der Verfahren der Neuen Gentechnik durch die EU: Offener Brief*. Abgerufen von http://www.gentechnikfrei.at/downloads/offener_brief_neue_gentechnik_endversion_10082018.pdf
- Arendt, H. (1949). Es gibt nur ein einziges Menschenrecht. *Die Wandlung*, 4, 754–770.
- Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing. (2018). ARRIGE. Abgerufen 11. März 2019, von <https://arrige.org/meetings.php>
- Aubrey, B. J., Kelly, G. L., Kueh, A. J., Brennan, M. S., O'Connor, L., Milla, L., ... Herold, M. J. (2015). An inducible lentiviral guide RNA platform enables the identification of tumor-essential genes and tumor-promoting mutations in vivo. *Cell Rep*, 10(8), 1422–1432. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.02.002>
- Auerbach, C., & Robson, J. M. (1946). Chemical Production of Mutations. *Nature*, 157(3984), 302. <https://doi.org/10.1038/157302a0>
- Austin, C. P., Battey, J. F., Bradley, A., Bucan, M., Capecchi, M., Collins, F. S., ... Eppig, J. T. (2004). The knockout mouse project. *Nature Genetics*, 36(9), 921.
- Aven, T., & Renn, O. (2009). On risk defined as an event where the outcome is uncertain. *Journal of Risk Research*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/13669870802488883>
- Bach, F. H., & Fineberg, H. V. (1998). Call for moratorium on xenotransplants. *Nature*, 391(6665), 326.
- Badin, R. A., Vadori, M., Vanhove, B., Nerrière-Daguin, V., Naveilhan, P., Neveu, I., ... Cozzi, E. (2016). Cell Therapy for Parkinson's Disease: A Translational Approach to Assess the Role of Local and Systemic Immunosuppression. *American Journal of Transplantation*, 16(7), 2016–2029. <https://doi.org/10.1111/ajt.13704>
- Bae, S., Park, J., & Kim, J.-S. (2014). Cas-OFFinder: a fast and versatile algorithm that searches for potential off-target sites of Cas9 RNA-guided endonucleases. *Bioinformatics*, 30(10), 1473–1475. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu048>
- Baig, A. M. (2018). Human Genome-Edited Babies: First Responder with Concerns Regarding Possible Neurological Deficits! *ACS Chemical Neuroscience*. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00668>
- Baird, P. A., Anderson, T. W., Newcombe, H. B., & Lowry, R. B. (1988). Genetic disorders in children and young adults: a population study. *American journal of human genetics*, 42(5), 677.

- Bak, R. O., Dever, D. P., & Porteus, M. H. (2018). CRISPR/Cas9 genome editing in human hematopoietic stem cells. *Nat Protoc*, 13(2), 358–376. <https://doi.org/10.1038/nprot.2017.143>
- Baltimore, D., Berg, P., Botchan, M., Carroll, D., Charo, R. A., Church, G., ... Fenner, M. (2015). A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*, 348(6230), 36–38.
- Barrangou, R., & Doudna, J. A. (2016). Applications of CRISPR technologies in research and beyond. *Nature Biotechnology*, 34(9), 933–941. <https://doi.org/10.1038/nbt.3659>
- Barrangou, R., Fremaux, C., Deveau, H., Richards, M., Boyaval, P., Moineau, S., ... Horvath, P. (2007). CRISPR Provides Acquired Resistance Against Viruses in Prokaryotes. *Science*, 315(5819), 1709–1712. <https://doi.org/10.1126/science.1138140>
- Barrangou, R., & Horvath, P. (2017). A decade of discovery: CRISPR functions and applications. *Nature Microbiology*, 2(7), 17092. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.92>
- Barritt, J. A., Brenner, C. A., Malter, H. E., & Cohen, J. (2001). Mitochondria in human offspring derived from ooplasmic transplantation: Brief communication. *Human Reproduction*, 16(3), 513–516. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.3.513>
- Bartosch, B., Stefanidis, D., Myers, R., Weiss, R., Patience, C., & Takeuchi, Y. (2004). Evidence and Consequence of Porcine Endogenous Retrovirus Recombination. *Journal of Virology*, 78(24), 13880–13890. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.24.13880-13890.2004>
- Bartsch, D., Bendiek, J., Braeuning, A., Dagand, E., Duensing, N., Fladung, M., ... Wilhelm, R. (2018). *Wissenschaftlicher Bericht zu den neuen Techniken in der Pflanzenzüchtung und der Tierzucht und ihren Verwendungen im Bereich der Ernährung und Landwirtschaft*. Abgerufen von https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Landwirtschaft/Pflanze/GrueneGentechnik/Bericht_Neue_Zuechtungstechniken.pdf?__blob=publicationFile
- Bashford, A., & Levine, P. (2010). *The Oxford Handbook of the History of Eugenics*. New York: Oxford University Press.
- Bates, G. P. (2005). The molecular genetics of Huntington disease – a history. *Nature Reviews Genetics*, 6, 766–773.
- Baum, C., Schambach, A., Modlich, U., & Thrasher, A. (2007). [Gene therapy of SCID-X1]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 50(12), 1507–1517. <https://doi.org/10.1007/s00103-007-0385-5>
- Baumgartner, H. (2018, November 28). Gentechnik: Wie weit dürfen wir mit Gene Drive gehen? Abgerufen 12. März 2019, von <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/biotechnologie/dossiers/wie-weit-duerfen-wir-mit-gene-drive-gehen.html>
- Baylis, F., & Robert, J. S. (2004). The Inevitability of Genetics Enhancement Technologies. *Bioethics*, 18(1), 1–26. Abgerufen von <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1467-8519.2004.00376.x>
- Beauchamp, T. L., & Childress, J. F. (2013). *Principles of Biomedical Ethics* (Seventh Edition). Oxford, New York: Oxford University Press.
- Beckmann, J. P., Brem, G., Eigler, F.-W., Günzburg, W. H., Hammer, C., Müller-Ruchholtz, W., ... Schreiber, H.-L. (2000). *Xenotransplantation von Zellen, Geweben oder Organen: Wissenschaftliche Entwicklungen und ethisch-rechtliche Implikationen*. Berlin, Heidelberg: Springer.

- Belluck, P. (2018, Januar 20). Gene Editing for «Designer Babies»? Highly Unlikely, Scientists Say. *The New York Times*. Abgerufen von <https://www.nytimes.com/2017/08/04/science/gene-editing-embryos-designer-babies.html>
- Berg, P., Baltimore, D., Brenner, S., Roblin, R. O., & Singer, M. F. (1975). Summary statement of the Asilomar conference on recombinant DNA molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(6), 1981–1984. Abgerufen von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC432675/>
- Berkrot, B. (2018, Januar 12). Spark's price for Luxturna blindness gene therapy too high: ICER. Abgerufen 24. Januar 2019, von <https://www.reuters.com/article/us-spark-icer-idUSKBN1F1298>
- Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften BBAW. (2015). *Genomchirurgie beim Menschen. Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Analyse der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften*. Abgerufen von <https://www.gentechnologiebericht.de/publikationen/genomchirurgie-beim-menschen-2015/>
- Berthelsen, M. F., Thomsen, M. K., & Luo, Y. (2018). Genetically Engineered Pig Models for Human Diseases using ZFNs, TALENs and CRISPR/Cas9. In K. Appasani (Hrsg.), *Genome Editing and Engineering: From TALENs, ZFNs and CRISPRs to Molecular Surgery* (S. 110–131). Cambridge, New York, Melbourne, New Delhi, Singapore: Cambridge University Press.
- Bertolini, L. R., Meade, H., Lazzarotto, C. R., Martins, L. T., Tavares, K. C., Bertolini, M., & Murray, J. D. (2016). The transgenic animal platform for biopharmaceutical production. *Transgenic Research*, 25(3), 329–343. <https://doi.org/10.1007/s11248-016-9933-9>
- BioSuisse. (2018). Neue gentechnische Verfahren. Abgerufen 28. März 2019, von https://www.bio-suisse.ch/media/Ueberuns/UnsereMeinungzu/d_meinung_gentechnik_methoden.pdf
- Birling, M.-C., Herauld, Y., & Pavlovic, G. (2017). Modeling human disease in rodents by CRISPR/Cas9 genome editing. *Mammalian Genome*, 28(7), 291–301. <https://doi.org/10.1007/s00335-017-9703-x>
- Bishop, E. S., Mostafa, S., Pakvasa, M., Luu, H. H., Lee, M. J., Wolf, J. M., ... Reid, R. R. (2017). 3-D bioprinting technologies in tissue engineering and regenerative medicine: Current and future trends. *Genes & Diseases*, 4(4), 185–195. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.10.002>
- Björklund, A., Dunnett, S. B., Brundin, P., Stoessl, A. J., Freed, C. R., Breeze, R. E., ... Barker, R. (2003). Neural transplantation for the treatment of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2(7), 437–445. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00442-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00442-3)
- Board on Agriculture, Future Prospects, Engineering, & and Medicine. (2016). *Genetically Engineered Crops: Experiences and Prospects*. Washington.
- Bobek, M. (2018). *Schlussanträge des Generalanwalts Michael Bobek vom 18. Januar 2018: Rechtssache C-528/16*. Abgerufen von <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=198532&pageIndex=0&doclang=DE&mode=req&dir=&occ=first&part=1>
- Boch, J., Scholze, H., Schornack, S., Landgraf, A., Hahn, S., Kay, S., ... Bonas, U. (2009). Breaking the Code of DNA Binding Specificity of TAL-Type III Effectors. *Science*, 326(5959), 1509–1512. <https://doi.org/10.1126/science.1178811>

- Bock, C. (2019, Februar 20). Ganz ohne Designerbabys: Wie CRISPR die Medizin voranbringt. Abgerufen 26. Februar 2019, von <https://derstandard.at/2000098212283/Ganz-ohne-Designer-BabysWie-CRISPR-die-Medizin-voranbringt>
- Boes, S., Kaufmann, C., & Marti, J. (2016). *Sozioökonomische und kulturelle Ungleichheiten im Gesundheitsverhalten der Schweizer Bevölkerung* (Obsan Dossier Nr. 51). Abgerufen von https://www.obsan.admin.ch/sites/default/files/publications/2016/obsan_dossier_51.pdf
- Bogdanova, N., Helbig, S., & Dörk, T. (2013). Hereditary breast cancer: ever more pieces to the polygenic puzzle. *Hereditary cancer in clinical practice*, 11(1), 12.
- Bolliger, G., Richner, M., & Rüttimann, A. (2011). *Schweizer Tierschutzstrafrecht in Theorie und Praxis*. Zürich: Schulthess.
- Bonas, U., Friedrich, B., Fritsch, J., Müller, A., Schöne-Seifert, B., Steinicke, H., ... Winnacker, E.-L. (2017). *Ethische und rechtliche Beurteilung des genome editing in der Forschung an humanen Zellen* (Diskussion Nr. 10). Abgerufen von https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2017_Diskussionspapier_GenomeEditing.pdf
- Bosley, K. S., Botchan, M., Bredenoord, A. L., Carroll, D., Charo, R. A., Charpentier, E., ... Zhou, Q. (2015). CRISPR germline engineering – the community speaks. *Nature Biotechnology*, 33, 478–486. <https://doi.org/10.1038/nbt.3227>
- Bostrom, N. (2003). Human genetic enhancements: a transhumanist perspective. *The Journal of Value Inquiry*, 37(4), 493–506.
- Bostrom, N. (2005). In defense of posthuman dignity. *Bioethics*, 19(3), 202–214.
- Bouabe, H., & Okkenhaug, K. (2013). Gene Targeting in Mice: A Review. In S. M. Bailer & D. Lieber (Hrsg.), *Virus-Host Interactions* (Bd. 1064, S. 315–336). https://doi.org/10.1007/978-1-62703-601-6_23
- Boyiadzis, M. M., Dhodapkar, M. V., Brentjens, R. J., Kochenderfer, J. N., Neelapu, S. S., Maus, M. V., ... Bishop, M. R. (2018). Chimeric antigen receptor (CAR) T therapies for the treatment of hematologic malignancies: clinical perspective and significance. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 6(1), 137. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0460-5>
- Braun, M., & Meacham, D. (2019). The trust game: CRISPR for human germline editing unsettles scientists and society. *EMBO Reports*, e47583. <https://doi.org/10.15252/embr.201847583>
- Brinegar, K., K. Yetisen, A., Choi, S., Vallillo, E., Ruiz-Esparza, G. U., Prabhakar, A. M., ... Yun, S.-H. (2017). The commercialization of genome-editing technologies. *Critical Reviews in Biotechnology*, 37(7), 924–932. <https://doi.org/10.1080/07388551.2016.1271768>
- Brown, N., & Michael, M. (2003). A Sociology of Expectations: Retrospecting Prospects and Prospecting Retrospects. *Technology Analysis & Strategic Management*, 15(1), 3–18. <https://doi.org/10.1080/0953732032000046024>
- Büchler, A., & Michel, M. (2014). *Medizin – Mensch – Recht: eine Einführung in das Medizinrecht der Schweiz*. Zürich, Basel, Genf: Schulthess.
- Buchman, A. B., Ivy, T., Marshall, J. M., Akbari, O. S., & Hay, B. A. (2018). Engineered Reciprocal Chromosome Translocations Drive High Threshold, Reversible Population

- Replacement in *Drosophila*. *ACS Synthetic Biology*, 7(5), 1359–1370. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.7b00451>
- Buchman, A., Marshall, J. M., Ostrovski, D., Yang, T., & Akbari, O. S. (2018). Synthetically engineered Medea gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(18), 4725–4730. <https://doi.org/10.1073/pnas.1713139115>
- Bud, R. (1994). *The uses of life: A history of biotechnology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Bühl, A. (2009). *Auf dem Weg zur biomächtigen Gesellschaft? Chancen und Risiken der Gentechnik*. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften.
- Bundesamt für Gesundheit BAG. (2018a). Aktionsplan «Mehr Organe für Transplantationen». Abgerufen 22. Juni 2018, von <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/themen/strategien-politik/nationale-gesundheitsstrategien/aktionsplan-transplantationsmedizin.html>
- Bundesamt für Gesundheit BAG. (2018b, Januar 15). Zahlen zur Spende und Transplantation von Organen in der Schweiz. Abgerufen 17. Januar 2018, von <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/service/zahlen-fakten/zahlen-fakten-zu-transplantationsmedizin/zahlen-fakten-zur-spende-und-transplantation-von-organen.html>
- Bundesamt für Landwirtschaft BLW. (2016). *Strategie Pflanzenzüchtung 2050*. Abgerufen von https://www.blw.admin.ch/dam/blw/de/dokumente/Nachhaltige%20Produktion/Pflanzliche%20Produktion/Pflanzenzuechtung/Strategie%20Pflanzenzuechtung%20Schweiz%202050.pdf.download.pdf/Strategie_Pflanzenz%C3%BCchtung_Schweiz_2050.pdf
- Bundesamt für Landwirtschaft BLW. (2018). *Strategie Tierzucht 2030*. Abgerufen von <https://www.news.admin.ch/news/message/attachments/52496.pdf>
- Bundesamt für Landwirtschaft BLW. (2019). GVO-Kontrollen. Abgerufen 14. März 2019, von <https://www.blw.admin.ch/blw/de/home/nachhaltige-produktion/gentechnologie/gvo-bei-futtermittel.html>
- Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. (2017). Porcines reproduktives und respiratorisches Syndrom (PRRS). Abgerufen 17. August 2018, von <https://www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierseuchen/uebersicht-seuchen/alle-tierseuchen/prrs.html>
- Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. (2018a). 3R – Replace, Reduce, Refine – Tierversuche ersetzen, reduzieren, verbessern. Abgerufen 26. Februar 2019, von <https://www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierversuche/3r-prinzipien.html>
- Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. (2018b). Tierversuche 2017 in der Schweiz. Abgerufen 26. Februar 2019, von <http://www.tv-statistik.ch/de/statistik/index.php>
- Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. (2018c, Juni 28). Tierversuche 2017: Anzahl der eingesetzten Versuchstiere gesunken. Abgerufen 9. März 2019, von <https://www.blv.admin.ch/blv/de/home/dokumentation/nsb-news-list.msg-id-71367.html>
- Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. (2018d, Dezember 14). Tierversuche. Abgerufen 28. März 2019, von <https://www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierversuche.html>

- Bundesamt für Naturschutz BfN. (2017). *Hintergrundpapier zu Neuen Techniken: Neue Verfahren in der Gentechnik: Chancen und Risiken aus Sicht des Naturschutzes*. Abgerufen von https://www.bfn.de/fileadmin/BfN/agrogentechnik/Dokumente/17-07-13_Hintergrundpapier_Neue_Techniken_end_online_barrierefrei_01.pdf
- Bundesamt für Statistik BFS. (o. J.). Medizinisch unterstützte Fortpflanzung. Abgerufen 10. August 2018, von <https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/reproduktive/medizinisch-unterstuetzte-fortpflanzung.html>
- Bundesamt für Umwelt BAFU. (2018). *Erläuternder Bericht zur Änderung der Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen (Einschliessungsverordnung, ESV). Verordnungspaket Umwelt Herbst 2019*.
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL. (2017, Februar 28). Opinion on the legal classification of New Plant Breeding Techniques, in particular ODM and CRISPR-Cas9. Abgerufen 28. März 2019, von https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/06_Gentechnik/Opinion_on_the_legal_classification_of_New_Plant_Breeding_Techniques.pdf?_blob=publicationFile&v=2
- Bundeskanzlei BK. (2018). Eidgenössische Volksinitiative «Für eine Schweiz ohne synthetische Pestizide». Abgerufen 11. März 2019, von <https://www.bk.admin.ch/bk/de/home/politische-rechte/pore-referenzseite.html>
- Bundesminister für Forschung und Technologie. (1985). *In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Gentherapie, Bericht der gemeinsamen Arbeitsgruppe des Bundesministers für Forschung und Technologie und des Bundesministers der Justiz* (Gentechnologie – Chancen und Risiken Nr. 6). München.
- Bundesministerium für Bildung und Forschung. (o. J.). GENOMEDIT – Diskurs: Genome Editing. Abgerufen 28. März 2019, von <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/genomedit-diskurs-genome-editing-8416.php>
- Bundesregierung. (1998). *Bericht zur Frage eines gesetzgeberischen Handlungsbedarfs beim Embryonenschutzgesetz aufgrund der beim Klonen von Tieren angewandten Techniken und der sich abzeichnenden weiteren Entwicklung* (BT-Drucksache Nr. 13/11263). Abgerufen von <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/13/112/1311263.pdf>
- Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e. V. BDP. (2018). *Neue Züchtungsmethoden – Gentechnik oder nicht?* Abgerufen von http://www.bdp-online.de/de/Ueber_uns/Our_positions/2018-04-17_Kompaktinfo_neue_Zuechtungsmethoden.pdf
- Bundesverband Deutscher Pflanzenzüchter e. V. BDP. (2019). *Landwirtschaft benötigt Fortschritt: Nutzung neuer Züchtungsmethoden muss möglich sein*. Abgerufen von https://www.bdp-online.de/de/Pflanzenzuechtung/Methoden/Precision_breeding/2019-01-28_Position_NBT_nach_EuGH.pdf
- Burall, S. (2018). Rethink public engagement for gene editing. *Nature*, 555, 438–439. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-03269-3>
- Büren, R. von, Marbach, E., & Ducrey, P. (2008). *Immaterialgüter- und Wettbewerbsrecht* (3. Auflage). Bern: Stämpfli Verlag.
- Bürgin, M. T. (2016). Zwei Mütter, ein Vater. *Recht – Zeitschrift für juristische Ausbildung und Praxis*, 34(4), 190–198.
- Burkard, C., Lillico, S. G., Reid, E., Jackson, B., Mileham, A. J., Ait-Ali, T., ... Archibald, A. L. (2017). Precision engineering for PRRSV resistance in pigs: Macrophages from genome edited pigs lacking CD163 SRCR5 domain are fully resistant to both PRRSV

- genotypes while maintaining biological function. *PLoS pathogens*, 13(2), e1006206. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006206>
- Burkard, C., Opriessnig, T., Mileham, A. J., Stadejek, T., Ait-Ali, T., Lillico, S. G., ... Archibald, A. L. (2018). Pigs Lacking the Scavenger Receptor Cysteine-Rich Domain 5 of CD163 Are Resistant to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus 1 Infection. *Journal of Virology*, 92(16), e00415-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00415-18>
- Burt, A. (2003). Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proceedings. Biological sciences*, 270(1518), 921–928. <https://doi.org/10.1098/rspb.2002.2319>
- Burt, A., Coulibaly, M., Crisanti, A., Diabate, A., & Kayondo, J. K. (2018). Gene drive to reduce malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Journal of Responsible Innovation*, 5(sup1), S66–S80. <https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1419410>
- Burt, A., & Crisanti, A. (2018). Gene Drive: Evolved and Synthetic. *ACS chemical biology*, 13(2), 343–346. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b01031>
- Burt, A., & Koufopanou, V. (2004). Homing endonuclease genes: the rise and fall and rise again of a selfish element. *Current opinion in genetics & development*, 14(6), 609–615. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2004.09.010>
- Butler, J. R., Ladowski, J. M., Martens, G. R., Tector, M., & Tector, A. J. (2015). Recent advances in genome editing and creation of genetically modified pigs. *International Journal of Surgery*, 23(Pt B), 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.07.684>
- Byrne, G. W., Du, Z., Stalboerger, P., Kogelberg, H., & McGregor, C. G. A. (2014). Cloning and expression of porcine β 1,4 N-acetylgalactosaminyl transferase encoding a new xeno-reactive antigen. *Xenotransplantation*, 21(6), 543–554. <https://doi.org/10.1111/xen.12124>
- Byrne, G. W., & McGregor, C. G. (2012). Cardiac Xenotransplantation: Progress and Challenges. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 17(2), 148–154. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283509120>
- Callaway, E. (2018). UN treaty agrees to limit gene drives but rejects a moratorium. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07600-w>
- Calyxt. (2019). Calyxt. Abgerufen 13. März 2019, von <http://www.calyxt.com/about-us/>
- Cameron, P., Settle, A. H., Fuller, C. K., Thompson, M. S., Cigan, A. M., Young, J. K., & May, A. P. (2017). *SITE-Seq: A Genome-wide Method to Measure Cas9 Cleavage*. Abgerufen von <https://www.nature.com/protocolexchange/protocols/5889>
- Campbell, I. M., Shaw, C. A., Stankiewicz, P., & Lupski, J. R. (2015). Somatic mosaicism: implications for disease and transmission genetics. *Trends in Genetics*, 31(7), 382–392. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2015.03.013>
- Campbell, K. H., McWhir, J., Ritchie, W. A., & Wilmut, I. (1996). Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature*, 380(6569), 64–66. <https://doi.org/10.1038/380064a0>
- Canovas, S., Campos, R., Aguilar, E., & Cibelli, J. B. (2017). Progress towards human primordial germ cell specification *in vitro*. *Molecular Human Reproduction*, 23(1), 4–15. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaw069>

- Carlson, D. F., Lancto, C. A., Zang, B., Kim, E.-S., Walton, M., Oldeschulte, D., ... Fahrenkrug, S. C. (2016). Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature biotechnology*, 34(5), 479–481. <https://doi.org/10.1038/nbt.3560>
- Carlson, D. F., Tan, W., Lillico, S. G., Stverakova, D., Proudfoot, C., Christian, M., ... Fahrenkrug, S. C. (2012). Efficient TALEN-mediated gene knockout in livestock. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(43), 17382–17387. <https://doi.org/10.1073/pnas.1211446109>
- Carr, D. R., & Bradshaw, S. E. (2016a). Gene therapies: the challenge of super-high-cost treatments and how to pay for them. *Regenerative Medicine*, 11(4), 381–393. <https://doi.org/10.2217/rme-2016-0010>
- Carr, D. R., & Bradshaw, S. E. (2016b). Gene therapies: the challenge of super-high-cost treatments and how to pay for them. *Regenerative Medicine*, 11(4), 381–393. <https://doi.org/10.2217/rme-2016-0010>
- Carroll, D. (2011). Genome Engineering With Zinc-Finger Nucleases. *Genetics*, 188(4), 773–782. <https://doi.org/10.1534/genetics.111.131433>
- Castellarin, M., Watanabe, K., June, C. H., Kloss, C. C., & Posey, A. D. (2018). Driving cars to the clinic for solid tumors. *Gene Therapy*, 25(3), 165–175. <https://doi.org/10.1038/s41434-018-0007-x>
- Castro, R. J. (2016). Mitochondrial replacement therapy: the UK and US regulatory landscapes. *Journal of Law and the Biosciences*, 3(3), 726–735. <https://doi.org/10.1093/jlb/lsw051>
- Caulfield, T., Sipp, D., Murry, C. E., Daley, G. Q., & Kimmelman, J. (2016). Confronting stem cell hype: Against hyperbole, distortion, and overselling. *Science*, 352(6287), 776–777. <https://doi.org/10.1126/science.aaf4620>
- Chamberlain, J. R., & Chamberlain, J. S. (2017). Progress toward Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *Molecular Therapy*, 25(5), 1125–1131. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.02.019>
- Champer, J., Buchman, A., & Akbari, O. S. (2016). Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature reviews. Genetics*, 17(3), 146–159. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.34>
- Champer, J., Chung, J., Lee, Y. L., Liu, C., Yang, E., Wen, Z., ... Messer, P. W. (2018). Molecular safeguarding of CRISPR gene drive experiments. *eLife*, 2019(8:e41439). <https://doi.org/10.7554/eLife.41439>
- Champer, J., Reeves, R., Oh, S. Y., Liu, C., Liu, J., Clark, A. G., & Messer, P. W. (2017). Novel CRISPR/Cas9 gene drive constructs reveal insights into mechanisms of resistance allele formation and drive efficiency in genetically diverse populations. *PLoS genetics*, 13(7), e1006796. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006796>
- Chan, S., Donovan, P. J., Douglas, T., Gyngell, C., Harris, J., Lovell-Badge, R., ... Regenberg, A. (2015). Genome Editing Technologies and Human Germline Genetic Modification: The Hinxton Group Consensus Statement. *The American Journal of Bioethics*, 15(12), 42–47. <https://doi.org/10.1080/15265161.2015.1103814>
- Chan, Y.-S., Naujoks, D. A., Huen, D. S., & Russell, S. (2011). Insect population control by homing endonuclease-based gene drive: an evaluation in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 188(1), 33–44. <https://doi.org/10.1534/genetics.111.127506>

- Chandrasegaran, S., & Carroll, D. (2016). Origins of Programmable Nucleases for Genome Engineering. *Journal of Molecular Biology*, 428(5, Part B), 963–989. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2015.10.014>
- Charisius, H. (2017, August 15). Ein Spenderherz vom Schwein. *Tages-Anzeiger*. Abgerufen von [//www.tagesanzeiger.ch/wissen/medizin-und-psychologie/ein-spenderherz-vom-schwein/story/15789769](http://www.tagesanzeiger.ch/wissen/medizin-und-psychologie/ein-spenderherz-vom-schwein/story/15789769)
- Charo, R. A. (2019). Rogues and Regulation of Germline Editing. *New England Journal of Medicine*, 380(10), 976–980. <https://doi.org/10.1056/NEJMms1817528>
- Chen, E., & Mozur, P. (2019, Januar 2). Chinese Scientist Who Claimed to Make Genetically Edited Babies Is Kept Under Guard. *The New York Times*. Abgerufen von <https://www.nytimes.com/2018/12/28/world/asia/he-jiankui-china-scientist-gene-editing.html>
- Chen, K.-Y., & Knoepfler, P. S. (2016a). To CRISPR and beyond: the evolution of genome editing in stem cells. *Regenerative Medicine*, 11(8), 801–816. <https://doi.org/10.2217/rme-2016-0107>
- Chen, K.-Y., & Knoepfler, P. S. (2016b). To CRISPR and beyond: the evolution of genome editing in stem cells. *Regenerative Medicine*, 11(8), 801–816. <https://doi.org/10.2217/rme-2016-0107>
- Cheng, W., Zhao, H., Yu, H., Xin, J., Wang, J., Zeng, L., ... Wei, H.-J. (2016). Efficient generation of GGTA1-null Diannan miniature pigs using TALENs combined with somatic cell nuclear transfer. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14, 77. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0212-7>
- Chin, M. H., Mason, M. J., Xie, W., Volinia, S., Singer, M., Peterson, C., ... Lowry, W. E. (2009). Induced Pluripotent Stem Cells and Embryonic Stem Cells Are Distinguished by Gene Expression Signatures. *Cell Stem Cell*, 5(1), 111–123. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.06.008>
- Cho, S. W., Kim, S., Kim, Y., Kweon, J., Kim, H. S., Bae, S., & Kim, J.-S. (2014). Analysis of off-target effects of CRISPR/Cas-derived RNA-guided endonucleases and nickases. *Genome Research*, 24(1), 132–141. <https://doi.org/10.1101/gr.162339.113>
- Christian, M., Cermak, T., Doyle, E. L., Schmidt, C., Zhang, F., Hummel, A., ... Voytas, D. F. (2010). Targeting DNA Double-Strand Breaks with TAL Effector Nucleases. *Genetics*, 186(2), 757–761. <https://doi.org/10.1534/genetics.110.120717>
- Chu, V. T., Weber, T., Wefers, B., Wurst, W., Sander, S., Rajewsky, K., & Kühn, R. (2015). Increasing the efficiency of homology-directed repair for CRISPR-Cas9-induced precise gene editing in mammalian cells. *Nature Biotechnology*, 33(5), 543–548. <https://doi.org/10.1038/nbt.3198>
- Cini, A., Ioriatti, C., & Anfora, G. (2012). A review of the invasion of *Drosophila suzukii* in Europe and a draft research agenda for integrated pest management. *Bulletin of Insectology*, 65(1), 149–160.
- Civil Society Working Group on Gene Drives. (2016). *A call for conservation with a conscience: no place for gene drives in science*. Abgerufen von http://www.synbiowatch.org/wp-content/uploads/2016/09/letter_vs_genedrives.pdf
- Clarivate Analytics. (o. J.). Web of Science. Abgerufen 19. Februar 2019, von <https://clarivate.com/products/web-of-science/>

- Clarke, T., & Berkrot, B. (2017, Oktober 19). FDA approves Gilead cancer gene therapy; price set at \$373,000. Abgerufen 24. Januar 2019, von <https://www.reuters.com/article/us-gilead-sciences-fda-idUSKBN1CN35H>
- COCERAL. (o. J.). Low Level Presences (LLPs). Abgerufen 28. März 2019, von http://www.coceral.com/web/low%20level%20presences%20_llps_/1011306087/list1187970653/f1.html
- COGEM. (2017). *The relationship between humans and animals is back on the agenda* [Report on the symposium «Gene Editing in Animals»]. Abgerufen von <http://www.sciencejournalist.eu/documents/4-VerslagCOGEM.pdf>
- COGEM. (2018). *CRISPR & Animals: Implications of Genome Editing for Policy and Society*. Abgerufen von <https://www.cogem.net/index.cfm/en/publications/publication/crispr-animals-implications-of-genome-editing-for-policy-and-society?>
- Cohen, J. (2018). «I feel an obligation to be balanced.» Noted biologist comes to defense of gene editing babies. *Science*. <https://doi.org/10.1126/science.aaw2120>
- Cohen, J., Scott, R., Schimmel, T., Levron, J., & Willadsen, S. (1997). Birth of Infant after transfer of anucleate donor oocyte cytoplasm into recipient eggs. *The Lancet*, 350(9072), 186–187.
- Cohen, S. N., Chang, A. C., Boyer, H. W., & Helling, R. B. (1973). Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70(11), 3240–3244.
- Cohn, W. E., Timms, D. L., & Frazier, O. H. (2015). Total artificial hearts: past, present and future. *Nature Reviews Cardiology*, 12(10), 609–617. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.79>
- Cohrs, N. H., Petrou, A., Loepfe, M., Yliruka, M., Schumacher, C. M., Kohll, A. X., ... Stark, W. J. (2017). A Soft Total Artificial Heart – First Concept Evaluation on a Hybrid Mock Circulation. *Artificial Organs*, 41(10), 948–958. <https://doi.org/10.1111/aor.12956>
- Colleaux, L., D'Auriol, L., Galibert, F., & Dujon, B. (1988). Recognition and cleavage site of the intron-encoded omega transposase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(16), 6022–6026.
- Comfort, N. (2018). Can We Cure Genetic Diseases without Slipping into Eugenics? In O. K. Obasogie & M. Darnovsky (Hrsg.), *Beyond Bioethics: Toward a New Biopolitics* (S. 175–185). Oakland: University of California Press.
- Conboy, I., Murthy, N., Etienne, J., & Robinson, Z. (2018). Making gene editing a therapeutic reality. *F1000Research*, 7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16106.1>
- Cong, L., Ran, F. A., Cox, D., Lin, S., Barretto, R., Habib, N., ... Zhang, F. (2013). Multiplex Genome Engineering Using CRISPR/Cas Systems. *Science*, 339(6121), 819–823. <https://doi.org/10.1126/science.1231143>
- Cook, P. S. (2013). The Social Aspects of Xenotransplantation. *Sociology Compass*, 7(3), 237–254. <https://doi.org/10.1111/soc4.12022>
- Cooper, D. K. C. (2012). A brief history of cross-species organ transplantation. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, 25(1), 49–57. Abgerufen von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3246856/>
- Cooper, D. K. C. (2015). The Case for Xenotransplantation. *Clinical transplantation*, 29(4), 288–293. <https://doi.org/10.1111/ctr.12522>

- Cooper, D. K. C., Dou, K.-F., Tao, K., Yang, Z., Tector, A. J., & Ekser, B. (2016). Pig Liver Xenotransplantation: a Review of Progress Towards the Clinic. *Transplantation*, 100(10), 2039–2047. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001319>
- Cooper, D. K. C., Ekser, B., Ramsoondar, J., Phelps, C., & Ayares, D. (2016). The role of genetically engineered pigs in xenotransplantation research. *The Journal of Pathology*, 238(2), 288–299. <https://doi.org/10.1002/path.4635>
- Cooper, D. K. C., Ekser, B., & Tector, A. J. (2015). Immunobiological Barriers to Xenotransplantation. *International journal of surgery*, 23(0 0), 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.06.068>
- Cooper, D. K. C., Gaston, R., Eckhoff, D., Ladowski, J., Yamamoto, T., Wang, L., ... Tector, A. J. (2018). Xenotransplantation – the current status and prospects. *British Medical Bulletin*, 125(1), 5–14. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx043>
- Cooper, D. K. C., Iwase, H., Wang, L., Yamamoto, T., Li, Q., Li, J., ... Hara, H. (2018). Bringing Home The Bacon: Update on The State of Kidney Xenotransplantation. *Blood Purification*, 45(1–3), 254–259. <https://doi.org/10.1159/000485163>
- Cooper, D. K. C., Matsumoto, S., Abalovich, A., Itoh, T., Mourad, N. I., Gianello, P. R., ... Cozzi, E. (2016). Progress in Clinical Encapsulated Islet Xenotransplantation. *Transplantation*, 100(11), 2301–2308. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001371>
- Cooper, D. K. C., Pierson, R. N., Hering, B. J., Mohiuddin, M. M., Fishman, J. A., Denner, J., ... Sachs, D. H. (2017). Regulation of Clinical Xenotransplantation – Time for a Reappraisal. *Transplantation*, 101(8), 1766–1769. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001683>
- Cooper, D. K. C., Wijkstrom, M., Hariharan, S., Chan, J. L., Singh, A., Horvath, K., ... Pierson, R. N. (2017). Selection of Patients for Initial Clinical Trials of Solid Organ Xenotransplantation. *Transplantation*, 101(7), 1551–1558. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001582>
- Cornu, T. I., Mussolino, C., & Cathomen, T. (2017). Refining strategies to translate genome editing to the clinic. *Nat Med*, 23(4), 415–423. <https://doi.org/10.1038/nm.4313>
- Council of Europe. (1997). *Explanatory Report to the Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine*. Oviedo, 4.IV.1997 [164]. Abgerufen von <https://rm.coe.int/16800ccde5>
- Cousens, N. E., Gaff, C. L., Metcalfe, S. A., & Delatycki, M. B. (2010). Carrier screening for Beta-thalassaemia: a review of international practice. *European Journal of Human Genetics*, 18(10), 1077–1083. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2010.90>
- Cowan, P. J., & Robson, S. C. (2015). Progress towards overcoming coagulopathy and hemostatic dysfunction associated with xenotransplantation. *International Journal of Surgery*, 23, 296–300. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.07.682>
- Cowan, P. J., Robson, S. C., & d'Apice, A. J. F. (2011). Controlling Coagulation Dysregulation in Xenotransplantation. *Current opinion in organ transplantation*, 16(2), 214–221. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e3283446c65>
- Cowan, P. J., & Tector, A. J. (2017). The Resurgence of Xenotransplantation. *American Journal of Transplantation*, 17(10), 2531–2536. <https://doi.org/10.1111/ajt.14311>

- Cox, D. B. T., Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Franklin, B., Kellner, M. J., Joung, J., & Zhang, F. (2017). RNA editing with CRISPR-Cas13. *Science*, eaaq0180. <https://doi.org/10.1126/science.aaq0180>
- Cozzi, E., & White, D. J. G. (1995). The generation of transgenic pigs as potential organ donors for humans. *Nature Medicine*, 1(9), 964–966. <https://doi.org/10.1038/nm0995-964>
- Crane, A. M., Kramer, P., Bui, J. H., Chung, W. J., Li, X. S., Gonzalez-Garay, M. L., ... Davis, B. R. (2015). Targeted correction and restored function of the CFTR gene in cystic fibrosis induced pluripotent stem cells. *Stem cell reports*, 4(4), 569–577. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.02.005>
- CRISPR RGEN Tools. (o. J.). Abgerufen 29. August 2018, von <http://www.rgenome.net/cas-offinder/>
- Crosetto, N., Mitra, A., Silva, M. J., Bienko, M., Dojer, N., Wang, Q., ... Dikic, I. (2013). Nucleotide-resolution DNA double-strand break mapping by next-generation sequencing. *Nature Methods*, 10(4), 361–365. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2408>
- Cruelty Free International. (2018). A new threat to animals – the CRISPR GM technique. Abgerufen 26. Februar 2019, von <https://www.crueltyfreeinternational.org/what-we-do/breaking-news/new-threat-animals-%E2%80%93-crispr-gm-technique>
- Cui, C., Song, Y., Liu, J., Ge, H., Li, Q., Huang, H., ... Zhang, Y. (2015). Gene targeting by TALEN-induced homologous recombination in goats directs production of β -lactoglobulin-free, high-human lactoferrin milk. *Scientific Reports*, 5, 10482. <https://doi.org/10.1038/srep10482>
- Cyranoski, D. (2015). Super-muscly pigs created by small genetic tweak. *Nature*, 523(7558), 13–14. <https://doi.org/10.1038/523013a>
- Cyranoski, D. (2018). Genome-edited baby claim provokes international outcry. *Nature*, 563, 607–608. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07545-0>
- Daar, A. S. (1997). Ethics of Xenotransplantation: Animal Issues, Consent, and Likely Transformation of Transplant Ethics. *World Journal of Surgery*, 21(9), 975–982. <https://doi.org/10.1007/s002689900336>
- Dai, W.-J., Zhu, L.-Y., Yan, Z.-Y., Xu, Y., Wang, Q.-L., & Lu, X.-J. (2016). CRISPR-Cas9 for in vivo Gene Therapy: Promise and Hurdles. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*, 5(8), e349. <https://doi.org/10.1038/mtna.2016.58>
- Dai, Y., Vaught, T. D., Boone, J., Chen, S.-H., Phelps, C. J., Ball, S., ... Ayares, D. L. (2002). Targeted disruption of the α 1,3-galactosyltransferase gene in cloned pigs. *Nature Biotechnology*, 20(3), 251–255. <https://doi.org/10.1038/nbt0302-251>
- Daley, G. Q., Lovell-Badge, R., & Steffann, J. (2019). After the Storm – A Responsible Path for Genome Editing. *New England Journal of Medicine*, 380(10), 897–899. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1900504>
- Darnovsky, M. (2013). A slippery slope to human germline modification. *Nature*, 499(7457), 127.
- David, A. S., Kaser, J. M., Morey, A. C., Roth, A. M., & Andow, D. A. (2013). Release of genetically engineered insects: a framework to identify potential ecological effects. *Ecology and evolution*, 3(11), 4000–4015. <https://doi.org/10.1002/ece3.737>
- Dearden, P. K., Gemmell, N. J., Mercier, O. R., Lester, P. J., Scott, M. J., Newcomb, R. D., ... Penman, D. R. (2018). The potential for the use of gene drives for pest control in

- New Zealand: a perspective. *Journal of the Royal Society of New Zealand*, 48(4), 225–244. <https://doi.org/10.1080/03036758.2017.1385030>
- Delwaide, A.-C., Nalley, L. L., Dixon, B. L., Danforth, D. M., Nayga, R. M., van Loo, E. J., & Verbeke, W. (2015). Revisiting GMOs: Are There Differences in European Consumers' Acceptance and Valuation for Cisgenically vs Transgenically Bred Rice? *PloS one*, 10(5), e0126060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126060>
- Deng, D., Yan, C., Wu, J., Pan, X., & Yan, N. (2014). Revisiting the TALE repeat. *Protein & Cell*, 5(4), 297–306. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0035-2>
- Denner, J. (2008). Recombinant porcine endogenous retroviruses (PERV-A/C): a new risk for xenotransplantation? *Archives of Virology*, 153(8), 1421. <https://doi.org/10.1007/s00705-008-0141-7>
- Denner, J. (2011). Infectious risk in xenotransplantation – what post-transplant screening for the human recipient? *Xenotransplantation*, 18(3), 151–157. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2011.00636.x>
- Denner, J. (2017a). Advances in organ transplant from pigs. *Science*, 357(6357), 1238–1239. <https://doi.org/10.1126/science.aao6334>
- Denner, J. (2017b). Paving the Path toward Porcine Organs for Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 377(19), 1891–1893. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1710853>
- Denner, J. (2017c). The porcine virome and xenotransplantation. *Virology Journal*, 14(171), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12985-017-0836-z>
- Denner, J., Scobie, L., & Schuurman, H.-J. (2018). Is it currently possible to evaluate the risk posed by PERVs for clinical xenotransplantation? *Xenotransplantation*, 25(4), 1–5. <https://doi.org/10.1111/xen.12403>
- Deschamps, J.-Y., Roux, F. A., Saï, P., & Gouin, E. (2005). History of xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 12(2), 91–109. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2004.00199.x>
- Deutsche Gesellschaft für Züchtungskunde e. V. DGfZ. (2016). *Stellungnahme der DGfZ zu Chancen und Risiken des Gen-Editings bei Nutztieren*. Abgerufen von https://www.dgfz-bonn.de/services/files/stellungnahmen/DGfZ%20Stellungnahme%20zum%20Gene%20Editing%20long%20version_FINAL_Druc.pdf
- Deutscher Ethikrat DER. (2014). *Stammzellforschung – Neue Herausforderungen für das Klonverbot und den Umgang mit artifiziell erzeugten Keimzellen? Ad-hoc-Empfehlung*. Abgerufen von <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/empfehlung-stammzellforschung.pdf>
- Deutscher Ethikrat DER. (2017a). *Keimbahneingriffe am menschlichen Embryo: Deutscher Ethikrat fordert globalen politischen Diskurs und internationale Regulierung*. Abgerufen von <http://www.ethikrat.org/dateien/pdf/empfehlung-keimbahneingriffe-am-menschlichen-embryo.pdf>
- Deutscher Ethikrat DER. (2017b). *Keimbahneingriffe am menschlichen Embryo: Deutscher Ethikrat fordert globalen politischen Diskurs und internationale Regulierung. Ad-Hoc-Empfehlung*. Abgerufen von <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/empfehlung-keimbahneingriffe-am-menschlichen-embryo.pdf>
- Deutscher Ethikrat DER. (2018, November 28). Anwendung von Keimbahneingriffen derzeit ethisch nicht vertretbar. Abgerufen 11. März 2019, von

<https://www.ethikrat.org/mitteilungen/2018/anwendung-von-keimbahneingriffen-derzeit-ethisch-nicht-vertretbar/>

- Devos, Y., Maesele, P., Reheul, D., Speybroeck, L. V., & Waele, D. D. (2008). Ethics in the Societal Debate on Genetically Modified Organisms: A (Re)Quest for Sense and Sensibility. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 21(1), 29–61. <https://doi.org/10.1007/s10806-007-9057-6>
- DiCarlo, J. E., Chavez, A., Dietz, S. L., Esvelt, K. M., & Church, G. M. (2015). Safeguarding CRISPR-Cas9 gene drives in yeast. *Nature Biotechnology*, 33(12), 1250–1255. <https://doi.org/10.1038/nbt.3412>
- Didigu, C. A., Wilen, C. B., Wang, J., Duong, J., Secreto, A. J., Danet-Desnoyers, G. A., ... Doms, R. W. (2014). Simultaneous zinc-finger nuclease editing of the HIV coreceptors ccr5 and cxcr4 protects CD4+ T cells from HIV-1 infection. *Blood*, 123(1), 61–69. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-521229>
- Dinsmore, J. H., Manhart, C., Raineri, R., Jacoby, D. B., & Moore, A. (2000). No Evidence for Infection of Human Cells with Porcine Endogenous Retrovirus (PERV) after Exposure to Porcine Fetal Neuronal Cells. *Transplantation*, 70(9), 1382–1389.
- Doran, T., Challagulla, A., Cooper, C., Tizard, M., & Jenkins, K. (2017). Genome editing in poultry – opportunities and impacts. *National Institutes of Bioscience Journal*, 1(0). <https://doi.org/10.2218/natlinstbiosci.1.2016.1742>
- Dorling, A., Riesbeck, K., Warrens, A., & Lechler, R. (1997). Clinical xenotransplantation of solid organs. *The Lancet*, 349(9055), 867–871. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09404-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09404-4)
- Dörr, B. S. (2010). Halb Mensch, halb Tier? Offene Fragen bei den Sicherheitsmassnahmen zur Xenotransplantation. *Sicherheit & Recht*, 2(2010), 123–131.
- Dörr, B. S., & Padrutt, Y. (2010). Leben mit tierischen Organen, Geweben und Zellen – Ausgewählte Aspekte zur Haftung und Sicherstellung der Haftpflicht bei Xenotransplantation. *Health Insurance Liability Law*, 3(4).
- Doudna, J. (2015). Perspective: embryo editing needs scrutiny. *Nature*, 528(7580), S6. <https://doi.org/10.1038/528S6a>
- Drapack, M. (2018, Juni 9). Maker of GMO salmon says it sold 4.5 tonnes in Canada this year but won't say to whom. *CBC News*. Abgerufen von <https://www.cbc.ca/news/business/aquabouty-gmo-salmon-1.4813758>
- Duensing, N., Sprink, T., Parrott, W. A., Fedorova, M., Lema, M. A., Wolt, J. D., & Bartsch, D. (2018). Novel Features and Considerations for ERA and Regulation of Crops Produced by Genome Editing. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 6, 79. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00079>
- Dunbar, C. E., High, K. A., Joung, J. K., Kohn, D. B., Ozawa, K., & Sadelain, M. (2018). Gene therapy comes of age. *Science*, 359(6372). <https://doi.org/10.1126/science.aan4672>
- Eberbach, W. H. (2016). Genom-Editing und Keimbahntherapie: Tatsächliche, rechtliche und rechtspolitische Aspekte. *Medizinrecht*, 34(10), 758–773. <https://doi.org/10.1007/s00350-016-4400-4>
- Echenique, I. A., & Ison, M. G. (2013). Update on donor-derived infections in liver transplantation. *Liver Transplantation*, 19(6), 575–585. <https://doi.org/10.1002/lt.23640>

- Eckhardt, A. (1999). *Somatische Gentherapie: Die Krankheit an der Wurzel packen – Kurzfassung der TA-Studie «Gentherapie»*. Abgerufen von https://www.ta-swiss.ch/1999_TA32A_KF_somatischegentherapie_d.pdf
- Ecole polytechnique fédérale de Lausanne. (o. J.). Group for Functionalized Biomaterials GBF. Abgerufen 2. Mai 2018, von <https://gbf.epfl.ch/>
- Edenbrandt, A. K., House, L. A., Gao, Z., Olmstead, M., & Gray, D. (2018). Consumer acceptance of cisgenic food and the impact of information and status quo. *Food Quality and Preference*, 69, 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2018.04.007>
- Egelie, K. J., Graff, G. D., Strand, S. P., & Johansen, B. (2016). The emerging patent landscape of CRISPR–Cas gene editing technology. *Nature Biotechnology*, 34(10), 1025–1031.
- Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich. (2015). *Forschungsfreiheit und Biosicherheit. Ethische Überlegungen am Beispiel von Dual use research of concern*. Abgerufen von https://www.ekah.admin.ch/inhalte/ekah-dateien/dokumentation/publikationen/EKAH_Bericht_Forschungsfreiheit_d_Web_V.pdf
- Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich. (2016). *Neue Pflanzenzüchtungsverfahren – ethische Überlegungen*. Abgerufen von https://www.ekah.admin.ch/inhalte/ekah-dateien/dokumentation/publikationen/EKAH_Neue_Pflanzenzuechtungsverfahren_2016.pdf
- Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich. (2018). *Vorsorge im Umweltbereich. Ethische Anforderungen an die Regulierung neuer Biotechnologien*. Abgerufen von https://www.ekah.admin.ch/inhalte/ekah-dateien/dokumentation/veranstaltungen/Veranstaltung_7._Mai_2018/EKAH_Broschu_re_Vorsorge_Umweltbereich_d_18_Web_V2.pdf
- Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH. (2018). *Gene Drives: Kurzbericht*. Abgerufen von https://www.ekah.admin.ch/inhalte/ekah-dateien/dokumentation/gutachten/GeneDrives_Kurzbericht_November2018.pdf
- Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich. (2000). *Stellungnahme zum Vernehmlassungsentwurf des Bundesgesetzes über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz, TxG)*. Abgerufen von http://www.ekah.admin.ch/fileadmin/_migrated/content_uploads/d-Vernehmlassungsentwurf-Transplantation-Organen-2000_01.pdf
- Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich EKAH. (1999). *Stellungnahme zur Konkretisierung der Würde der Kreatur im Rahmen der geplanten Revision des Tierschutzgesetzes*. Abgerufen von https://www.ekah.admin.ch/inhalte/_migrated/content_uploads/d-Tierschutzgesetz-Wurde-Tiere-1999_01.pdf
- Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich EKAH, & Eidgenössische Kommission für Tierversuche EKTv. (2001). *Die Würde des Tieres: Eine gemeinsame Stellungnahme der Eidgenössischen Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich (EKAH) und der Eidgenössischen Kommission für Tierversuche (EKTv) zur Konkretisierung der Würde der Kreatur beim Tier*. Abgerufen von https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/tiere/heim-und-wildtierhaltung/wuerde-tier-quelle-ekah-ektv.pdf.download.pdf/wuerdedestieres_d-ekah.pdf

- Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit EFBS. (2016). *Bericht der EFBS zu neuen Pflanzenzuchtverfahren*. Abgerufen von https://www.efbs.admin.ch/inhalte/dokumentation/Ansichten/D_Bericht_EFBS_Neue_Pflanzenzuchtverfahren.pdf
- Eidgenössisches Departement des Innern EDI, & Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV. (2014). *Technische Weisungen über den baulichen und qualitativen Tierschutz Schweine vom 1. Oktober 2014. Tierschutz-Kontrollhandbuch*. Abgerufen von https://www.ag.ch/media/kanton_aargau/dgs/dokumente_4/verbraucherschutz_1/veterinaerdienst/tierschutz/Tierschutz-KontrollhandbuchSchweine.pdf
- Eisenstein, M. (2018). CRISPR takes on Huntington's disease. *Nature*, 557, S42. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-05177-y>
- Eklöf, S. (2015). *CRISPR/Cas9 mutated Arabidopsis*. Abgerufen von https://www.upsc.se/documents/Information_on_interpretation_on_CRISPR_Cas9_mutated_plants_Final.pdf
- Ekser, B., Ezzelarab, M., Hara, H., van der Windt, D. J., Wijkstrom, M., Bottino, R., ... Cooper, D. K. (2012). Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *The Lancet*, 379(9816), 672–683. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61091-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61091-X)
- Ekser, B., Li, P., & Cooper, D. K. C. (2017). Xenotransplantation: past, present, and future. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 22(6), 513–521. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000463>
- Elaswad, A., & Dunham, R. (2017). Disease reduction in aquaculture with genetic and genomic technology: current and future approaches. *Reviews in Aquaculture*, 18, 191. <https://doi.org/10.1111/raq.12205>
- Elaswad, A., Khalil, K., Cline, D., Page-McCaw, P., Chen, W., Michel, M., ... Dunham, R. (2018). Microinjection of CRISPR/Cas9 Protein into Channel Catfish, *Ictalurus punctatus*, Embryos for Gene Editing. *Journal of visualized experiments*, (131). <https://doi.org/10.3791/56275>
- El-Beshlawy, A., & El-Ghamrawy, M. (2019). Recent trends in treatment of thalassemia. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 76, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2019.01.006>
- Elborn, J. S. (2016). Cystic fibrosis. *The Lancet*, 388(10059), 2519–2531. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6)
- Elliott, R. B., Escobar, L., Garkavenko, O., Croxson, M. C., Schroeder, B. A., McGregor, M., ... Ferguson, S. (2000). No Evidence of Infection With Porcine Endogenous Retrovirus in Recipients of Encapsulated Porcine Islet Xenografts. *Cell Transplantation*, 9(6), 895–901.
- Elliott, R. B., Escobar, L., Tan, P. L. J., Muzina, M., Zwain, S., & Buchanan, C. (2007). Live encapsulated porcine islets from a type 1 diabetic patient 9.5 yr after xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 14(2), 157–161. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2007.00384.x>
- Ellis, C. E., & Korbitt, G. S. (2015). Justifying clinical trials for porcine islet xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 22(5), 336–344. <https://doi.org/10.1111/xen.12196>
- Ellwanger, J. H., Kaminski, V. de L., & Chies, J. A. B. (2019). CCR5 gene editing – Revisiting pros and cons of CCR5 absence. *Infection, Genetics and Evolution*, 68, 218–220. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.12.027>

- Elsevier. (o. J.). Scopus. Abgerufen 13. April 2018, von <https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic>
- Elsner, C., & Bohne, J. (2017). The retroviral vector family: something for everyone. *Virus Genes*, 53(5), 714–722. <https://doi.org/10.1007/s11262-017-1489-0>
- Eriksson, D., Harwood, W., Hofvander, P., Jones, H., Rogowsky, P., Stöger, E., & Visser, R. G. F. (2018). A Welcome Proposal to Amend the GMO Legislation of the EU. *Trends in biotechnology*, 36(11), 1100–1103. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.05.001>
- Eriksson, S., Jonas, E., Rydhmer, L., & Röcklinsberg, H. (2018). Invited review: Breeding and ethical perspectives on genetically modified and genome edited cattle. *Journal of Dairy Science*, 101(1), 1–17. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-12962>
- Errass, C. (2013). 20 Jahre Würde der Kreatur. *Zeitschrift des Bernischen Juristenvereins*, 149, 187–232.
- Escott-Price, V., for the International Parkinson's Disease Genomics Consortium, Nalls, M. A., Morris, H. R., Lubbe, S., Brice, A., ... on behalf of the IPDGC consortium members. (2015). Polygenic risk of Parkinson disease is correlated with disease age at onset: Polygenic Risk Score and PD. *Annals of Neurology*, 77(4), 582–591. <https://doi.org/10.1002/ana.24335>
- Esvelt, K. M., & Gemmell, N. J. (2017). Conservation demands safe gene drive. *PLoS biology*, 15(11), e2003850. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003850>
- EuGH. (2018). *Urteil des Gerichtshofs (Große Kammer) 25. Juli 2018: C-528/16*. Abgerufen von <http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=204387&pageIndex=0&doclang=de&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=3598049>
- EuropaBio. (2011). *Approvals of GMOs in the European Union: Analysis, Global Comparison, Forward Projection, Impacts, Improvements*. Abgerufen von https://www.europabio.org/sites/default/files/approvals_of_gmos_in_eu_europabio_report.pdf
- Europarat. (1997). *Erläuternder Bericht zum Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin: Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin*. Oviedo, 4.IV.1997 (Sammlung Europäischer Verträge Nr. 164).
- Europarat. (2003). *Empfehlung Rec(2003)10 des Ministerkomitees an die Mitgliedstaaten über Xenotransplantation*. Abgerufen von <http://www.egmr.org/minkom/ch/rec2003-10.pdf>
- European Academies Science Advisory Council EASAC. (2017). *Genome editing: scientific opportunities, public interests and policy options in the European Union* (EASAC Policy Report Nr. 31). Abgerufen von https://easac.eu/fileadmin/PDF_s/reports_statements/Genome_Editing/EASAC_Report_31_on_Genome_Editing.pdf
- European Commission Group of Chief Scientific Advisors. (2018). *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*. Abgerufen von https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/2018_11_gcsa_statement_gene_editing_1.pdf
- European Forum of Farm Animal Breeders EFFAB. (2018). *New Animal Breeding Techniques (NABTs): Position Paper*. Abgerufen von http://www.effab.info/uploads/2/3/1/3/23133976/effab_position_paper_nabts_update_after_ruling_-_approved_version_oct_2018.pdf

- European GMO-Free Regions Network. (2018, September 7). *Berliner Erklärung 2018*. Abgerufen von https://www.gmo-free-regions.org/fileadmin/user_upload/Berlin_Deklaration_2018_de.pdf
- European Group on Ethics in Science and New Technologies EGE. (2016). *Statement on Gene Editing*. Abgerufen von https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf
- European Medicines Agency. (2019). Medicines. Abgerufen 29. März 2019, von <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility ENSSER. (2017). ENSSER Statement on New Genetic Modification Techniques: Products of new genetic modification techniques should be strictly regulated as GMOs. Abgerufen 29. März 2019, von <https://ensser.org/publications/ngmt-statement/>
- European Seed Association. (2015). Regulatory approaches to modern plant breeding -the case of mutagenesis and new gene editing technology. Abgerufen 29. März 2019, von <https://www.euroseeds.eu/esa150543-regulatory-approaches-modern-plant-breeding-case-mutagenesis-and-new-gene-editing>
- European Union, & Scientific Advice Mechanism. (2017). *New Techniques in Agricultural Biotechnology*. <https://doi.org/10.2777/17902>
- Evolva. (2016, Oktober 27). ERS Genomics and Evolva Sign License Agreement on CRISPR-Cas9 Genome Editing Patents for Industrial Applications. Abgerufen 15. Dezember 2017, von <https://www.evolva.com/press-release/ers-genomics-and-evolva-sign-license-agreement-on-crispr-cas9-genome-editing-patents-for-industrial-applications/>
- Ezzelarab, M., Ekser, B., Azimzadeh, A., Lin, C., Zhao, Y., Rodriguez, R., ... Cooper, D. (2015). Systemic Inflammation in Xenograft Recipients (SIXR): a New Paradigm in Pig-to-Primate Xenotransplantation? *Xenotransplantation*, 22(1), 32–47. <https://doi.org/10.1111/xen.12133>
- Fan, H.-C., Chi, C.-S., Lee, Y.-J., Tsai, J.-D., Lin, S.-Z., & Harn, H.-J. (2018). The Role of Gene Editing in Neurodegenerative Diseases. *Cell Transplantation*, 27(3), 364–378. <https://doi.org/10.1177/0963689717753378>
- Farm Animal Breeding and Reproduction Technology Platform FABRE TP. (2018). FABRE TP researchers call in support of the smart and safe use of Gene Editing in animal breeding. Abgerufen 29. März 2019, von <http://www.fabretp.eu/statement-gene-editing.html>
- Fellmann, C., Gowen, B. G., Lin, P. C., Doudna, J. A., & Corn, J. E. (2017). Cornerstones of CRISPR-Cas in drug discovery and therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 16(2), 89–100. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.238>
- Fellmann, C., Gowen, B. G., Lin, P.-C., Doudna, J. A., & Corn, J. E. (2017). Cornerstones of CRISPR-Cas in drug discovery and therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(2), 89–100. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.238>
- Fellmann, W. (2000). *Gutachten zur Haftung bei Transplantationen*. Abgerufen von <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/transplantationsmedizin/gutachten-haftung-bei-transplantationen.pdf.download.pdf/Gutachten%20Haftung%20bei%20Transplantationen.pdf>
- Fellmann, W. (2015). Art. 1 PrHG. In H. Honsell, N. P. Vogt, & W. Wiegand (Hrsg.), *Art. 1-529 OR. Obligationenrecht I. Basler Kommentar* (6. Aufl.). Basel: Helbing Lichtenhahn Verlag.

- Feng, W., Dai, Y., Mou, L., Cooper, D. K. C., Shi, D., & Cai, Z. (2015). The potential of the combination of CRISPR/Cas9 and pluripotent stem cells to provide human organs from chimaeric pigs. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(3), 6545–6556. <https://doi.org/10.3390/ijms16036545>
- Fernández, A., Josa, S., & Montoliu, L. (2017). A history of genome editing in mammals. *Mammalian Genome*, 28(7–8), 237–246. <https://doi.org/10.1007/s00335-017-9699-2>
- Fink, S. J., Schumacher, J. M., Ellias, S. L., Palmer, E. P., Saint-Hilaire, M., Shannon, K., ... Isacson, O. (2000). Porcine Xenografts in Parkinson's Disease and Huntington's Disease Patients: Preliminary Results. *Cell Transplantation*, 9, 273–278. <https://doi.org/10.1177/096368970000900212>
- Finn, J. D., Smith, A. R., Patel, M. C., Shaw, L., Youniss, M. R., van Heteren, J., ... Morrissey, D. V. (2018). A Single Administration of CRISPR/Cas9 Lipid Nanoparticles Achieves Robust and Persistent In Vivo Genome Editing. *Cell Reports*, 22(9), 2227–2235. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.014>
- Fischer, K., Kraner-Scheiber, S., Petersen, B., Rieblinger, B., Buermann, A., Flisikowska, T., ... Schnieke, A. (2016). Efficient production of multi-modified pigs for xenotransplantation by «combineering», gene stacking and gene editing. *Scientific Reports*, 6, 29081. <https://doi.org/10.1038/srep29081>
- Fishman, J. A. (ahead of print). Infectious Disease Risks in Xenotransplantation. *American Journal of Transplantation*. <https://doi.org/10.1111/ajt.14725>
- Fishman, J. A., Greenwald, M. A., & Grossi, P. A. (2012). Transmission of Infection With Human Allografts: Essential Considerations in Donor Screening. *Clinical Infectious Diseases*, 55(5), 720–727. <https://doi.org/10.1093/cid/cis519>
- Fishman, J. A., Scobie, L., & Takeuchi, Y. (2012). Xenotransplantation-associated infectious risk: a WHO consultation. *Xenotransplantation*, 19(2), 72–81. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2012.00693.x>
- Fleming, A., Abdalla, E. A., Maltecca, C., & Baes, C. F. (2018). Invited review: Reproductive and genomic technologies to optimize breeding strategies for genetic progress in dairy cattle. *Archives Animal Breeding*, 61(1), 43–57. <https://doi.org/10.5194/aab-61-43-2018>
- Fletcher, J. C. (1992). *Die ethische Diskussion um die Gentherapie am Menschen*. In *Medizin-ethische Materialien: Bd. 49*. Bochum: Zentrum für Medizinische Ethik.
- Flick, U. (1998). Subjektive Vorstellungen von Gesundheit und Krankheit: Überblick und Einleitung. In U. Flick (Hrsg.), *Wann fühlen wir uns gesund? Subjektive Vorstellungen von Gesundheit und Krankheit* (S. 7–30). Weinheim: Juventa Verlag.
- Foetzi A., W. M. (2011). Freilandversuche mit gentechnisch verändertem Weizen mit Mehltauresistenz. *Agrarforschung Schweiz*, 2(10), 446–453.
- Fogarty, N. M. E., McCarthy, A., Snijders, K. E., Powell, B. E., Kubikova, N., Blakeley, P., ... Niakan, K. K. (2017). Genome editing reveals a role for OCT4 in human embryogenesis. *Nature*, 550(7674), 67–73. <https://doi.org/10.1038/nature24033>
- Fogleman, S., Santana, C., Bishop, C., Miller, A., & Capco, D. G. (2016). CRISPR/Cas9 and mitochondrial gene replacement therapy: promising techniques and ethical considerations. *American journal of stem cells*, 5(2), 39.

- Food and Agriculture Organization of the United Nations FAO. (2014). *Technical Consultation on Low Levels of GM Crops in International Food and Feed Trade*. Abgerufen von http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/agns/topics/LLP/AGD803_3_Final_En.pdf
- Förderverein Bioökonomieforschung e. V. FBF. (2017). Freiwillige Selbstverpflichtung zum Gene Editing in der Rinder- und Schweinezucht: Für einen verantwortungsvollen Umgang mit neuen Züchtungstechniken.
- Foucault, M. (2014). *Sexualität und Wahrheit: 1 : Der Wille zum Wissen* (20. Aufl.). Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Fox, J. (1999). Gene therapy safety issues come to fore. *Nature Biotechnology*, 17, 1153.
- Fraiture, M.-A., Herman, P., Loose, M. de, Debode, F., & Roosens, N. H. (2017). How Can We Better Detect Unauthorized GMOs in Food and Feed Chains? *Trends in biotechnology*, 35(6), 508–517. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.03.002>
- Francipane, M. G., & Lagasse, E. (2016). Toward Organs on Demand: Breakthroughs and Challenges in Models of Organogenesis. *Current Pathobiology Reports*, 4(3), 77–85. <https://doi.org/10.1007/s40139-016-0111-9>
- Freedman, B. S. (2017). Hopes and Difficulties for Blastocyst Complementation. *Nephron*. <https://doi.org/10.1159/000480370>
- Frewer, L., Lassen, J., Kettlitz, B., Scholderer, J., Beekman, V., & Berdal, K. G. (2004). Societal aspects of genetically modified foods. *Food and Chemical Toxicology*, 42(7), 1181–1193. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.02.002>
- Friends of the Earth. (2018). *Gene-edited organisms in agriculture: Risks and unexpected consequences*. Abgerufen von http://foe.org/wp-content/uploads/2018/09/FOE_GenomeEditingAgReport_final.pdf
- Froschauer, U., & Lueger, M. (2003). *Das qualitative Interview: Zur Praxis interpretativer Analyse sozialer Systeme*. Wien: Facultas WUV Universitätsverlag.
- Fuchs, M. (2005). *Nationale Ethikräte: Hintergründe, Funktionen und Arbeitsweisen im Vergleich*. Abgerufen von https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Studien/Fuchs_Nationale-Ethikraete.pdf
- Fuchs, M. (2012). *Gentherapie: Zur ethischen Beurteilung experimenteller Therapien, nichttherapeutischer Anwendungen und von Eingriffen in die Keimbahn*. In *Forschungsbeiträge des Instituts für Wissenschaft und Ethik: Bd. A7*. Bonn: Institut für Wissenschaft und Ethik.
- Fudaba, Y., Onoe, T., Chittenden, M., Shimizu, A., Shaffer, J. M., Bronson, R., & Sykes, M. (2008). Abnormal Regulatory And Effector T Cell Function Predispose To Autoimmunity Following Xenogeneic Thymic Transplantation. *Journal of immunology*, 181(11), 7649–7659. Abgerufen von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2673578/>
- Gächter, T., & Rütsche, B. (2018). *Gesundheitsrecht: ein Grundriss für Studium und Praxis* (4. Aufl.). Basel: Helbing Lichtenhahn Verlag.
- Gaj, T., Gersbach, C. A., & Barbas, C. F. (2013). ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends in biotechnology*, 31(7), 397–405. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.04.004>
- Gantz, V. M., & Bier, E. (2015). The mutagenic chain reaction: A method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science*, 348(6233), 442–444. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5945>

- Gantz, V. M., Jasinskiene, N., Tatarenkova, O., Fazekas, A., Macias, V. M., Bier, E., & James, A. A. (2015). Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(49), E6736–43. <https://doi.org/10.1073/pnas.1521077112>
- Gao, Y., Wu, H., Wang, Y., Liu, X., Chen, L., Li, Q., ... Zhang, Y. (2017). Single Cas9 nickase induced generation of NRAMP1 knockin cattle with reduced off-target effects. *Genome biology*, 18(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1144-4>
- Garkavenko, O., Wynyard, S., Nathu, D., Quane, T., Durbin, K., Denner, J., & Elliott, R. (2012). The first clinical xenotransplantation trial in New Zealand: Efficacy and safety. *Xenotransplantation*, 19(1), 6–7. https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2011.00680_3.x
- Gasiunas, G., Barrangou, R., Horvath, P., & Siksnys, V. (2012). Cas9-crRNA ribonucleoprotein complex mediates specific DNA cleavage for adaptive immunity in bacteria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(39), E2579–E2586. <https://doi.org/10.1073/pnas.1208507109>
- Gassei, K., & Orwig, K. E. (2016). Experimental methods to preserve male fertility and treat male factor infertility. *Fertility and Sterility*, 105(2), 256–266. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.12.020>
- Gaudelli, N. M., Komor, A. C., Rees, H. A., Packer, M. S., Badran, A. H., Bryson, D. I., & Liu, D. R. (2017). Programmable base editing of A•T to G•C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*, 551(7681), 464. <https://doi.org/10.1038/nature24644>
- Gee, P., Xu, H., & Hotta, A. (2017). Cellular Reprogramming, Genome Editing, and Alternative CRISPR Cas9 Technologies for Precise Gene Therapy of Duchenne Muscular Dystrophy. *Stem Cells Int*, 2017, 8765154. <https://doi.org/10.1155/2017/8765154>
- Gelinsky, E. (2017). *Übersicht über GV-Pflanzen und Lizenzvereinbarungen*. Abgerufen von https://www.bafu.admin.ch/dam/bafu/de/dokumente/biotechnologie/externe-studienberichte/uebersicht-GV-Pflanzen-Lizenzvereinbarungen.pdf.download.pdf/Endbericht5_semnar_Gelinsky_Dezember-2017.pdf
- Gen-ethisches Netzwerk e. V. (2017a, Februar 3). Präzise Technik? Kritik an Genome Editing. Stellungnahme. Abgerufen 11. März 2019, von <https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/stellungnahmen/februar-2017/praezise-technik-kritik-genome-editing-stellungnahme>
- Gen-ethisches Netzwerk e. V. (2017b, März 31). Zum Diskussionspapier der Leopoldina: Embryonen für den Wettbewerb! Abgerufen 11. März 2019, von <https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/gen/2017/zum-diskussionspapier-leopoldina-embryonen-f%C3%BCr-wettbewerb>
- Gen-ethisches Netzwerk e. V. (o. J.). Das Gen-ethische Netzwerk. Abgerufen 11. März 2019, von <https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/index.php/ueber-uns>
- Georges, M., Charlier, C., & Hayes, B. (2019). Harnessing genomic information for livestock improvement. *Nature Reviews Genetics*, 20(3), 135–156. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0082-2>
- Gericke, C. (2014). Stellungnahme zu Xenotransplantation. Abgerufen 1. Februar 2018, von <https://www.aerzte-gegen-tierversuche.de/de/projekte/stellungnahmen/1151-stellungnahme-zu-xenotransplantation>

- German, D. M., Mitalipov, S., Mishra, A., & Kaul, S. (2019). Therapeutic Genome Editing in Cardiovascular Diseases. *JACC: Basic to Translational Science*, 4(1), 122–131. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.11.004>
- Germini, D., Tsfasman, T., Zakharova, V. V., Sjakste, N., Lipinski, M., & Vassetzky, Y. (2018). A Comparison of Techniques to Evaluate the Effectiveness of Genome Editing. *Trends in biotechnology*, 36(2), 147–159. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.10.008>
- Gerosa, G., Gallo, M., Bottio, T., & Tarzia, V. (2016). Successful heart transplant after 1374 days living with a total artificial heart. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 49(4), e88–e89. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv469>
- Ghosh, D., Venkataramani, P., Nandi, S., & Bhattacharjee, S. (2019). CRISPR–Cas9 a boon or bane: the bumpy road ahead to cancer therapeutics. *Cancer Cell International*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0726-0>
- Giesen, C., & Zinkant, K. (2019, Januar 21). China bestätigt Geburt der ersten Crispr-Babys. *Süddeutsche Zeitung*. Abgerufen von <https://www.sueddeutsche.de/wissen/bestaetigung-crispr-babys-china-1.4296824>
- Ginn, S. L., Amaya, A. K., Alexander, I. E., Edelstein, M., & Abedi, M. R. (2018). Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *The Journal of Gene Medicine*, 20(5), e3015. <https://doi.org/10.1002/jgm.3015>
- Giwa, S., Lewis, J. K., Alvarez, L., Langer, R., Roth, A. E., Church, G. M., ... Toner, M. (2017). The promise of organ and tissue preservation to transform medicine. *Nature Biotechnology*, 35(6), 530. <https://doi.org/10.1038/nbt.3889>
- Glazkova, D. V., & Shipulin, G. A. (2014). TALE nucleases as a new tool for genome editing. *Molecular Biology*, 48(3), 305–318. <https://doi.org/10.1134/S0026893314030054>
- Global Food and Agriculture movement, & Agriculture movement. (2018). *A Call to Protect Food Systems from Genetic Extinction Technology: The Global Food and Agriculture Movement Says NO to Release of Gene Drives*. Abgerufen von https://www.ifoam-eu.org/sites/default/files/call-_gene_drives_and_agriculture__0.pdf
- Gock, H., Nottle, M., Lew, A. M., d'Apice, A. J. F., & Cowan, P. (2011). Genetic modification of pigs for solid organ xenotransplantation. *Transplantation Reviews*, 25(1), 9–20. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2010.10.001>
- Goerlich, C. E., Frazier, O. H., & Cohn, W. E. (2016). Previous challenges and current progress – the use of total artificial hearts in patients with end-stage heart failure. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 14(10), 1095–1098. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1217154>
- Google. (o. J.). Google Scholar. Abgerufen 19. Februar 2019, von <https://scholar.google.at/>
- Gordon, J. W. (1999). Genetic Enhancement in Humans. *Science*, 283(5410), 2023–2024. <https://doi.org/10.1126/science.283.5410.2023>
- Gori, J. L., Hsu, P. D., Maeder, M. L., Shen, S., Welstead, G. G., & Bumcrot, D. (2015). Delivery and Specificity of CRISPR/Cas9 Genome Editing Technologies for Human Gene Therapy. *Human Gene Therapy*, 26(7), 443–451. <https://doi.org/10.1089/hum.2015.074>
- Grand View Research. (2017). Genome Editing Market Size To Reach \$ 8.1 Billion By 2025. Abgerufen 10. Oktober 2018, von <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-genome-editing-market>

- Graumann, S. (2000). *Die somatische Gentherapie: Entwicklung und Anwendung aus ethischer Sicht*. Tübingen: Francke.
- Graw, J. (2015). *Genetik* (6., überarbeitete und aktualisierte Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum.
- Greenfield, A., Braude, P., Flinter, F., Lovell-Badge, R., Ogilvie, C., & Perry, A. C. F. (2017). Assisted reproductive technologies to prevent human mitochondrial disease transmission. *Nature Biotechnology*, 35(11), 1059–1068. <https://doi.org/10.1038/nbt.3997>
- Griessler, E., Biegelbauer, P., Hansen, J., & Loeber, A. (2012). *Citizen Participation in Decision-Making on Complex and Sensitive Issues? Experiences with Xenotransplantation*. Abgerufen von <http://www.cit-part.at/CIT%20PART%202.Edition.pdf>
- Grimm, H. (2003). Die hyperakute Abstoßungsreaktion als erste immunologische Hürde der Xenotransplantation. In H. Grimm (Hrsg.), *Xenotransplantation: Grundlagen – Chancen – Risiken* (S. 49–55). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Gruber, M.-C. (2006). *Rechtsschutz für nichtmenschliches Leben: der moralische Status des Lebendigen und seine Implementierung in Tierschutz-, Naturschutz- und Umweltrecht*. Baden-Baden: Nomos.
- Gruber, M.-C. (2013). «Menschenwürde» – Menschlichkeit als Bedingung der Würde? In H. Baranzke & G. Duttge (Hrsg.), *Autonomie und Würde: Leitprinzipien in Bioethik und Medizinrecht* (S. 417–441). Würzburg: Königshausen und Neumann.
- Gruber, M.-C. (2015). *Bioinformationsrecht*. In *Jus Privatum*. Tübingen: Mohr Siebeck.
- Grunwald, A. (2010). *Technikfolgenabschätzung: eine Einführung* (Zweite, grundlegend überarbeitete und wesentlich erweiterte Auflage). Berlin: edition sigma.
- Gu, W.-G. (2015). Genome editing-based HIV therapies. *Trends in Biotechnology*, 33(3), 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.12.006>
- Guan, C., Ye, C., Yang, X., & Gao, J. (2010). A review of current large-scale mouse knockout efforts. *Genesis*, NA-NA. <https://doi.org/10.1002/dvg.20594>
- Guan, L., Han, Y., Zhu, S., & Lin, J. (2016). Application of CRISPR-Cas system in gene therapy: Pre-clinical progress in animal model. *DNA Repair*, 46, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2016.07.004>
- Guha, T. K., Wai, A., & Hausner, G. (2017). Programmable Genome Editing Tools and their Regulation for Efficient Genome Engineering. *Computational and structural biotechnology journal*, 15, 146–160. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.12.006>
- Günther, H.-L., Taupitz, J., & Kaiser, P. (Hrsg.). (2014). *Embryonenschutzgesetz: juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen* (2., Neubearb. Aufl.). Stuttgart: Kohlhammer.
- Guttinger, S. (2018). Trust in Science: CRISPR-Cas9 and the Ban on Human Germline Editing. *Science and Engineering Ethics*, 24(4), 1077–1096. <https://doi.org/10.1007/s11948-017-9931-1>
- Gutzmann, N., Elsensohn, J. E., Barnes, J. C., Baltzegar, J., Jones, M. S., & Sudweeks, J. (2017). CRISPR-based gene drive in agriculture will face technical and governance challenges. *EMBO reports*, 18(9), 1479–1480. <https://doi.org/10.15252/embr.201744661>

- Gyngell, C., Douglas, T., & Savulescu, J. (2017). The Ethics of Germline Gene Editing. *Journal of Applied Philosophy*, 34(4), 498–513. <https://doi.org/10.1111/japp.12249>
- Hacker, J., Rendtorff, T., Cramer, P., Hallek, M., Hilpert, K., Kupatt, C., ... Zichy, M. (2009). *Biomedizinische Eingriffe am Menschen, Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gen- und Zelltherapie*. <https://doi.org/10.1515/9783110213072>
- Häfelin, U., Müller, G., & Uhlmann, F. (2016). *Allgemeines Verwaltungsrecht* (7. vollständig überarbeitete Aufl.). Zürich, St. Gallen: Dike.
- Hahn, F., & Nekrasov, V. (2018). CRISPR/Cas precision: do we need to worry about off-targeting in plants? *Plant Cell Reports*. <https://doi.org/10.1007/s00299-018-2355-9>
- Hai, T., Teng, F., Guo, R., Li, W., & Zhou, Q. (2014). One-step generation of knockout pigs by zygote injection of CRISPR/Cas system. *Cell Research*, 24(3), 372–375. <https://doi.org/10.1038/cr.2014.11>
- Haller, W., Kölz, A., & Gächter, T. (2013). *Allgemeines Staatsrecht: eine juristische Einführung in die Allgemeine Staatslehre* (5., vollständig überarb. und aktualisierte Aufl.). Zürich, Baden-Baden: Schulthess, Nomos.
- Hammer, C. (2002). Zu den Möglichkeiten der Xenotransplantation. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 45(10), 801–806. <https://doi.org/10.1007/s00103-002-0480-6>
- Hammer, C. (2003). Physiologische Kompatibilität von Mensch und Schwein. In H. Grimm (Hrsg.), *Xenotransplantation: Grundlagen – Chancen – Risiken* (S. 1–13). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Hammond, A. M. & Galizi, R. (2017). Gene drives to fight malaria: current state and future directions, *Pathogens and Global Health*, 111:8, 412-423, DOI: 10.1080/20477724.2018.1438880
- Hammond, A., Galizi, R., Kyrou, K., Simoni, A., Siniscalchi, C., Katsanos, D., ... Nolan, T. (2016). A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature Biotechnology*, 34(1), 78–83. <https://doi.org/10.1038/nbt.3439>
- Hammond, A. M., Kyrou, K., Bruttini, M., North, A., Galizi, R., Karlsson, X., ... Nolan, T. (2017). The creation and selection of mutations resistant to a gene drive over multiple generations in the malaria mosquito. *PLoS genetics*, 13(10), e1007039. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007039>
- Han, H., Ma, Y., Tao, W., Ling, L., Xiuzhi, T., Rui, H. U., ... Zhengxing, L. (2014). One-step generation of myostatin gene knockout sheep via the CRISPR/Cas9 system. *Frontiers of Agricultural Science and Engineering*, 1(1), 2. <https://doi.org/10.15302/j-fase-2014007>
- Hardegger, A. (2019, Januar 21). Neue Gentech-Verfahren sollen in der Schweiz liberaler reguliert werden als in der EU. *Neue Zürcher Zeitung*. Abgerufen von <https://www.nzz.ch/schweiz/crispcas-bundesrat-strebt-liberalere-regelung-an-als-die-eu-ld.1452558>
- Harris, D. G., Quinn, K. J., French, B. M., Schwartz, E., Kang, E., Dahi, S., ... Pierson, R. N. (2015). Meta-analysis of the independent and cumulative effects of multiple genetic modifications on pig lung xenograft performance during ex vivo perfusion with human blood. *Xenotransplantation*, 22(2), 102–111. <https://doi.org/10.1111/xen.12149>
- Harris, J. (2007). *Enhancing Evolution: The Ethical Case for Making Better People*. Princeton: Princeton University Press.

- Harrison, I., Takeuchi, Y., Bartosch, B., & Stoye, J. P. (2004). Determinants of High Titer in Recombinant Porcine Endogenous Retroviruses. *Journal of Virology*, 78(24), 13871–13879. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.24.13871-13879.2004>
- Hasan, A. (Hrsg.). (2017). *Tissue Engineering for Artificial Organs: Regenerative Medicine, Smart Diagnostics and Personalized Medicine* (Bd. 1). Weinheim: Wiley-VCH.
- Hauschild, J., Petersen, B., Santiago, Y., Queisser, A.-L., Carnwath, J. W., Lucas-Hahn, A., ... Niemann, H. (2011). Efficient generation of a biallelic knockout in pigs using zinc-finger nucleases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(29), 12013–12017. <https://doi.org/10.1073/pnas.1106422108>
- Hayes, B. J., & Daetwyler, H. D. (2019). 1000 Bull Genomes Project to Map Simple and Complex Genetic Traits in Cattle: Applications and Outcomes. *Annual Review of Animal Biosciences*, 7(1), 89–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-020518-115024>
- Hedrick, P. W. (2011). Population genetics of malaria resistance in humans. *Heredity*, 107(4), 283–304. <https://doi.org/10.1038/hdy.2011.16>
- Heinrich, P. (2018). *PatG/EPÜ – Schweizerisches Patentgesetz/Europäisches Patentübereinkommen Kommentar in synoptischer Darstellung* (3. Aufl.). Bern: Stämpfli Verlag.
- Helliwell, R., Hartley, S., Pearce, W., & O'Neill, L. (2017). Why are NGOs sceptical of genome editing? NGOs' opposition to agricultural biotechnologies is rooted in scepticism about the framing of problems and solutions, rather than just emotion and dogma. *EMBO reports*, 18(12), 2090–2093. <https://doi.org/10.15252/embr.201744385>
- Heneine, W., Tibell, A., Switzer, W. M., Sandstrom, P., Rosales, G. V., Mathews, A., ... Groth, C. G. (1998). No evidence of infection with porcine endogenous retrovirus in recipients of porcine islet-cell xenografts. *The Lancet*, 352(9129), 695–699.
- Hennen, L. (2012). Why do we still need participatory technology assessment? *Poiesis & Praxis*, 9(1–2), 27–41. <https://doi.org/10.1007/s10202-012-0122-5>
- High Council of Biotechnology – Scientific Committee. (2017). *Scientific Opinion on New Plant Breeding Techniques*. Abgerufen von www.hautconseildesbiotechnologies.fr/files/file_fields/2018/01/11/publicationtraductionanglaise-171201aviscsnpbtfinale.pdf
- High Level Group of Scientific Advisors. (2017). *New techniques in Agricultural Biotechnology* (Scientific Advice Mechanism Nr. 02/2017). Abgerufen von https://ec.europa.eu/research/sam/pdf/topics/explanatory_note_new_techniques_agricultural_biotechnology.pdf#view=fit&pagemode=none
- Hikabe, O., Hamazaki, N., Nagamatsu, G., Obata, Y., Hirao, Y., Hamada, N., ... Hayashi, K. (2016). Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*, 539(7628), 299–303. <https://doi.org/10.1038/nature20104>
- Hildt, E. (2016). Human Germline Interventions – Think First. *Frontiers in Genetics*, 7(Article 81), 1–3. <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00081>
- Hinxton Group. (2015). *Statement on Genome Editing Technologies and Human Germline Genetic Modification*. Abgerufen von http://www.hinxtongroup.org/Hinxton2015_Statement.pdf
- Hirschberger, I., Griesler, E., Littig, B., & Frewer, A. (Hrsg.). (2009). *Ethische Fragen genetischer Beratung: Klinische Erfahrungen, Forschungsstudien und soziale Perspektiven*. Frankfurt am Main, Berlin, Bern, Bruxelles, New York, Oxford, Wien: Peter Lang.

- Hirschler, B. (2018, August 13). Biogen's pricey muscle drug Spinraza too costly for Britain. Abgerufen 24. Januar 2019, von Reuters website: <https://www.reuters.com/article/us-biogen-britain-spinraza-idUSKBN1KY2DH>
- Hock, Z. (2018). Industrie beschönigt mit fragwürdigen Bildern. *sag gentechfrei*, (102), 6–11. Abgerufen von http://www.gentechfrei.ch/images/stories/pdfs/zeitung/181114_sag_gfi_102_web.pdf
- Hopp, M., Lange, S., Epp, A., Lohmann, M., & Böhl, G.-F. (2017). *Durchführung von Fokusgruppen zur Wahrnehmung des Genome Editings (CRISPR/Cas9): Abschlussbericht*. Abgerufen von <https://mobil.bfr.bund.de/cm/350/durchfuehrung-von-fokusgruppen-zur-wahrnehmung-des-genome-editings-crispr-cas9.pdf>
- Horii, T., & Hatada, I. (2016). Challenges to increasing targeting efficiency in genome engineering. *The Journal of Reproduction and Development*, 62(1), 7–9. <https://doi.org/10.1262/jrd.2015-151>
- Hotta, A. (2015). Genome Editing Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*, 2(4), 343–355. <https://doi.org/10.3233/JND-150116>
- Hryhorowicz, M., Zeyland, J., Słomski, R., & Lipiński, D. (2017). Genetically Modified Pigs as Organ Donors for Xenotransplantation. *Molecular Biotechnology*, 59(9), 435–444. <https://doi.org/10.1007/s12033-017-0024-9>
- Hsu, P. D., Lander, E. S., & Zhang, F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*, 157(6), 1262–1278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>
- Huang, Z., Tomitaka, A., Raymond, A., & Nair, M. (2017). Current application of CRISPR/Cas9 gene-editing technique to eradication of HIV/AIDS. *Gene Ther*, 24(7), 377–384. <https://doi.org/10.1038/gt.2017.35>
- Huch, M., Knoblich, J. A., Lutolf, M. P., & Martinez-Arias, A. (2017). The hope and the hype of organoid research. *Development*, 144(6), 938–941. <https://doi.org/10.1242/dev.150201>
- Huonker, T. (2003). *Diagnose: «moralisch defekt». Kastration, Sterilisation und Rassenhygiene im Dienst der Schweizer Sozialpolitik und Psychiatrie 1890–1970*. Zürich: Orell Füssli Verlag.
- Hüsing, B., Engels, E.-M., Gaisser, S., & Zimmer, R. (2001). *Technologiefolgen-Abschätzung Zelluläre Xenotransplantation: Abschlussbericht für den Schweizerischen Wissenschafts- und Technologierat, Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung*. Abgerufen von https://www.ta-swiss.ch/2001_39_xenotransplantation_d_2_2.pdf
- Huwyler, K., Bichsel, M., Junker, C., Minder, C. E., & Calmonte, R. (2002). *Soziale Ungleichheit und Gesundheit in der Schweiz: Eine Spezialauswertung der Gesundheitsbefragung 1997* (Bundesamt für Statistik, Hrsg.). Neuchâtel: Bundesamt für Statistik.
- IFOAM – Organics International. (2017). *Compatibility of Breeding Techniques in Organic Systems: Position Paper*. Abgerufen von https://www.ifoam.bio/sites/default/files/breeding_techniques_position_paper_part_1.pdf
- IG Detailhandel Schweiz. (2018). Positionspapier: Genome Editing / Neue Pflanzenzüchtungsmethoden.

- Im, W., Moon, J., & Kim, M. (2016). Applications of CRISPR/Cas9 for Gene Editing in Hereditary Movement Disorders. *J Mov Disord*, 9(3), 136–143. <https://doi.org/10.14802/jmd.16029>
- International Union for Conservation of Nature IUCN. (2018). *Genes for Nature? An Assessment of Synthetic Biology and Biodiversity Conservation: Overview and Key Messages. Draft*. Abgerufen von https://www.iucn.org/sites/dev/files/iucn_assessment_of_synthetic_biology_and_biodiversity_conservation_-_peer_review_draft_compressed.pdf
- Intrexon. (2018). Intrexon and AquaBounty Receive Regulatory Exemption in Development of Gene Edited Tilapia for More Sustainable Production: Assessment by Argentina's National Advisory Commission on Agricultural Biotechnology Sets Regulatory Precedent.
- Intrexon. (2019, April 3). Our Pipeline: Improved sustainability and efficiency in aquaculture. Abgerufen von <https://www.dna.com/>
- Ioannides, A. S. (2017). Preconception and prenatal genetic counselling. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 42, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.04.003>
- Irgang, M., Sauer, I. M., Karlas, A., Zeilinger, K., Gerlach, J. C., Kurth, R., ... Denner, J. (2003). Porcine endogenous retroviruses: no infection in patients treated with a bioreactor based on porcine liver cells. *Journal of clinical virology*, 28(2), 141–154.
- Irrgang, B. (1995). *Grundriß der medizinischen Ethik*. München, Basel: Ernst Reinhardt Verlag.
- ISAAA. (2017). *Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops in 2017: Biotech Crop Adoption Surges as Economic Benefits Accumulate in 22 Years*. Abgerufen von International Service for the Acquisition of Agri-Biotech Applications website: <http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/53/download/isaaa-brief-53-2017.pdf>
- Ishii, T. (2015). Germline genome-editing research and its socioethical implications. *Trends in Molecular Medicine*, 21(8), 473–481. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.05.006>
- Ishii, T. (2017a). Genome-edited livestock: Ethics and social acceptance. *Animal Frontiers*, 7(2), 24–32. <https://doi.org/10.2527/af.2017.0115>
- Ishii, T. (2017b). Germ line genome editing in clinics: the approaches, objectives and global society. *Briefings in Functional Genomics*, 16(1), 46–56. <https://doi.org/10.1093/bfgp/elv053>
- Ishii, T., & Araki, M. (2016a). Consumer acceptance of food crops developed by genome editing. *Plant Cell Reports*, 35(7), 1507–1518. <https://doi.org/10.1007/s00299-016-1974-2>
- Ishii, T., & Araki, M. (2016b). Consumer acceptance of food crops developed by genome editing. *Plant Cell Reports*, 35(7), 1507–1518. <https://doi.org/10.1007/s00299-016-1974-2>
- Ishino, Y., Krupovic, M., & Forterre, P. (2018). History of CRISPR-Cas from Encounter with a Mysterious Repeated Sequence to Genome Editing Technology. *Journal of Bacteriology*, 200(7), e00580-17. <https://doi.org/10.1128/JB.00580-17>
- Ishino, Y., Shinagawa, H., Makino, K., Amemura, M., & Nakata, A. (1987). Nucleotide sequence of the iap gene, responsible for alkaline phosphatase isozyme conversion in *Escherichia coli*, and identification of the gene product. *Journal of bacteriology*, 169(12), 5429–5433.

- Ison, M. G., Hager, J., Blumberg, E., Burdick, J., Carney, K., Cutler, J., ... Nalesnik, M. (2009). Donor-Derived Disease Transmission Events in the United States: Data Reviewed by the OPTN/UNOS Disease Transmission Advisory Committee. *American Journal of Transplantation*, 9(8), 1929–1935. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02700.x>
- Iwase, H., Hara, H., Ezzelarab, M., Li, T., Zhang, Z., Gao, B., ... Cooper, D. K. C. (2017). Immunological and physiological observations in baboons with life-supporting genetically engineered pig kidney grafts. *Xenotransplantation*, 24(2), e12293. <https://doi.org/10.1111/xen.12293>
- Jackson, D. A., Symons, R. H., & Berg, P. (1972). Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 69(10), 2904–2909.
- Jaenisch, R., & Mintz, B. (1974). Simian virus 40 DNA sequences in DNA of healthy adult mice derived from preimplantation blastocysts injected with viral DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 71(4), 1250–1254.
- Jansen, R., Embden, J. D. van, Gastra, W., & Schouls, L. M. (2002). Identification of genes that are associated with DNA repeats in prokaryotes. *Molecular microbiology*, 43(6), 1565–1575.
- Jasanoff, S., Hurlbut, B. J., & Saha, K. (2015). CRISPR Democracy: Gene Editing and the Need for Inclusive Deliberation. *Issues in Science and Technology*, 32(1), 1. Abgerufen von <http://issues.org/32-1/crispr-democracy-gene-editing-and-the-need-for-inclusive-deliberation/>
- Jiang, D. J., Xu, C. L., & Tsang, S. H. (2018). Revolution in Gene Medicine Therapy and Genome Surgery. *Genes*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/genes9120575>
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science*, 337(6096), 816–821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
- Joanna, Z., Magdalena, H., Agnieszka, N.-T., Jacek, J., Ryszard, S., Zdzisław, S., ... Daniel, L. (2018). The production of UL16-binding protein 1 targeted pigs using CRISPR technology. *3 Biotech*, 8(70), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1107-4>
- John, H. (2009). *Die genetische Veränderung des Erbgutes menschlicher Embryonen: Chancen und Grenzen im deutschen und amerikanischen Recht*. Frankfurt am Main, Berlin, Bern, Bruxelles, New York, Oxford, Wien: Peter Lang.
- Jones, H. D. (2016). Are plants engineered with CRISPR technology genetically modified organisms? *Biochemist e-volution: The Biochemist magazine*, 3(38), 14–17.
- Joung, J. K. (2015). Unwanted mutations: Standards needed for gene-editing errors. *Nature*, 523, 158. <https://doi.org/10.1038/523158a>
- Kadam, U. S., Shelake, R. M., Chavhan, R. L., & Suprasanna, P. (2018). Concerns regarding «off-target» activity of genome editing endonucleases. *Plant Physiology and Biochemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2018.03.027>
- Kaemmerer, W. F. (2018). How will the field of gene therapy survive its success? *Bioengineering & Translational Medicine*, 3(2), 166–177. <https://doi.org/10.1002/btm2.10090>
- Kaiser, J. (2018). New gene-editing treatment might help treat a rare disorder, hints first human tests. *Science Magazine*. <https://doi.org/10.1126/science.aav3226>

- Kalaitzandonakes, N., Alston, J. M., & Bradford, K. J. (2007). Compliance costs for regulatory approval of new biotech crops. *Nature Biotechnology*, 25, 509 EP-. <https://doi.org/10.1038/nbt0507-509>
- Kaminski, R., Chen, Y., Fischer, T., Tedaldi, E., Napoli, A., Zhang, Y., ... Khalili, K. (2016). Elimination of HIV-1 Genomes from Human T-lymphoid Cells by CRISPR/Cas9 Gene Editing. *Sci Rep*, 6, 22555. <https://doi.org/10.1038/srep22555>
- Kamthan, A., Chaudhuri, A., Kamthan, M., & Datta, A. (2016). Genetically modified (GM) crops: milestones and new advances in crop improvement. *TAG. Theoretical and applied genetics. Theoretische und angewandte Genetik*, 129(9), 1639–1655. <https://doi.org/10.1007/s00122-016-2747-6>
- Kang, J.-D., Kim, S., Zhu, H.-Y., Jin, L., Guo, Q., Li, X.-C., ... Yin, X.-J. (2017). Generation of cloned adult muscular pigs with myostatin gene mutation by genetic engineering. *RSC Advances*, 7(21), 12541–12549. <https://doi.org/10.1039/c6ra28579a>
- Kang, J.-T., Kwon, D.-K., Park, A.-R., Lee, E.-J., Yun, Y.-J., Ji, D.-Y., ... Park, K.-W. (2016). Production of α 1,3-galactosyltransferase targeted pigs using transcription activator-like effector nuclease-mediated genome editing technology. *Journal of Veterinary Science*, 17(1), 89–96. <https://doi.org/10.4142/jvs.2016.17.1.89>
- Kang, X., He, W., Huang, Y., Yu, Q., Chen, Y., Gao, X., ... Fan, Y. (2016). Introducing precise genetic modifications into human 3PN embryos by CRISPR/Cas-mediated genome editing. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33(5), 581–588. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0710-8>
- Karamanou, M., Papaioannou, T. G., Soulis, D., & Tousoulis, D. (2017). Engineering «Posthumans»: To Be or Not to Be? *Trends in Biotechnology*, 35(8), 677–679. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.04.011>
- Karavas, V. (2018). *Körperverfassungsrecht: Entwurf eines inklusiven Biomedizinrechts*. Zürich, Baden-Baden: Dike, Nomos.
- Kastl, J. M. (2017). *Einführung in die Soziologie der Behinderung*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden.
- Kegel, B. (2016, März 8). Schöne neue Welt des Gen-Designs? *Neue Zürcher Zeitung*. Abgerufen von <https://www.nzz.ch/feuilleton/crispr-versprechen-und-risiken-einer-biotechnologie-schoene-neue-welt-des-gen-designs-ld.6431>
- Kenry, Lee, W. C., Loh, K. P., & Lim, C. T. (2018). When stem cells meet graphene: Opportunities and challenges in regenerative medicine. *Biomaterials*, 155, 236–250. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.10.004>
- Kersten, J. (2017). Die Konsistenz des Menschlichen. Post- und transhumane Dimensionen des Autonomieverständnisses. In C. Bumke & A. Röthel (Hrsg.), *Autonomie im Recht: Gegenwartsdebatten über einen rechtlichen Grundbegriff* (S. 315–352). Tübingen: Mohr Siebeck.
- Khalil, K., Elayat, M., Khalifa, E., Daghash, S., Elaswad, A., Miller, M., ... Dunham, R. (2017). Generation of Myostatin Gene-Edited Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*) via Zygote Injection of CRISPR/Cas9 System. *Scientific Reports*, 7(1), 7301. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07223-7>
- Kim, G. A., Lee, E. M., Jin, J.-X., Lee, S., Taweechaipaisankul, A., Hwang, J. I., ... Lee, B. C. (2017). Generation of CMAHKO/GTKO/shTNFRI-Fc/HO-1 quadruple gene modified

- pigs. *Transgenic Research*, 26(4), 435–445. <https://doi.org/10.1007/s11248-017-0021-6>
- Kim, H., & Kim, J.-S. (2014). A guide to genome engineering with programmable nucleases. *Nature Reviews Genetics*, 15(5), 321. <https://doi.org/10.1038/nrg3686>
- Kim, I., Jeong, M., Ka, D., Han, M., Kim, N.-K., Bae, E., & Suh, J.-Y. (2018). Solution structure and dynamics of anti-CRISPR AcrIIA4, the Cas9 inhibitor. *Scientific Reports*, 8(3883), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22177-0>
- Kim, J.-S. (2016). Genome editing comes of age. *Nature Protocols*, 11(9), 1573–1578. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.104>
- Kim, S., Higginbotham, L., Mathews, D., Breeden, C., Stephenson, A., Larsen, C., ... Adams, A. (2017). *CD4 Depletion Is Necessary and Sufficient for Long-Term Nonhuman Primate Xenotransplant Survival*. Abgerufen von <http://atcmeetingabstracts.com/abstract/cd4-depletion-is-necessary-and-sufficient-for-long-term-nonhuman-primate-xenotransplant-survival/>
- Kim, Y.-G., Cha, J., & Chandrasegaran, S. (1996). Hybrid restriction enzymes: zinc finger fusions to Fok I cleavage domain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(3), 1156–1160.
- King, N. M. P., & Bishop, C. E. (2017). New treatments for serious conditions: ethical implications. *Gene Therapy*, 24(9), 534–538. <https://doi.org/10.1038/gt.2017.32>
- Kirchner, V. A., & Pruett, T. L. (2016). Receiving the Unwanted Gift: Infection Transmission through Organ Transplantation. *Surgical Infections*, 17(3), 318–322. <https://doi.org/10.1089/sur.2016.009>
- Kleistiver, B. P., Pattanayak, V., Prew, M. S., Tsai, S. Q., Nguyen, N. T., Zheng, Z., & Joung, J. K. (2016). High-fidelity CRISPR–Cas9 nucleases with no detectable genome-wide off-target effects. *Nature*, 529(7587), 490–495. <https://doi.org/10.1038/nature16526>
- Klitzman, R. L., & Sweeney, M. M. (2011). «In Sickness and in Health»? Disclosures of Genetic Risks in Dating. *Journal of Genetic Counseling*, 20(1), 98–112. <https://doi.org/10.1007/s10897-010-9331-z>
- Klug, A. (1999). Zinc finger peptides for the regulation of gene expression. *Journal of molecular biology*, 293(2), 215–218.
- Klymiuk, N., Aigner, B., Brem, G., & Wolf, E. (2010). Genetic modification of pigs as organ donors for xenotransplantation. *Molecular Reproduction and Development*, 77(3), 209–221. <https://doi.org/10.1002/mrd.21127>
- Klymiuk, N., Seeliger, F., Bohlooly-Y, M., Blutke, A., Rudmann, D. G., & Wolf, E. (2016). Tailored Pig Models for Preclinical Efficacy and Safety Testing of Targeted Therapies. *Toxicologic pathology*, 44(3), 346–357. <https://doi.org/10.1177/0192623315609688>
- Kock, M. A., & Zech, H. (2017). Pflanzenbezogene Erfindungen in der EU – aktueller Stand. *Gewerblicher Rechtsschutz und Urheberrecht (GRUR)*, 119, 1004–1013.
- Kohl, C., Modrzejewski, D., Kopertekh, L., Dietz-Pfeilstetter, A., Fischer, M., Menz, J., ... Ralf. (2018). *Übersicht über Nutz- und Zierpflanzen, die mittels Gentechnik und neuer molekularbiologischer Techniken für die Bereiche Ernährung, Landwirtschaft, Gartenbau, Arzneimittelherstellung und -forschung entwickelt werden*. Abgerufen von https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Landwirtschaft/Pflanze/GrueneGentechnik/NMT_Stand-Regulierung_Anlage4.pdf?__blob=publicationFile

- Kommission für Wissenschaft, Bildung und Kultur. (2001). *Änderung des Bundesgesetzes über den Umweltschutz (USG) (Gentechnikgesetz (GTG))*. Abgerufen von https://www.parlament.ch/centers/kb/Documents/2000/Kommissionsbericht_WBK-S_00.008_2001-04-30.pdf
- Komor, A. C., Kim, Y. B., Packer, M. S., Zuris, J. A., & Liu, D. R. (2016). Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*, 533(7603), 420–424. <https://doi.org/10.1038/nature17946>
- König, H. (2017). The illusion of control in germline-engineering policy. *Nature Biotechnology*, 35(6), 502.
- Korten, I., Kieninger, E., Yammine, S., Regamey, N., Nyilas, S., Ramsey, K., ... SCILD study group. (2018). The Swiss Cystic Fibrosis Infant Lung Development (SCILD) cohort. *Swiss Medical Weekly*, 148(1718), 1–8. <https://doi.org/10.4414/smw.2018.14618>
- Kosicki, M., Tomberg, K., & Bradley, A. (2018a). Repair of double-strand breaks induced by CRISPR–Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*, 36, 765. <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>
<https://www.nature.com/articles/nbt.4192#supplementary-information>
- Kosicki, M., Tomberg, K., & Bradley, A. (2018b). Repair of double-strand breaks induced by CRISPR–Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*, 36(8), 765–771. <https://doi.org/10.1038/nbt.4192>
- Koslová, A., Kučerová, D., Reinišová, M., Geryk, J., Trefil, P., & Hejnar, J. (2018). Genetic Resistance to Avian Leukosis Viruses Induced by CRISPR/Cas9 Editing of Specific Receptor Genes in Chicken Cells. *Viruses*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/v10110605>
- Krepper, P. (2010). Tierwürde im Recht – am Beispiel von Tierversuchen. *Aktuelle juristische Praxis / Pratique juridique Actuelle (AJP/PJA)*, 19(3), 303–313.
- Krishan, K., Kanchan, T., & Singh, B. (2016). Human Genome Editing and Ethical Considerations. *Science and Engineering Ethics*, 22(2), 597–599. <https://doi.org/10.1007/s11948-015-9675-8>
- Krohn, W., & Krücken, G. (1993). Risiko als Konstruktion und Wirklichkeit: Eine Einführung in die sozialwissenschaftliche Risikoforschung. In W. Krohn & G. Krücken (Hrsg.), *Risikante Technologien: Reflexion und Regulation. Einführung in die sozialwissenschaftliche Risikoforschung* (S. 9–44). Frankfurt am Main: Suhrkamp.
- Kronberger, N., Wagner, W., & Nagata, M. (2014). How Natural Is «More Natural»? The Role of Method, Type of Transfer, and Familiarity for Public Perceptions of Cisgenic and Transgenic Modification. *Science Communication*, 36(1), 106–130. <https://doi.org/10.1177/1075547013500773>
- Kruse, A. (2015). Das Immunsystem: eine Übersicht. In L. Rink, A. Kruse, & H. Haase (Hrsg.), *Immunologie für Einsteiger* (2., neu bearbeitete und aktualisierte Aufl., S. 1–14). Springer Spektrum.
- Kues, W. A., & Niemann, H. (2018). *Übersicht über Nutztiere, die mittels Gentechnik und neuer molekularbiologischer Techniken für die Bereiche Ernährung, Landwirtschaft, Heimtiere, Arzneimittelherstellung und -forschung erstellt wurden*. Abgerufen von https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Landwirtschaft/Pflanze/GrueneGentechnik/NMT_Stand-Regulierung_Anlage5.pdf?__blob=publicationFile

- Kunzmann, P., & Knoepffler, N. (2011). *Primaten: Ihr moralischer Status*. In *Beiträge zur Ethik und Biotechnologie*. Abgerufen von https://www.ekah.admin.ch/inhalte/ekah-dateien/dokumentation/publikationen/EKAH_Primaten-Ihr_moralischer_Status_2011_Inhalt.pdf
- Kupatt, C., Hallek, M., & Zichy, M. (2009). Stufe 2: Therapeutischer Eingriff in das Genom oder den Zellbestand. In J. Hacker, T. Rendtorff, P. Cramer, M. Hallek, K. Hilpert, C. Kupatt, ... M. Zichy, *Biomedizinische Eingriffe am Menschen. Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gen- und Zelltherapie* (S. 63–77). Berlin, New York: Walter de Gruyter.
- Kwart, D., Paquet, D., Teo, S., & Tessier-Lavigne, M. (2017). Precise and efficient scarless genome editing in stem cells using CORRECT. *Nature Protocols*, 12(2), 329–354. <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.171>
- Kwarteng, A., Ahuno, S. T., & Kwakye-Nuako, G. (2017). The therapeutic landscape of HIV-1 via genome editing. *AIDS Res Ther*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0157-8>
- Laan, L. J. W. van der, Lockey, C., Griffeth, B. C., Frasier, F. S., Wilson, C. A., Onions, D. E., ... Salomon, D. R. (2000). Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. *Nature*, 407(6800), 90. <https://doi.org/10.1038/35024089>
- Ladeur, K.-H., & Augsberg, I. (2008). *Die Funktion der Menschenwürde im Verfassungsstaat. Humangenetik – Neurowissenschaft – Medien*. Tübingen: Mohr Siebeck.
- LaFountaine, J. S., Fathe, K., & Smyth, H. D. C. (2015). Delivery and therapeutic applications of gene editing technologies ZFNs, TALENs, and CRISPR/Cas9. *International Journal of Pharmaceutics*, 494(1), 180–194. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.029>
- Lahrtz, S. (2018, Juli 24). Die Grünen flirten mit der Gentechnik. *Neue Zürcher Zeitung*. Abgerufen von <https://www.nzz.ch/international/gruene-flirten-mit-modernen-gentechnisch-veraenderten-pflanzen-ld.1402004>
- Lai, L., Kolber-Simonds, D., Park, K.-W., Cheong, H.-T., Greenstein, J. L., Im, G.-S., ... Prather, R. S. (2002). Production of α -1,3-Galactosyltransferase Knockout Pigs by Nuclear Transfer Cloning. *Science*, 295(5557), 1089–1092. <https://doi.org/10.1126/science.1068228>
- Laimer, M., Proding, C., & Bauer, J. W. (2015). Hereditary epidermolysis bullosa. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13(11), 1125–1133. <https://doi.org/10.1111/ddg.12774>
- Laird, C., Burdorf, L., & Pierson, R. N. (2016). Lung xenotransplantation: a review. *Current opinion in organ transplantation*, 21(3), 272–278. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000311>
- Lander, E. S., Baylis, F., Zhang, F., Charpentier, E., Berg, P., Bourgain, C., ... Winnacker, E.-L. (2019). Adopt a moratorium on heritable genome editing. *Nature*, 567(7747), 165. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00726-5>
- Landolt, H., & Herzog-Zwitter, I. (2016). Sorgfaltspflicht der Ärzte. *Haftung und Versicherung (HAVE)*, (1), 106–112.
- Längin, M., Mayr, T., Reichart, B., Michel, S., Buchholz, S., Guethoff, S., ... Abicht, J.-M. (2018). Consistent success in life-supporting porcine cardiac xenotransplantation. *Nature*, 564(7736), 430. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0765-z>

- Lanphier, E., Urnov, F., Haecker, S. E., Werner, M., & Smolenski, J. (2015). Don't edit the human germ line. *Nature*, 519(7544), 410.
- Laskowski, T. J., Van Caeneghem, Y., Pourebrahim, R., Ma, C., Ni, Z., Garate, Z., ... Davis, B. R. (2016). Gene Correction of iPSCs from a Wiskott-Aldrich Syndrome Patient Normalizes the Lymphoid Developmental and Functional Defects. *Stem Cell Reports*, 7(2), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.06.003>
- Lassen, J. (2018). Listened to, but not heard! The failure to represent the public in genetically modified food policies. *Public understanding of science*, 27(8), 923–936. <https://doi.org/10.1177/0963662518766286>
- Ledford, H. (2015a). CRISPR, the disruptor. *Nature*, 522(7554), 20. <https://doi.org/10.1038/522020a>
- Ledford, H. (2015b). Salmon is first transgenic animal to win US approval for food. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature.2015.18838>
- Ledford, H. (2018). Pivotal CRISPR patent battle won by Broad Institute. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-06656-y>
- Lee, V. C. Y., Chow, J. F. C., Yeung, W. S. B., & Ho, P. C. (2017). Preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 44, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.04.001>
- Leftwich, P. T., Edgington, M. P., Harvey-Samuel, T., Carabajal Paladino, L. Z., Norman, V. C., & Alphey, L. (2018). Recent advances in threshold-dependent gene drives for mosquitoes. *Biochemical Society Transactions*, 46(5), 1203–1212. <https://doi.org/10.1042/BST20180076>
- Lemke, T., & Rüppel, J. (2017). *Reproduktion und Selektion: Gesellschaftliche Implikationen der Präimplantationsdiagnostik*. Wiesbaden: Springer VS.
- Li, F., & Scott, M. J. (2016). CRISPR/Cas9-mediated mutagenesis of the white and Sex lethal loci in the invasive pest, *Drosophila suzukii*. *Biochemical and biophysical research communications*, 469(4), 911–916. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.12.081>
- Li, G., Liu, Y., Zeng, Y., Li, J., Wang, L., Yang, G., ... Liu, J. (2017). Highly efficient and precise base editing in discarded human tripronuclear embryos. *Protein & Cell*, 8(10), 776–779. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0458-7>
- Li, G., Zhang, X., Zhong, C., Mo, J., Quan, R., Yang, J., ... Wu, Z. (2017). Small molecules enhance CRISPR/Cas9-mediated homology-directed genome editing in primary cells. *Scientific Reports*, 7(1), 8943. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09306-x>
- Li, J.-F., Norville, J. E., Aach, J., McCormack, M., Zhang, D., Bush, J., ... Sheen, J. (2013). Multiplex and homologous recombination-mediated genome editing in *Arabidopsis* and *Nicotiana benthamiana* using guide RNA and Cas9. *Nature Biotechnology*, 31(8), 688–691. <https://doi.org/10.1038/nbt.2654>
- Li, L., He, Z. Y., Wei, X. W., Gao, G. P., & Wei, Y. Q. (2015). Challenges in CRISPR/CAS9 Delivery: Potential Roles of Nonviral Vectors. *Hum Gene Ther*, 26(7), 452–462. <https://doi.org/10.1089/hum.2015.069>
- Li, L., Hu, S., & Chen, X. (2018). Non-viral delivery systems for CRISPR/Cas9-based genome editing: Challenges and opportunities. *Biomaterials*, 171, 207–218. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.04.031>

- Li, P., Estrada, J. L., Burlak, C., Montgomery, J., Butler, J. R., Santos, R. M., ... Tector, A. J. (2015a). Efficient generation of genetically distinct pigs in a single pregnancy using multiplexed single-guide RNA and carbohydrate selection. *Xenotransplantation*, 22(1), 20–31. <https://doi.org/10.1111/xen.12131>
- Li, P., Estrada, J. L., Burlak, C., Montgomery, J., Butler, J. R., Santos, R. M., ... Tector, A. J. (2015b). Efficient generation of genetically distinct pigs in a single pregnancy using multiplexed single-guide RNA and carbohydrate selection. *Xenotransplantation*, 22(1), 20–31. <https://doi.org/10.1111/xen.12131>
- Li, W.-R., Liu, C.-X., Zhang, X.-M., Chen, L., Peng, X.-R., He, S.-G., ... Liu, M.-J. (2017). CRISPR/Cas9-mediated loss of FGF5 function increases wool staple length in sheep. *The FEBS journal*, 284(17), 2764–2773. <https://doi.org/10.1111/febs.14144>
- Li, Y., Wang, X., Bo, K., Wang, X., Tang, B., Yang, B., ... Jiang, P. (2007). Emergence of a highly pathogenic porcine reproductive and respiratory syndrome virus in the Mid-Eastern region of China. *The Veterinary Journal*, 174(3), 577–584. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.07.032>
- Liang, L., Liu, R., Garst, A. D., Lee, T., Nogué, V. S. I., Beckham, G. T., & Gill, R. T. (2017). CRISPR EnAbleD Trackable genome Engineering for isopropanol production in *Escherichia coli*. *Metabolic engineering*, 41, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2017.02.009>
- Liang, P., Xu, Y., Zhang, X., Ding, C., Huang, R., Zhang, Z., ... Huang, J. (2015). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes. *Protein & Cell*, 6(5), 363–372. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0153-5>
- Libby, P., & Pober, J. S. (2001). Chronic Rejection. *Immunity*, 14, 387–397. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00119-4](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00119-4)
- Liebert, W., & Wölcher, J. (2018). In M. Decker, R. Lindner, S. Lingner, K. Scherz, & M. Sotoudeh (Hrsg.), *Gene Drive: auf CRISPR/Cas9 basierende mutagene Kettenreaktion als Ultima Ratio zur Bekämpfung von Malaria?* (S. 171–182). Baden-Baden: Nomos.
- Lillico, S. G., Proudfoot, C., King, T. J., Tan, W., Zhang, L., Mardjuki, R., ... Whitelaw, C. B. A. (2016). Mammalian interspecies substitution of immune modulatory alleles by genome editing. *Scientific Reports*, 6(21645), 1–5. <https://doi.org/10.1038/srep21645>
- Lin, S., Staahl, B. T., Alla, R. K., & Doudna, J. A. (2014). Enhanced homology-directed human genome engineering by controlled timing of CRISPR/Cas9 delivery. *eLife*, 3(e04766), 1–13. <https://doi.org/10.7554/eLife.04766>
- Lin, W., Titus, S., Moy, F., Ginsburg, E. S., & Oktay, K. (2017). Ovarian Aging in Women With BRCA Germline Mutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(10), 3839–3847. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00765>
- Linklater, W., & Steer, J. (2018). Predator Free 2050: A flawed conservation policy displaces higher priorities and better, evidence-based alternatives. *Conservation Letters*, 81, e12593. <https://doi.org/10.1111/conl.12593>
- Lino, C. A., Harper, J. C., Carney, J. P., & Timlin, J. A. (2018). Delivering CRISPR: a review of the challenges and approaches. *Drug Delivery*, 25(1), 1234–1257. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1474964>
- Liu, Y., Yang, R., He, Z., & Gao, W.-Q. (2013). Generation of functional organs from stem cells. *Cell Regeneration*, 2(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/2045-9769-2-1>

- Liu, Z., Cai, Y., Liao, Z., Xu, Y., Wang, Y., Wang, Z., ... Sun, Q. (2019). Cloning of a gene-edited macaque monkey by somatic cell nuclear transfer. *National Science Review*, 6(1), 101–108. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwz003>
- Liu, Z., Hu, W., He, T., Dai, Y., Hara, H., Bottino, R., ... Mou, L. (2017). Pig-to-Primate Islet Xenotransplantation: Past, Present, and Future. *Cell Transplantation*, 26(6), 925–947. <https://doi.org/10.3727/096368917X694859>
- Long, C., Amoasii, L., Bassel-Duby, R., & Olson, E. N. (2016). Genome Editing of Monogenic Neuromuscular Diseases: A Systematic Review. *JAMA Neurol*, 73(11), 1349–1355. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3388>
- Long, C., Amoasii, L., Mireault, A. A., McAnally, J. R., Li, H., Sanchez-Ortiz, E., ... Olson, E. N. (2016). Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy. *Science*, 351(6271), 400–403. <https://doi.org/10.1126/science.aad5725>
- Long, C., McAnally, J. R., Shelton, J. M., Mireault, A. A., Bassel-Duby, R., & Olson, E. N. (2014). Prevention of muscular dystrophy in mice by CRISPR/Cas9–mediated editing of germline DNA. *Science*, 345(6201), 1184–1188. <https://doi.org/10.1126/science.1254445>
- Lossau, N. (2017, Juli 27). Genome Editing: Das Designer-Baby ist nur noch eine Frage der Zeit. *DIE WELT*. Abgerufen von <https://www.welt.de/gesundheit/article167119115/Das-Designer-Baby-ist-nur-noch-eine-Frage-der-Zeit.html>
- Lucht, J. M. (2015). Public Acceptance of Plant Biotechnology and GM Crops. *Viruses*, 7(8), 4254–4281. <https://doi.org/10.3390/v7082819>
- Ludwig, B., Ludwig, S., Steffen, A., Knauf, Y., Zimerman, B., Heinke, S., ... Bornstein, S. R. (2017). Favorable outcome of experimental islet xenotransplantation without immunosuppression in a nonhuman primate model of diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(44), 11745–11750. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708420114>
- Ludwig, L. S., Khajuria, R. K., & Sankaran, V. G. (2016). Emerging cellular and gene therapies for congenital anemias. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 172(4), 332–348. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31529>
- Luger, O., Tröstl, A., & Urferer, K. (2017). *Gentechnik geht uns alle an!: Ein Überblick über Praxis und Theorie* (2. Aufl.). Abgerufen von <https://www.springer.com/de/book/9783658156046>
- Lunshof, J. E. (2016). Human germ line editing – roles and responsibilities. *Protein & Cell*, 7(1), 7–10. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0224-7>
- Luo, J., Song, Z., Yu, S., Cui, D., Wang, B., Ding, F., ... Li, N. (2014). Efficient generation of myostatin (MSTN) biallelic mutations in cattle using zinc finger nucleases. *PloS one*, 9(4), e95225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095225>
- Luo, Y., Lin, X., & Huang, P. (2018). 3D Bioprinting of Artificial Tissues: Construction of Biomimetic Microstructures. *Macromolecular Bioscience*, 18(6), 1800034. <https://doi.org/10.1002/mabi.201800034>
- Lusk, J. L., McFadden, B. R., & Wilson, N. (2018). Do consumers care how a genetically engineered food was created or who created it? *Food Policy*, 78, 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.foodpol.2018.02.007>

- Lusser, M., Parisi, C., Plan, D., & Rodríguez-Cerezo, E. (2011). New plant breeding techniques State-of-the-art and prospects for commercial development New plant breeding techniques State-of-the-art and prospects. In *JRC Scientific and Technical Reports*. <https://doi.org/10.2791/60346>
- Lusser, M., Parisi, C., Plan, D., & Rodríguez-Cerezo, E. (2012). Deployment of new biotechnologies in plant breeding. *Nature Biotechnology*, 30(3), 231–239. <https://doi.org/10.1038/nbt.2142>
- Lutterotti, N. von. (2014, Mai 5). Blut als Jungbrunnen. *Neue Zürcher Zeitung*. Abgerufen von <https://www.nzz.ch/wissenschaft/blut-als-jungbrunnen-1.18296370>
- Lutz, A. J., Li, P., Estrada, J. L., Sidner, R. A., Chihara, R. K., Downey, S. M., ... Tector, A. J. (2013). Double knockout pigs deficient in N-glycolylneuraminic acid and galactose α -1,3-galactose reduce the humoral barrier to xenotransplantation. *Xenotransplantation*, 20(1), 27–35. <https://doi.org/10.1111/xen.12019>
- Ma, D., & Liu, F. (2015). Genome Editing and Its Applications in Model Organisms. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 13(6), 336–344. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.12.001>
- Ma, H., Marti-Gutierrez, N., Park, S.-W., Wu, J., Lee, Y., Suzuki, K., ... Mitalipov, S. (2017). Correction of a pathogenic gene mutation in human embryos. *Nature*, 548(7668), 413–419. <https://doi.org/10.1038/nature23305>
- Maggio, I., Chen, X., & Goncalves, M. A. (2016). The emerging role of viral vectors as vehicles for DMD gene editing. *Genome Med*, 8(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0316-x>
- Magre, S., Takeuchi, Y., & Bartosch, B. (2003). Xenotransplantation and pig endogenous retroviruses. *Reviews in Medical Virology*, 13(5), 311–329. <https://doi.org/10.1002/rmv.404>
- Makarova, K. S., Wolf, Y. I., Alkhnbashi, O. S., Costa, F., Shah, S. A., Saunders, S. J., ... Koonin, E. V. (2015). An updated evolutionary classification of CRISPR–Cas systems. *Nature Reviews Microbiology*, 13(11), 722–736. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3569>
- Mali, P., Yang, L., Esvelt, K. M., Aach, J., Guell, M., DiCarlo, J. E., ... Church, G. M. (2013). RNA-Guided Human Genome Engineering via Cas9. *Science*, 339(6121), 823–826. <https://doi.org/10.1126/science.1232033>
- Malik, K. (2018, Juli 22). Fear of dystopian change should not blind us to the potential of gene editing. *The Guardian*. Abgerufen von <https://www.theguardian.com/commentisfree/2018/jul/21/designer-babies-gene-editing-curing-disease>
- Manatschal, A., Thomann, E., Vatter, A., & Rüefli, C. (2011). *Vergleich des Organspendewesens in der Schweiz und Spanien: Schlussbericht zuhanden des Bundesamtes für Gesundheit, Sektion Transplantation und Fortpflanzungsmedizin*. Abgerufen von <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/transplantationsmedizin/vergleichsstudie-organspende-ch-spanien.pdf.download.pdf/vergleichsstudie-organspende-ch-spanien.pdf>
- Mao, Z., Bozzella, M., Seluanov, A., & Gorbunova, V. (2008). DNA repair by nonhomologous end joining and homologous recombination during cell cycle in human cells. *Cell cycle*, 7(18), 2902–2906.

- Marchione, M. (2018, November 26). Chinese researcher claims first gene-edited babies. Abgerufen 7. Januar 2019, von <https://apnews.com/4997bb7aa36c45449b488e19ac83e86d>
- Markets and Markets. (o. J.). Genome Editing/Genome Engineering Market by Application, Technology & End User – 2022. MarketsandMarkets. Abgerufen 10. Oktober 2018, von https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/genome-editing-engineering-market-231037000.html?gclid=Cj0KCQjwxvbdBRC0ARIsAKmec9ZaXfg ec-j1PS37kHUYQEUzSGXUYoVVNrUssN1OyD-ZdrfpRsyM7YkaAvCKEALw_wcB
- Marks, P. W., Witten, C. M., & Califf, R. M. (2017). Clarifying stem-cell therapy's benefits and risks. *New England Journal of Medicine*, 376(11), 1007–1009. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1613723>
- Martin, S. I., Wilkinson, R., & Fishman, J. A. (2006). Genomic presence of recombinant porcine endogenous retrovirus in transmitting miniature swine. *Virology Journal*, 3, 91. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-3-91>
- Martin, U., Kiessig, V., Blusch, J. H., Haverich, A., von der Helm, K., Herden, T., & Steinhoff, G. (1998). Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. *The Lancet*, 352(9129), 692–694. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07144-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07144-X)
- Martina, Y., Kurian, S., Cherqui, S., Evanoff, G., Wilson, C., & Salomon, D. R. (2005). Pseudo-typing of Porcine Endogenous Retrovirus by Xenotropic Murine Leukemia Virus in a Pig Islet Xenotransplantation Model. *American Journal of Transplantation*, 5(8), 1837–1847. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.00978.x>
- Maruyama, T., Dougan, S. K., Truttmann, M. C., Bilate, A. M., Ingram, J. R., & Ploegh, H. L. (2015). Increasing the efficiency of precise genome editing with CRISPR-Cas9 by inhibition of nonhomologous end joining. *Nature Biotechnology*, 33(5), 538–542. <https://doi.org/10.1038/nbt.3190>
- Marx, V. (2018). Base editing a CRISPR way. *Nature Methods*, 15(10), 767–770. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0146-4>
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine*, 9(12), e1001356. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
- Matesanz, R., & Dominguez-Gil, B. (2007). Strategies to optimize deceased organ donation. *Transplantation Reviews*, 21(4), 177–188. <https://doi.org/10.1016/j.tre.2007.07.005>
- Matesanz, R., Domínguez-Gil, B., Coll, E., Mahillo, B., & Marazuela, R. (2017). How Spain Reached 40 Deceased Organ Donors per Million Population. *American Journal of Transplantation*, 17(6), 1447–1454. <https://doi.org/10.1111/ajt.14104>
- Mathur, S., & Sutton, J. (2017). Personalized medicine could transform healthcare (Review). *Biomedical Reports*, 7(1), 3–5. <https://doi.org/10.3892/br.2017.922>
- Maurin, J. (2016, April 6). «CRISPR hat großes Potenzial»: Interview mit Urs Niggli. *TAZ*. Abgerufen von <http://www.taz.de/!5290509/>
- Maxmen, A. (2017). Gene-edited animals face US regulatory crackdown. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.21331>

- McGregor, C. G. A., & Byrne, G. W. (2017). Porcine to Human Heart Transplantation: Is Clinical Application Now Appropriate? *Journal of Immunology Research*, 2017, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/2534653>
- McKoy, C. (2018). Recombinetics' Animal Gene Editing Could Transform the Beef Industry. Abgerufen 31. März 2019, von <http://www.biotech-now.org/food-and-agriculture/2018/10/recombinetics-animal-gene-editing-could-transform-the-beef-industry>
- Medina, R. F. (2018). Gene drives and the management of agricultural pests. *Journal of Responsible Innovation*, 5(sup1), S255–S262. <https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1407913>
- Medugorac, I., Seichter, D., Graf, A., Russ, I., Blum, H., Göpel, K. H., ... Krebs, S. (2012). Bovine polledness--an autosomal dominant trait with allelic heterogeneity. *PloS one*, 7(6), e39477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039477>
- Mehta, A., & Haber, J. E. (2014). Sources of DNA Double-Strand Breaks and Models of Recombinational DNA Repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(9), 1–17. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016428>
- Meier, R. P. H., Muller, Y. D., Balaphas, A., Morel, P., Pascual, M., Seebach, J. D., & Buhler, L. H. (2017). Xenotransplantation: back to the future? *Transplant International*, 31, 465–477. <https://doi.org/10.1111/tri.13104>
- Meuwissen, T. H., Hayes, B. J., & Goddard, M. E. (2001). Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*, 157(4), 1819–1829.
- Mhanna, R., & Hasan, A. (2017). Introduction to Tissue Engineering. In A. Hasan (Hrsg.), *Tissue Engineering for Artificial Organs: Regenerative Medicine, Smart Diagnostics and Personalized Medicine* (S. 3–34). Weinheim: Wiley-VCH.
- Michel, M. (2012). Die Würde der Kreatur und die Würde des Tieres im schweizerischen Recht – Eine Standortbestimmung anlässlich der bundesgerichtlichen Rechtsprechung. *Natur und Recht*, 34(2), 102–109.
- Miller, H. I. (2015). Germline gene therapy: We're ready. *Science*, 348(6241), 1325–1325. <https://doi.org/10.1126/science.348.6241.1325-a>
- Miller, J. C., Tan, S., Qiao, G., Barlow, K. A., Wang, J., Xia, D. F., ... Rebar, E. J. (2011). A TALE nuclease architecture for efficient genome editing. *Nature Biotechnology*, 29(2), 143–148. <https://doi.org/10.1038/nbt.1755>
- Miller, J., McLachlan, A. D., & Klug, A. (1985). Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from *Xenopus* oocytes. *The EMBO journal*, 4(6), 1609–1614.
- Min, Y.-L., Li, H., Rodriguez-Caycedo, C., Mireault, A. A., Huang, J., Shelton, J. M., ... Olson, E. N. (2019). CRISPR-Cas9 corrects Duchenne muscular dystrophy exon 44 deletion mutations in mice and human cells. *Science Advances*, 5(3). <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav4324>
- Minhas, A. M. K., Assad, S., Khan, M., Ahmed, S., Khan, M. S., Athota, S. C., & Constantin, J. (2017). Total Artificial Heart as the Destination Therapy: A Review. *Journal of Cardiovascular Thoracic Surgery*, 2(2), 1–6. <https://doi.org/10.15226/2573-864X/2/2/00115>

- Mital, P., Kaur, G., & Dufour, J. M. (2010). Immunoprotective Sertoli cells: making allogeneic and xenogeneic transplantation feasible. *Reproduction*, 139(3), 495–504. <https://doi.org/10.1530/REP-09-0384>
- Miyamoto, T., Minase, G., Okabe, K., Ueda, H., & Sengoku, K. (2015). Male infertility and its genetic causes: Genetic causes of male infertility. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 41(10), 1501–1505. <https://doi.org/10.1111/jog.12765>
- Modrzejewski, D., Hartung, F., Sprink, T., Krause, D., Kohl, C., Schiemann, J., & Wilhelm, R. (2018). What is the available evidence for the application of genome editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated off-target effects: a systematic map protocol. *Environmental Evidence*, 7(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13750-018-0130-6>
- Moghaddassi, S., Eyestone, W., & Bishop, C. E. (2014). TALEN-mediated modification of the bovine genome for large-scale production of human serum albumin. *PloS one*, 9(2), e89631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089631>
- Mohiuddin, M. M., Reichart, B., Byrne, G. W., & McGregor, C. G. (2015). Current Status Of Pig Heart Xenotransplantation. *International journal of surgery*, 23(0 0), 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.08.038>
- Mohiuddin, M. M., Singh, A. K., Corcoran, P. C., Thomas III, M. L., Clark, T., Lewis, B. G., ... Horvath, K. A. (2016). Chimeric 2C10R4 anti-CD40 antibody therapy is critical for long-term survival of GTKO.hCD46.hTBM pig-to-primate cardiac xenograft. *Nature Communications*, 7(11138), 1–10. <https://doi.org/10.1038/ncomms11138>
- Morbitzer, R., Römer, P., Boch, J., & Lahaye, T. (2010). Regulation of selected genome loci using de novo-engineered transcription activator-like effector (TALE)-type transcription factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(50), 21617–21622. <https://doi.org/10.1073/pnas.1013133107>
- Moreau, D. T. R. (2014). Ecological risk analysis and genetically modified salmon: management in the face of uncertainty. *Annual Review of Animal Biosciences*, 2, 515–533. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-022513-114231>
- Morozov, V. A., Wynyard, S., Matsumoto, S., Abalovich, A., Denner, J., & Elliott, R. (2017). No PERV transmission during a clinical trial of pig islet cell transplantation. *Virus Research*, 227, 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.08.012>
- Morrison, C. (2015, März 3). \$ 1-million price tag set for Glybera gene therapy : Trade Secrets. Abgerufen 24. Januar 2019, von <http://blogs.nature.com/tradesecrets/2015/03/03/1-million-price-tag-set-for-glybera-gene-therapy>
- Moscou, M. J., & Bogdanove, A. J. (2009). A Simple Cipher Governs DNA Recognition by TAL Effectors. *Science*, 326(5959), 1501–1501. <https://doi.org/10.1126/science.1178817>
- Mou, H., Smith, J. L., Peng, L., Yin, H., Moore, J., Zhang, X.-O., ... Xue, W. (2017). CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. *Genome biology*, 18(1), 108. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1237-8>
- Mourad, N. I., & Gianello, P. (2017). Gene Editing, Gene Therapy, and Cell Xenotransplantation: Cell Transplantation Across Species. *Current Transplantation Reports*, 4(3), 193–200. <https://doi.org/10.1007/s40472-017-0157-6>
- Mulder, C. L., Zheng, Y., Jan, S. Z., Struijk, R. B., Repping, S., Hamer, G., & van Pelt, A. M. M. (2016). Spermatogonial stem cell autotransplantation and germline genomic editing:

- a future cure for spermatogenic failure and prevention of transmission of genomic diseases. *Human Reproduction Update*, 22(5), 561–573. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw017>
- Muller, H. J. (1927). Artificial Transmutation of the Gene. *Science*, 66(1699), 84–87. <https://doi.org/10.1126/science.66.1699.84>
- Müller, W., & Hassel, M. (2018). *Entwicklungs- und Reproduktionsbiologie des Menschen und bedeutender Modellorganismen* (6. Aufl.). Berlin: Springer Spektrum.
- Mulvihill, J. J., Capps, B., Joly, Y., Lysaght, T., Zwart, H. A. E., & Chadwick, R. (2017). Ethical issues of CRISPR technology and gene editing through the lens of solidarity. *British Medical Bulletin*, 122(1), 17–29. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx002>
- Murken, J. D., Grimm, T., Holinski-Feder, E., & Zeres, K. (2017). *Taschenlehrbuch Human-genetik* (9. teilaktualisierte Aufl.). Stuttgart: Thieme.
- Murphy, S. V., & Atala, A. (2014). 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, 32(8), 773–785. <https://doi.org/10.1038/nbt.2958>
- Nakade, S., Yamamoto, T., & Sakuma, T. (2017). Cas9, Cpf1 and C2c1/2/3 – What’s next? *Bioengineered*, 8(3), 265–273. <https://doi.org/10.1080/21655979.2017.1282018>
- Nakamura, K., Fujii, W., Tsuboi, M., Tanihata, J., Teramoto, N., Takeuchi, S., ... Nishihara, M. (2015). Generation of muscular dystrophy model rats with a CRISPR/Cas system. *Scientific Reports*, 4(5635), 1–6. <https://doi.org/10.1038/srep05635>
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine NASEM. (2015, Dezember 3). *On Human Gene Editing: International Summit Statement*. Abgerufen von <http://www8.nationalacademies.org/onpinews/newsitem.aspx?RecordID=12032015a>
- National Center for Biotechnology Information, & US National Library of Medicine. (o. J.). Home – PubMed – NCBI. Abgerufen 13. April 2018, von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- National Institute of Standards & Technology NIST. (2018). NIST Genome Editing Consortium. Abgerufen 27. Februar 2019, von <https://www.nist.gov/programs-projects/nist-genome-editing-consortium>
- Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina. (2017). *Ethische und rechtliche Beurteilung des genome editing in der Forschung an humanen Zellen / Ethical and legal assessment of genome editing in research on human cells* (Diskussion Nr. 10). Abgerufen von https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2017_Diskussionspapier_GenomeEditing.pdf
- Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Deutsche Forschungsgemeinschaft, acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften, & Union der deutschen Akademien der Wissenschaften. (2015). *Chancen und Grenzen des genome editing/The opportunities and limits of genome editing*. Abgerufen von http://www.dfg.de/download/pdf/dfg_im_profil/reden_stellungnahmen/2015/stellungnahme_genome_editing_2015.pdf
- Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin NEK. (2016). *Gene editing an menschlichen Embryonen – Eine Auslegeordnung* (Stellungnahme Nr. 25/2016). Abgerufen von https://www.nek-cne.admin.ch/inhalte/Themen/Stellungnahmen/NEK_Gene_editing_Papier_web_DEF.pdf

- Nekrasov, V., Staskawicz, B., Weigel, D., Jones, J. D. G., & Kamoun, S. (2013). Targeted mutagenesis in the model plant *Nicotiana benthamiana* using Cas9 RNA-guided endonuclease. *Nature Biotechnology*, 31(8), 691–693. <https://doi.org/10.1038/nbt.2655>
- Nelson, C. E., Hakim, C. H., Ousterout, D. G., Thakore, P. I., Moreb, E. A., Rivera, R. M. C., ... Gersbach, C. A. (2016). In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*, 351(6271), 403–407. <https://doi.org/10.1126/science.aad5143>
- Neuhaus, C. P. (2018). Ethical issues when modelling brain disorders in non-human primates. *Journal of Medical Ethics*, 44(5), 323–327. <https://doi.org/10.1136/medethics-2016-104088>
- Nghiem, P. P., & Kornegay, J. N. (2019). Gene therapies in canine models for Duchenne muscular dystrophy. *Human Genetics*, Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s00439-019-01976-z>
- Ni, W., Qiao, J., Hu, S., Zhao, X., Regouski, M., Yang, M., ... Chen, C. (2014). Efficient gene knockout in goats using CRISPR/Cas9 system. *PloS one*, 9(9), e106718. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106718>
- Nicollier, M. (2017). *Die Junior Chamber International (JCI) Riviera lanciert eine Volksinitiative zur Förderung der Organspende*. Abgerufen von https://www.swisstransplant.org/fileadmin/user_upload/Organspende/Volksinitiative/SWT_Magazin_November_DE_JCI.pdf
- Nida-Rümelin, J., & Schulenburg, J. (2013). Risiko. In A. Grunwald (Hrsg.), *Handbuch Technikethik* (S. 18–22). Stuttgart, Weimar: J.B. Metzler.
- Niederer, A. (2017, August 28). Gentech-Schweine geben todkranken Patienten Hoffnung. *Neue Zürcher Zeitung*. Abgerufen von <https://www.nzz.ch/wissenschaft/medizin/xenotransplantation-ld.1312425>
- Niemann, H., & Petersen, B. (2016). The production of multi-transgenic pigs: update and perspectives for xenotransplantation. *Transgenic Research*, 25(3), 361–374. <https://doi.org/10.1007/s11248-016-9934-8>
- Niu, D., Wei, H.-J., Lin, L., George, H., Wang, T., Lee, I.-H., ... Yang, L. (2017). Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science*, 357(6357), 1303–1307. <https://doi.org/10.1126/science.aan4187>
- Niu, Y., Zhao, X., Zhou, J., Li, Y., Huang, Y., Cai, B., ... Chen, Y. (2018). Efficient generation of goats with defined point mutation (I397V) in GDF9 through CRISPR/Cas9. *Reproduction, fertility, and development*, 30(2), 307–312. <https://doi.org/10.1071/rd17068>
- Noble, C., Adlam, B., Church, G. M., Esvelt, K. M., & Nowak, M. A. (2018). Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations. *eLife*, 7(e33423). <https://doi.org/10.7554/eLife.33423>
- Noble, C., Min, J., Olejarz, J., Buchthal, J., Chavez, A., Smidler, A. L., ... Esvelt, K. M. (2016). Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. *bioRxiv*, Preprint, 1–32. <https://doi.org/10.1101/057307>
- Nordheim, A., & Knippers, R. (Hrsg.). (2015). *Molekulare Genetik* (10. Aufl.). Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme.
- Norwegian Biotechnology Advisory Board. (2018). *The Gene Technology Act – Invitation to Public Debate*. Abgerufen von

- <http://www.biotechnologiradet.no/filarkiv/2010/07/genteknologiloven-engelsk-hele-for-web-v-2.pdf>
- Nottle, M. B., Beebe, L. F. S., Harrison, S. J., McIlpatrick, S. M., Ashman, R. J., O'Connell, P. J., ... D'Apice, A. J. F. (2007). Production of homozygous α -1,3-galactosyltransferase knockout pigs by breeding and somatic cell nuclear transfer. *Xenotransplantation*, 14(4), 339–344. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2007.00417.x>
- Nottle, M. B., Salvaris, E. J., Fiscaro, N., McIlpatrick, S., Vassiliev, I., Hawthorne, W. J., ... Cowan, P. J. (2017). Targeted insertion of an anti-CD2 monoclonal antibody transgene into the GGTA1 locus in pigs using Fok I-dCas9. *Scientific Reports*, 7(1), 8383. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09030-6>
- Novartis. (2015, Januar 7). Novartis collaborates with Intellia Therapeutics and Caribou Biosciences to explore making medicines and drug discovery tools with CRISPR genome editing technology. Abgerufen 15. Dezember 2017, von <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-collaborates-intellia-therapeutics-and-caribou-biosciences-explore>
- Novartis. (2017, November 13). Small viruses could accelerate cell and gene therapy research. Abgerufen 15. Dezember 2017, von <https://www.novartis.com/stories/discovery/small-viruses-could-accelerate-cell-and-gene-therapy-research>
- Novartis. (2018). *Package Insert – KYMRIAH*. Abgerufen von <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM573941.pdf>
- Nuffield Council on Bioethics. (1996). *Animal-to-Human Transplants: the ethics of xenotransplantation*. Abgerufen von <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/xenotransplantation.pdf>
- Nuffield Council on Bioethics. (2016). *Genome editing: an ethical review*. Abgerufen von <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>
- Nuffield Council on Bioethics. (2018). *Genome editing and human reproduction: social and ethical issues*. London: Nuffield Council on Bioethics.
- OECD. (2013). *Low Level Presence of Transgenic Plants in Seed and Grain Commodities: Environmental Risk/Safety Assessment, and Availability and Use of Information* (Series on Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology Nr. 55). Abgerufen von [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2013\)19&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2013)19&doclanguage=en)
- Office of Technology Assessment. (1984). *Human Gene Therapy: A Background Paper*. Abgerufen von <https://ota.fas.org/reports/8415.pdf>
- Oishi, I., Yoshii, K., Miyahara, D., Kagami, H., & Tagami, T. (2016). Targeted mutagenesis in chicken using CRISPR/Cas9 system. *Scientific Reports*, 6(23980), 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep23980>
- Oldani, G., Peloso, A., Lacotte, S., Meier, R., & Toso, C. (2017). Xenogeneic chimera – Generated by blastocyst complementation – As a potential unlimited source of recipient-tailored organs. *Xenotransplantation*, 24(4), 1–6. <https://doi.org/10.1111/xen.12327>
- Ombelet, W., Cooke, I., Dyer, S., Serour, G., & Devroey, P. (2008). Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human Reproduction Update*, 14(6), 605–621. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn042>

- Ormond, K. E., Mortlock, D. P., Scholes, D. T., Bombard, Y., Brody, L. C., Faucett, W. A., ... Young, C. E. (2017). Human Germline Genome Editing. *The American Journal of Human Genetics*, 101(2), 167–176. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.012>
- Ortinski, P. I., O'Donovan, B., Dong, X., & Kantor, B. (2017). Integrase-Deficient Lentiviral Vector as an All-in-One Platform for Highly Efficient CRISPR/Cas9-Mediated Gene Editing. *Molecular Therapy – Methods & Clinical Development*, 5(June 2017), 153–164. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2017.04.002>
- Ota, K. (2010). Advances in artificial lungs. *Journal of Artificial Organs*, 13(1), 13–16. <https://doi.org/10.1007/s10047-010-0492-1>
- Ousterout, D. G., Kabadi, A. M., Thakore, P. I., Majoros, W. H., Reddy, T. E., & Gersbach, C. A. (2015). Multiplex CRISPR/Cas9-based genome editing for correction of dystrophin mutations that cause Duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun*, 6, 6244. <https://doi.org/10.1038/ncomms7244>
- Owen, R., Bessant, J., & Heintz, M. (Hrsg.). (2013). *Responsible Innovation: Managing the Responsible Emergence of Science and Innovation in Society*. Chichester: Wiley.
- Oye, K. A., Esvelt, K., Appleton, E., Catteruccia, F., Church, G., Kuiken, T., ... Collins, J. P. (2014). Regulating gene drives. *Science*, 345(6197), 626–628. <https://doi.org/10.1126/science.1254287>
- Ozbolat, I. T. (2015). Bioprinting scale-up tissue and organ constructs for transplantation. *Trends in Biotechnology*, 33(7), 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.04.005>
- Papacostas, A. (2006). *Eurobarometer 64.3: Foreign Languages, Biotechnology, Organized Crime, and Health Items, November-December 2005*. Abgerufen von <https://doi.org/10.3886/ICPSR04590.v3>
- Papadimitriou, I. D., Lucia, A., Pitsiladis, Y. P., Pushkarev, V. P., Dyatlov, D. A., Orekhov, E. F., ... Eynon, N. (2016). ACTN3 R577X and ACE I/D gene variants influence performance in elite sprinters: a multi-cohort study. *BMC Genomics*, 17(285), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2462-3>
- Paquet, D., Kwart, D., Chen, A., Sproul, A., Jacob, S., Teo, S., ... Tessier-Lavigne, M. (2016). Efficient introduction of specific homozygous and heterozygous mutations using CRISPR/Cas9. *Nature*, 533(7601), 125–129. <https://doi.org/10.1038/nature17664>
- Patience, C., Takeuchi, Y., & Weiss, R. A. (1997). Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pigs. *Nature Medicine*, 3(3), 282–286.
- Pellegrini, S., Cantarelli, E., Sordi, V., Nano, R., & Piemonti, L. (2016). The state of the art of islet transplantation and cell therapy in type 1 diabetes. *Acta Diabetologica*, 53(5), 683–691. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0847-z>
- Peng, Y., Clark, K. J., Campbell, J. M., Panetta, M. R., Guo, Y., & Ekker, S. C. (2014). Making designer mutants in model organisms. *Development*, 141(21), 4042–4054. <https://doi.org/10.1242/dev.102186>
- Perkel, J. M. (2016). Xenotransplantation makes a comeback. *Nature Biotechnology*. <https://doi.org/10.1038/nbt0116-3>
- Perlman, R. L. (2016). Mouse models of human disease. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2016(1), 170–176. <https://doi.org/10.1093/emph/eow014>

- Perteau, M., & Salzberg, S. L. (2010). Between a chicken and a grape: estimating the number of human genes. *Genome Biology*, 11(5), 206. <https://doi.org/10.1186/gb-2010-11-5-206>
- Petersen, B. (2017). Basics of genome editing technology and its application in livestock species. *Reproduction in Domestic Animals*, 52(S3), 4–13. <https://doi.org/10.1111/rda.13012>
- Petersen, B., Frenzel, A., Lucas-Hahn, A., Herrmann, D., Hassel, P., Klein, S., ... Niemann, H. (2016). Efficient production of biallelic GGTA1 knockout pigs by cytoplasmic microinjection of CRISPR/Cas9 into zygotes. *Xenotransplantation*, 23(5), 338–346. <https://doi.org/10.1111/xen.12258>
- Phelps, C. J., Koike, C., Vaught, T. D., Boone, J., Wells, K. D., Chen, S.-H., ... Ayares, D. L. (2003). Production of α 1,3-Galactosyltransferase-Deficient Pigs. *Science*, 299(5605), 411–414. <https://doi.org/10.1126/science.1078942>
- Piaggio, A. J., Segelbacher, G., Seddon, P. J., Alphey, L., Bennett, E. L., Carlson, R. H., ... Wheeler, K. (2017). Is It Time for Synthetic Biodiversity Conservation? *Trends in ecology & evolution*, 32(2), 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2016.10.016>
- Pierson, R. N., Dorling, A., Ayares, D., Rees, M. A., Seebach, J. D., Fishman, J. A., ... Cooper, D. K. C. (2009). Current Status of Xenotransplantation and Prospects for Clinical Application. *Xenotransplantation*, 16(5), 263–280. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3089.2009.00534.x>
- Pini, V., Morgan, J. E., Muntoni, F., & O'Neill, H. C. (2017). Genome Editing and Muscle Stem Cells as a Therapeutic Tool for Muscular Dystrophies. *Curr Stem Cell Rep*, 3(2), 137–148. <https://doi.org/10.1007/s40778-017-0076-6>
- Platt, R. J., Chen, S., Zhou, Y., Yim, M. J., Swiech, L., Kempton, H. R., ... Zhang, F. (2014). CRISPR-Cas9 Knockin Mice for Genome Editing and Cancer Modeling. *Cell*, 159(2), 440–455. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.014>
- Podevin, N., Davies, H. V., Hartung, F., Nogu  , F., & Casacuberta, J. M. (2013). Site-directed nucleases: a paradigm shift in predictable, knowledge-based plant breeding. *Trends in Biotechnology*, 31(6), 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.03.004>
- Podevin, N., Devos, Y., Davies, H. V., & Nielsen, K. M. (2012). Transgenic or not? No simple answer! New biotechnology-based plant breeding techniques and the regulatory landscape. *EMBO reports*, 13(12), 1057–1061. <https://doi.org/10.1038/embor.2012.168>
- Pollack, R. (2015). Eugenics lurk in the shadow of CRISPR. *Science*, 348(6237), 871–871. <https://doi.org/10.1126/science.348.6237.871-a>
- Preu  , D. (2011). Die «Würde des Tieres». *Zeitschrift für Evangelische Ethik*, 55(2), 111–118. <https://doi.org/10.14315/zee-2011-55-2-111>
- Pringsheim, T., Wiltshire, K., Day, L., Dykeman, J., Steeves, T., & Jette, N. (2012). The incidence and prevalence of Huntington's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 27(9), 1083–1091. <https://doi.org/10.1002/mds.25075>
- Proudfoot, C., Carlson, D. F., Huddart, R., Long, C. R., Pryor, J. H., King, T. J., ... Fahrenkrug, S. C. (2015). Genome edited sheep and cattle. *Transgenic Research*, 24(1), 147–153. <https://doi.org/10.1007/s11248-014-9832-x>

- Puga Yung, G. L., Rieben, R., Bühler, L., Schuurman, H.-J., & Seebach, J. (2017). Xenotransplantation: Where do we stand in 2016? *Swiss Medical Weekly*, 147, w14403. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14403>
- Pullen, L. C. (2017). Xenotransplantation: Time to Get Excited? *American Journal of Transplantation*, 17(12), 2995–2996. <https://doi.org/10.1111/ajt.14553>
- Qin, Z., Li, Y., Su, B., Cheng, Q., Ye, Z., Perera, D. A., ... Dunham, R. A. (2016). Editing of the Luteinizing Hormone Gene to Sterilize Channel Catfish, *Ictalurus punctatus*, Using a Modified Zinc Finger Nuclease Technology with Electroporation. *Marine biotechnology (New York, N.Y.)*, 18(2), 255–263. <https://doi.org/10.1007/s10126-016-9687-7>
- Radau, W. C. (2006). *Die Biomedizinkonvention des Europarates: Humanforschung – Transplantationsmedizin – Genetik, Rechtsanalyse und Rechtsvergleich*. Abgerufen von <https://www.springer.com/de/book/9783540344759>
- Ratan, Z. A., Son, Y.-J., Haidere, M. F., Uddin, B. M. M., Yusuf, M. A., Zaman, S. B., ... Cho, J. Y. (2018). CRISPR-Cas9: a promising genetic engineering approach in cancer research. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 10, 1–15. <https://doi.org/10.1177/1758834018755089>
- Rauch, B. J., Silvis, M. R., Hultquist, J. F., Waters, C. S., McGregor, M. J., Krogan, N. J., & Bondy-Denomy, J. (2017). Inhibition of CRISPR-Cas9 with Bacteriophage Proteins. *Cell*, 168(1), 150–158.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.009>
- Recombinetics. (2019). Recombinetics and Semex Form Alliance to Improve Animal Well-being: Precision Breeding Partnership to Eliminate the Need to Dehorn Cattle. Abgerufen 31. März 2019, von <http://recombinetics.com/naturally-hornless-cattle/>
- Reddy, P., Ocampo, A., Suzuki, K., Luo, J., Bacman, S. R., Williams, S. L., ... Izpisua Belmonte, J. C. (2015). Selective Elimination of Mitochondrial Mutations in the Germline by Genome Editing. *Cell*, 161(3), 459–469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.051>
- Rees, H. A., Komor, A. C., Yeh, W.-H., Caetano-Lopes, J., Warman, M., Edge, A. S. B., & Liu, D. R. (2017). Improving the DNA specificity and applicability of base editing through protein engineering and protein delivery. *Nature Communications*, 8, 15790. <https://doi.org/10.1038/ncomms15790>
- Regalado, A. (2018, November 25). EXCLUSIVE: Chinese scientists are creating CRISPR babies. Abgerufen 7. Januar 2019, von https://www.technologyreview.com/s/612458/exclusive-chinese-scientists-are-creating-crispr-babies/amp/?__twitter_impression=true
- Reich, J., Fangerau, H., Fehse, B., Hampel, J., Hucho, F., Köchy, K., ... Zenke, M. (2015). *Genomchirurgie beim Menschen – zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie. Eine Analyse der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht*. Berlin: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW).
- Reichart, B., Abicht, J.-M., Mayr, T., Längin, M., Brenner, P., Güthoff, S., ... Wolf, E. (2018). Diskordante xenogene Transplantationen: Verpflanzungen von Zellen und Organen, die einer Spezies entstammen, die entwicklungsgeschichtlich weit von Primaten entfernt sind. In J. Sautermeister (Hrsg.), *Tierische Organe in menschlichen Körpern: Biomedizinische, kulturwissenschaftliche, theologische und ethische Zugänge zur Xenotransplantation* (S. 27–44). Paderborn: mentis.
- Ren, J., & Zhao, Y. (2017). Advancing chimeric antigen receptor T cell therapy with CRISPR/Cas9. *Protein Cell*, 8(9), 634–643. <https://doi.org/10.1007/s13238-017-0410-x>

- Research and Markets. (2018). Genome Engineering Market: Global Industry Analysis, Trends, Market Size and Forecasts up to 2024. Abgerufen 10. Oktober 2018, von <https://www.researchandmarkets.com/reports/4576923/genome-engineering-market-global-industry>
- Reusser, R., & Schweizer, R. J. (2014). Art. 119. In B. Ehrenzeller, B. Schindler, R. Schweizer, & K. A. Vallender (Hrsg.), *Die schweizerische Bundesverfassung: St. Galler Kommentar* (3. Auflage). Zürich: Schulthess.
- Rhinow, R. A. (2003). *Grundzüge des schweizerischen Verfassungsrechts*. Basel: Helbing & Lichtenhahn Verlag.
- Rhinow, R. A., Schefer, M., & Uebersax, P. (2016). *Schweizerisches Verfassungsrecht* (3., erweiterte und aktualisierte Aufl.). Basel: Helbing Lichtenhahn Verlag.
- Ricroch, A., Clairand, P., & Harwood, W. (2017). Use of CRISPR systems in plant genome editing: toward new opportunities in agriculture. *Emerging Topics in Life Sciences*, 1(2), 169–182. <https://doi.org/10.1042/etls20170085>
- Rieder, S. (2016). *Einsatzmöglichkeiten der Genomik in der FM-Pferdezucht*. Abgerufen von http://www.fm-ch.ch/sites/default/files/content/federation/partenaires/bericht_genomik_fm-zucht_20160920.pdf
- Rippe, P. K. (2001). *Vorsorge als umweltethisches Leitprinzip, Gutachten im Auftrag der Eidgenössischen Ethikkommission für den ausserhumanen Bereich (EKAH)*. Abgerufen von <https://www.ekah.admin.ch/inhalte/ekah-dateien/dokumentation/gutachten/d-Gutachten-Vorsorge-Leitprinzip-2001.pdf>
- Ritzmann, I. (2012). Vom gemessenen zum angemessenen Körper – Human Enhancement als historischer Prozess. In Akademien der Wissenschaften Schweiz (Hrsg.), *Medizin für Gesunde? Analysen und Empfehlungen zum Umgang mit Human Enhancement. Bericht der Arbeitsgruppe «Human Enhancement» im Auftrag der Akademien der Wissenschaften Schweiz, realisiert durch SAMW, Schweizerische Akademie medizinischer Wissenschaften* (S. 27–37). Bern.
- Robinton, D. A., & Daley, G. Q. (2012). The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature*, 481(7381), 295–305. <https://doi.org/10.1038/nature10761>
- Rodríguez-Arias, D., Wright, L., & Paredes, D. (2010). Success factors and ethical challenges of the Spanish Model of organ donation. *The Lancet*, 376(9746), 1109–1112. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61342-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61342-6)
- Rosa, S. F., Gatto, F., Angers-Loustau, A., Petrillo, M., Kreysa, J., & Querci, M. (2016). Development and applicability of a ready-to-use PCR system for GMO screening. *Food chemistry*, 201, 110–119. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.01.007>
- Rouet, P., Smih, F., & Jasin, M. (1994). Introduction of double-strand breaks into the genome of mouse cells by expression of a rare-cutting endonuclease. *Molecular and Cellular Biology*, 14(12), 8096–8106. <https://doi.org/10.1128/MCB.14.12.8096>
- Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences. (2016). *Genome Editing. Position Paper of the Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences*. Abgerufen <https://www.knaw.nl/en/news/publications/genome-editing>
- Royal Society Te Apārangi. (2017). *The use of gene editing to create gene drives for pest control in New Zealand*. Abgerufen von <http://www.interacademies.org/43333/The-use-of-gene-editing-for-pest-control-technical-paper>

- Rozen, I. (2018, Oktober 18). Removing a major CRISPR licensing roadblock in agriculture. Abgerufen 19. November 2018, von <https://www.broadinstitute.org/news/removing-major-crispr-licensing-roadblock-agriculture>
- Ruan, J., Xu, J., Chen-Tsai, R. Y., & Li, K. (2017). Genome editing in livestock: Are we ready for a revolution in animal breeding industry? *Transgenic Research*, 26(6), 715–726.
- Rui, Y., Wilson, D. R., & Green, J. J. (2018). Non-Viral Delivery To Enable Genome Editing. *Trends in Biotechnology*, 37(3), 281–293. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.08.010>
- Rütsche, B. (2009). *Rechte von Ungeborenen auf Leben und Integrität. Die Verfassung zwischen Ethik und Rechtspraxis*. Zürich, Baden-Baden: Dike, Nomos.
- Rütsche, B. (Hrsg.). (2015). *Humanforschungsgesetz (HFG): Bundesgesetz vom 30. September 2011 über die Forschung am Menschen*. Bern: Stämpfli Verlag.
- Rütsche, B. (2017). Pro: Soll das sogenannte «Gene Editing» mittels CRISPR/Cas9-Technologie an menschlichen Embryonen erforscht werden? *Ethik in der Medizin*, 29(3), 243–247. <https://doi.org/10.1007/s00481-017-0436-x>
- Ryu, J., Prather, R. S., & Lee, K. (2018). Use of gene-editing technology to introduce targeted modifications in pigs. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 9(1), 5128. <https://doi.org/10.1186/s40104-017-0228-7>
- Sachs, D. H. (1994). The pig as a potential xenograft donor. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 43(1–3), 185–191.
- Sachs, D. H., Kawai, T., & Sykes, M. (2014). Induction of Tolerance through Mixed Chimerism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(a015529), 1–19. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015529>
- SAG Schweizer Allianz Gentechfrei. (2016). *Schöne neue Gentechnik. Genom-Editierung mit CRISPR/Cas9: Grundlagenpapier*. Abgerufen von https://www.biorespect.ch/files/8815/1982/2766/SAG-Factsheet_CrisprCas9_Oktober_2016.pdf
- SAG Schweizer Allianz Gentechfrei. (o. J.). *Neue gentechnische Verfahren zur genetischen Modifikation von Pflanzen und Tieren*. Abgerufen von http://gentechfrei.ch/images/stories/pdfs/Themen/2015SAG_Neue_Gentechnische_Verfahren.pdf
- Sahara, H., Watanabe, H., Pomposelli, T., & Yamada, K. (2017). Lung xenotransplantation: *Current Opinion in Organ Transplantation*, 22(6), 541–548. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000465>
- Saidi, R. F., & Hejazii Kenari, S. K. (2014). Challenges of Organ Shortage for Transplantation: Solutions and Opportunities. *International Journal of Organ Transplantation Medicine*, 5(3), 87–96. Abgerufen von <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149736/>
- Samy, K. P., Butler, J. R., Li, P., Cooper, D. K. C., & Ekser, B. (2017). The Role of Costimulation Blockade in Solid Organ and Islet Xenotransplantation. *Journal of Immunology Research*, 2017(8415205), 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/8415205>
- Sato, K., & Sasaki, E. (2018). Genetic engineering in nonhuman primates for human disease modeling. *Journal of Human Genetics*, 63(2), 125. <https://doi.org/10.1038/s10038-017-0351-5>
- Savulescu, J., Pugh, J., Douglas, T., & Gyngell, C. (2015). The moral imperative to continue gene editing research on human embryos. *Protein & Cell*, 6(7), 476–479. <https://doi.org/10.1007/s13238-015-0184-y>

- Schaart, J. G., van de Wiel, C. C. M., Lotz, L. A. P., & Smulders, M. J. M. (2016). Opportunities for Products of New Plant Breeding Techniques. *Trends in Plant Science*, 21(5), 438–449. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2015.11.006>
- Schaeffer, L. R. (2006). Strategy for applying genome-wide selection in dairy cattle. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 123(4), 218–223. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2006.00595.x>
- Schefer, M. (2001). *Die Kerngehalte von Grundrechten: Geltung, Dogmatik, inhaltliche Ausgestaltung*. Bern: Stämpfli Verlag.
- Scherer, P., D'Andrea Luigi, & Hock Zsofia. (2018). *Stellungnahme zur Änderung der Ein-schliessungsverordnung ESV*. Zürich: Schweizer Allianz Gentechfrei SAG, StopOGM.
- Schicktanz, S. (2002). *Organlieferant Tier? Medizin- und tierethische Probleme der Xenotransplantation*. Frankfurt am Main, New York: Campus.
- Schildmann, U. (Hrsg.). (2001). *Normalität, Behinderung und Geschlecht: Ansätze und Perspektiven der Forschung*. Wiesbaden: Springer Fachmedien.
- Schiller, C., Winters, M., Hanson, H. M., & Ashe, M. C. (2013). A framework for stakeholder identification in concept mapping and health research: a novel process and its application to older adult mobility and the built environment. *BMC Public Health*, 13(428), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-428>
- Schilter, A. (2017). *Der Umgang mit gebietsfremden Organismen aus rechtlicher Perspektive*. Zürich: Schulthess.
- Schneider, C. (2011). *Laufställe für horntragende Milchkühe: Empfehlungen für die Dimensionierung und Gestaltung* (2., aktualisierte Aufl.). Frick u.a.: Forschungsinstitut für biologischen Landbau u.a.
- Schneider, L. (2018, November 26). CRISPRed babies in China: a growing scandal. Abgerufen 9. Januar 2019, von <https://forbetterscience.com/2018/11/27/crispred-babies-in-china-a-growing-scandal/>
- Schneller, J. L., Lee, C. M., Bao, G., & Venditti, C. P. (2017). Genome editing for inborn errors of metabolism: advancing towards the clinic. *BMC Med*, 15(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0798-4>
- Schramme, T. (2003). Behinderung. Absolute oder relative Einschränkung des Wohlergehens? *Ethik in der Medizin*, 15(3), 180–190. <https://doi.org/10.1007/s00481-003-0216-7>
- Schroer, M., & Wilde, J. (2016). Gesunde Körper – Kranke Körper. In M. Richter & K. Hurrelmann (Hrsg.), *Soziologie von Gesundheit und Krankheit* (S. 257–271). Wiesbaden: Springer Fachmedien.
- Schultz-Bergin, M. (2018). Is CRISPR an Ethical Game Changer? *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 31(2), 219–238. <https://doi.org/10.1007/s10806-018-9721-z>
- Schumacher, J. M., Elias, S. A., Palmer, E. P., Kott, H. S., Dinsmore, J., Dempsey, P. K., ... Isacson, O. (2000). Transplantation of embryonic porcine mesencephalic tissue in patients with PD. *Neurology*, 54(5), 1042–1050. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.5.1042>
- Schuurman, H.-J., Cheng, J., & Lam, T. (2003). Pathology of xenograft rejection: a commentary. *Xenotransplantation*, 10(4), 293–299. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3089.2003.02092.x>

- Schwank, G., Koo, B.-K., Sasselli, V., Dekkers, J. F., Heo, I., Demircan, T., ... Clevers, H. (2013). Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients. *Cell Stem Cell*, 13(6), 653–658. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.11.002>
- Schweizer Allianz Gentechfrei SAG. (2017). Portrait. Abgerufen 11. März 2019, von <https://www.gentechfrei.ch/de/ueber-die-sag/portraitl>
- Schweizer Bauernverband. (2018). Neue Pflanzenzüchtungsverfahren NPZV: SBV-Arbeitspapier Stand Juli 2017. Verabschiedet von der LAKA am 19. Oktober 2017. Abgerufen 1. November 2018, von https://www.sbv-usp.ch/fileadmin/sbvuspch/00_Bilder/04_Themen/Pflanzenbau/Dokument_NPZV_Juli_2017_Website.pdf
- Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften. (2015). *Forschung mit Menschen. Ein Leitfaden für die Praxis*. Abgerufen von https://www.samw.ch/dam/jcr:b8576b72-4410-469f-b3c1-8b935f79b713/leitfaden_samw_forschung_menschen_2_auflage_2015.pdf
- Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften SAMW, & Akademie der Naturwissenschaften Schweiz SCNAT. (2005). *Ethische Grundsätze und Richtlinien für Tierversuche*. Abgerufen von <http://www.akademien-schweiz.ch>
- Schweizerische Bundeskanzlei. (2005). Vorlage Nr. 520 Übersicht. Abgerufen 26. November 2018, von <https://www.bk.admin.ch/bk/de/home/politische-rechte/pore-referenzseite.html>
- Schweizerische Gesellschaft für Haftpflicht- und Versicherungsrecht – SGHVR (Hrsg.). (2012). *Pflichtversicherung – Entwurf einer gesetzlichen Regelung*. Zürich: Schulthess.
- Schweizerischer Bundesrat. (2000). *Botschaft zu einer Änderung des Bundesgesetzes über den Umweltschutz (USG) vom 1. März 2000*. Abgerufen von <https://www.admin.ch/opc/de/federal-gazette/2000/2391.pdf>
- Schweizerischer Bundesrat. (2001a). *Botschaft zum Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen (Transplantationsgesetz) vom 12. September 2001*. Abgerufen von <https://www.admin.ch/opc/de/federal-gazette/2002/29.pdf> <https://www.admin.ch/opc/de/federal-gazette/2002/29.pdf>
- Schweizerischer Bundesrat. (2001b, September 12). *Botschaft des Bundesrates betreffend das Europäische Übereinkommen vom 4. April 1997 zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin (Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin) und das Zusatzprotokoll vom 12. Januar 1998 über das Verbot des Klonens menschlicher Lebewesen*. Abgerufen von <https://www.admin.ch/opc/de/federal-gazette/2002/271.pdf>
- Schweizerischer Bundesrat. (2002, November 20). *Botschaft zum Bundesgesetz über die Forschung an überzähligen Embryonen und embryonalen Stammzellen (Embryonenforschungsgesetz, EFG)*. Abgerufen von <https://www.admin.ch/opc/de/federal-gazette/2003/1163.pdf>
- Schweizerischer Bundesrat. (2005, November 23). *Botschaft des Bundesrates zur Änderung des Patentgesetzes und zum Bundesbeschluss über die Genehmigung des Patentrechtsvertrags und der Ausführungsordnung*. Abgerufen von <https://www.admin.ch/opc/de/federal-gazette/2006/1.pdf>
- Schweizerischer Bundesrat. (2007). *Erläuternder Bericht zur Verordnung über die Transplantation von tierischen Organen, Geweben und Zellen (Xenotransplantationsverordnung)*.

Abgerufen von https://www.admin.ch/ch/d/gg/pc/documents/1261/Erlaeuterungen_Xenotransplantationsverordnung_d.pdf

Schweizerischer Bundesrat. (2013). *Botschaft zur Änderung der Verfassungsbestimmung zur Fortpflanzungsmedizin und Gentechnologie im Humanbereich (Art. 119 BV) sowie des Fortpflanzungsmedizingesetzes (Präimplantationsdiagnostik)*. Abgerufen von <https://www.admin.ch/opc/de/federal-gazette/2013/5853.pdf>

Schweizerischer Bundesrat. (2016, Juni 29). *Botschaft des Bundesrates zur Änderung des Gentechnikgesetzes (Verlängerung des Moratoriums, Integration der Resultate des NFP 59 und GVO-Anbaugebiete)*. Abgerufen von <https://www.admin.ch/opc/de/federal-gazette/2016/6521.pdf>

Schweizerischer Bundesrat. (2017). *Aktionsplan zur Risikoreduktion und nachhaltigen Anwendung von Pflanzenschutzmitteln: Bericht des Bundesrates*. Abgerufen von https://www.blw.admin.ch/dam/blw/de/dokumente/Nachhaltige%20Produktion/Pflanzenschutz/AktionsplanPflanzenschutzmittel/Aktionsplan_Pflanzenschutzmittel_de.pdf.download.pdf/Aktionsplan_Pflanzenschutzmittel_de.pdf

Schweizerischer Bundesrat. (2018, November 30). Neue gentechnische Verfahren: Bundesrat prüft Anpassung der rechtlichen Regelung. Abgerufen 11. März 2019, von <https://www.admin.ch/gov/de/start/dokumentation/medienmitteilungen.msg-id-73173.html>

Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung. (2018). NFP 37 «Somatische Gentherapie». Abgerufen 29. März 2019, von <http://www.snf.ch/de/fokusForschung/nationale-forschungsprogramme/nfp37-somatische-gentherapie/Seiten/default.aspx>

scienceindustries Switzerland. (2018a). Fact Sheet: Neue gentechnische Verfahren. Abgerufen 31. März 2019, von https://www.scienceindustries.ch/_file/22394/2018-04-09-scienceindustries-fact-sheet-neue-gentechnische-verfahren.pdf

scienceindustries Switzerland. (2018b, Juli 25). *EU-Gerichtshof fällt bedenklichen Entscheid gegen innovative Züchtungsverfahren wie dem «Genome Editing» am Forschungsstandort Europa: Medienmitteilung*. Abgerufen von https://www.scienceindustries.ch/_file/22960/20180725-medienmitteilung-eugh-d.pdf

Scott, M. J., Gould, F., Lorenzen, M., Grubbs, N., Edwards, O., & O'Brochta, D. (2018). Agricultural production: assessment of the potential use of Cas9-mediated gene drive systems for agricultural pest control. *Journal of Responsible Innovation*, 5(sup1), S98–S120. <https://doi.org/10.1080/23299460.2017.1410343>

Seitz, C. (2018). Modifiziert oder nicht? – Regulatorische Rechtsfragen zur Genoptimierung durch neue biotechnologische Verfahren. *Europäische Zeitschrift für Wirtschaftsrecht*, 29, 757–764.

Semaan, M., Ivanusic, D., & Denner, J. (2015). Cytotoxic Effects during Knock Out of Multiple Porcine Endogenous Retrovirus (PERV) Sequences in the Pig Genome by Zinc Finger Nucleases (ZFN). *PLOS ONE*, 10(4), e0122059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122059>

Shafran, D., Kodish, E., & Tzakis, A. (2014). Organ Shortage: The Greatest Challenge Facing Transplant Medicine. *World Journal of Surgery*, 38(7), 1650–1657. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2639-3>

- Shah, J. A., Lanaspá, M. A., Tanabe, T., Watanabe, H., Johnson, R. J., & Yamada, K. (2018). Remaining Physiological Barriers in Porcine Kidney Xenotransplantation: Potential Pathways behind Proteinuria as well as Factors Related to Growth Discrepancies following Pig-to-Kidney Xenotransplantation. *Journal of Immunology Research*, 2018(6413012), 1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/6413012>
- Shah, J. A., Patel, M. S., Elias, N., Navarro-Alvarez, N., Rosales, I., Wilkinson, R. A., ... Vagefi, P. A. (2017). Prolonged Survival Following Pig-to-Primate Liver Xenotransplantation Utilizing Exogenous Coagulation Factors and Costimulation Blockade. *American Journal of Transplantation*, 17(8), 2178–2185. <https://doi.org/10.1111/ajt.14341>
- Shalem, O., Sanjana, N. E., Hartenian, E., Shi, X., Scott, D. A., Mikkelsen, T. S., ... Zhang, F. (2014). Genome-Scale CRISPR-Cas9 Knockout Screening in Human Cells. *Science*, 343(6166), 84–87. <https://doi.org/10.1126/science.1247005>
- Shan, Q., Wang, Y., Li, J., Zhang, Y., Chen, K., Liang, Z., ... Gao, C. (2013). Targeted genome modification of crop plants using a CRISPR-Cas system. *Nature Biotechnology*, 31(8), 686–688. <https://doi.org/10.1038/nbt.2650>
- Shanks, P. (2019, Februar 7). Recent Human Germline Editing News. Abgerufen 11. März 2019, von Center for Genetics and Society website: <https://www.geneticsandsociety.org/biopolitical-times/recent-human-germline-editing-news>
- Shanmugarajah, K., Villani, V., Madariaga, M. L. L., Shalhoub, J., & Michel, S. G. (2014). Current progress in public health models addressing the critical organ shortage. *International Journal of Surgery*, 12(12), 1363–1368. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.11.011>
- Shapiro, A. M. J., Pokrywczynska, M., & Ricordi, C. (2017). Clinical pancreatic islet transplantation. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(5), 268. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.178>
- Shew, A. M., Nalley, L. L., Danforth, D. M., Dixon, B. L., Nayga, R. M., Delwaide, A.-C., & Valent, B. (2016). Are all GMOs the same? Consumer acceptance of cisgenic rice in India. *Plant Biotechnology Journal*, 14(1), 4–7. <https://doi.org/10.1111/pbi.12442>
- Shew, A. M., Nalley, L. L., Snell, H. A., Nayga, R. M., & Dixon, B. L. (2018). CRISPR versus GMOs: Public acceptance and valuation. *Global Food Security*, 19, 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2018.10.005>
- Shin, J., Jiang, F., Liu, J.-J., Bray, N. L., Rauch, B. J., Baik, S. H., ... Doudna, J. A. (2017). Disabling Cas9 by an anti-CRISPR DNA mimic. *Science advances*, 3(7), e1701620.
- Shin, J.-S., Min, B.-H., Kim, J.-M., Kim, J.-S., Yoon, I. H., Kim, H. J., ... Park, C.-G. (2016). Failure of transplantation tolerance induction by autologous regulatory T cells in the pig-to-non-human primate islet xenotransplantation model. *Xenotransplantation*, 23(4), 300–309. <https://doi.org/10.1111/xen.12246>
- Shmakov, S., Abudayyeh, O. O., Makarova, K. S., Wolf, Y. I., Gootenberg, J. S., Semenova, E., ... Koonin, E. V. (2015). Discovery and Functional Characterization of Diverse Class 2 CRISPR-Cas Systems. *Molecular Cell*, 60(3), 385–397. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.008>
- Shriver, A., & McConnachie, E. (2018). Genetically Modifying Livestock for Improved Welfare: A Path Forward. *Journal of Agricultural and Environmental Ethics*, 31(2), 161–180. <https://doi.org/10.1007/s10806-018-9719-6>

- Shukla-Jones, A., Friedrichs, S., & Winickoff, D. (2018). *Gene editing in an international context: Scientific, economic and social issues across sectors* (OECD Science, Technology and Industry Working Papers Nr. 2018/04). Abgerufen von <https://doi.org/10.1787/18151965>
- Shukla-Jones, A., Friedrichs, S., & Winickoff, D. E. (2018). *Gene Editing in an International Context*. *OECD Scien.* <https://doi.org/10.1177/0149206304273662>
- Simianer, H. (2016). Genomic and other revolutions – why some technologies are quickly adopted and others are not. *Animal Frontiers*, 6(1), 53–58. <https://doi.org/10.2527/af.2016-0008>
- Simon, S., Otto, M., & Engelhard, M. (2018). Synthetic gene drive: between continuity and novelty: Crucial differences between gene drive and genetically modified organisms require an adapted risk assessment for their use. *EMBO reports*, 19(5). <https://doi.org/10.15252/embr.201845760>
- Simonds, R. J. (1993). HIV transmission by organ and tissue transplantation. *AIDS*, 7 Suppl 2, 35–38.
- Simonis, G. (Hrsg.). (2013). *Konzepte und Verfahren der Technikfolgenabschätzung*. Wiesbaden: Springer.
- Sittig, L. J., Carbonetto, P., Engel, K. A., Krauss, K. S., Barrios-Camacho, C. M., & Palmer, A. A. (2016). Genetic Background Limits Generalizability of Genotype-Phenotype Relationships. *Neuron*, 91(6), 1253–1259. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.08.013>
- Skirton, H. (2015). Direct to consumer testing in reproductive contexts – should health professionals be concerned? *Life Sciences, Society and Policy*, 11(4), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40504-014-0018-3>
- Smart, R. D., Blum, M., & Wesseler, J. (2017). Trends in Approval Times for Genetically Engineered Crops in the United States and the European Union. *Journal of Agricultural Economics*, 68(1), 182–198. <https://doi.org/10.1111/1477-9552.12171>
- Smetanka, C., & Cooper, D. K. C. (2005). The ethics debate in relation to xenotransplantation. *Revue Scientifique et technique-Office international des épizooties*, 24(1), 335–342.
- Smith, M. D., Asche, F., Guttormsen, A. G., & Wiener, J. B. (2010). Food safety. Genetically modified salmon and full impact assessment. *Science*, 330(6007), 1052–1053. <https://doi.org/10.1126/science.1197769>
- Smyth, S. J., Kerr, W. A., & Phillips, P. W. B. (2017). Domestic Regulatory Approval Costs. In S. Smyth, W. A. Kerr, & P. W. B. Phillips (Hrsg.), *Biotechnology regulation and trade* (S. 33–53). Cham: Springer.
- Solloch, U. V., Lang, K., Lange, V., Böhme, I., Schmidt, A. H., & Sauter, J. (2017). Frequencies of gene variant CCR5-Δ32 in 87 countries based on next-generation sequencing of 1.3 million individuals sampled from 3 national DKMS donor centers. *Human Immunology*, 78(11–12), 710–717. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2017.10.001>
- Sonstegard, T. S., Carlson, D. F., Lancto, C. A., & Fahrenkrug, S. C. (2016). *Precision Animal Breeding as a Sustainable, non-GMO Solution for Improving Animal Production and Welfare*. Abgerufen von http://www.asap.asn.au/wp-content/uploads/abstract-2015/320/attach_brief.pdf
- Spengler Neff, A., Hurni, B., & Streiff, R. (2016). *Die Bedeutung der Hörner für die Kuh*. Abgerufen von <https://shop.fibl.org/CHde/mwdownloads/download/link/id/684/?ref=1>

- Sprecher, F. (2017). Genom-Editierung an menschlichen Embryonen: Herausforderungen des Rechts. *Aktuelle juristische Praxis / Pratique juridique Actuelle (AJP/PJA)*, 26(12), 1471–1485.
- Sprink, T., Eriksson, D., Schiemann, J., & Hartung, F. (2016). Regulatory hurdles for genome editing: process- vs. product-based approaches in different regulatory contexts. *Plant Cell Reports*, 35(7), 1493–1506. <https://doi.org/10.1007/s00299-016-1990-2>
- Steinbrecher, R. A., & Paul, H. (2017). New Genetic Engineering Techniques: Precaution, Risk, and the Need to Develop Prior Societal Technology Assessment. *Environment: Science and Policy for Sustainable Development*, 59(5), 38–47. <https://doi.org/10.1080/00139157.2017.1350011>
- Stiftung TA-SWISS. (2018a). Focus City. Abgerufen 21. Januar 2019, von <https://www.ta-swiss.ch/projekte-und-publikationen/partizipative-ta/focus-city/>
- Stiftung TA-SWISS. (2018b). Genome Editing. Abgerufen 21. Januar 2019, von <https://www.ta-swiss.ch/projekte-und-publikationen/biotechnologie-und-medizin/genome-editing/>
- Stiftungsrat des Forschungsinstituts für biologischen Landbau FiBL. (2016). *Stellungnahme des FiBL-Stiftungsrates*. Abgerufen von https://bionetz.ch/images/stories/nachrichten/berichte/2016/Stellungnahme_Gesamt-Stiftungsrat_12-04-16.pdf
- Stilgoe, J., Owen, R., & Macnaghten, P. (2013). Developing a framework for responsible innovation. *Research Policy*, 42(9), 1568–1580. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2013.05.008>
- Stucki, S. (2015). Die «tierliche Person» als Tertium datur. Eine Extrapolation aus aktuellen tierschutzrechtlichen Subjektivierungsansätzen und kritische Reflexion aus feministischer Perspektive. In C. Ammann, B. Christensen, L. Engi, & M. Michel (Hrsg.), *Würde der Kreatur: Ethische und rechtliche Beiträge zu einem umstrittenen Konzept* (S. 287–326). Zürich: Schulthess.
- Sun, Y., Li, J., & Xia, L. (2016). Precise Genome Modification via Sequence-Specific Nucleases-Mediated Gene Targeting for Crop Improvement. *Frontiers in plant science*, 7(1928), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.01928>
- Swisstransplant. (2017). *Jahresbericht 2017*. Abgerufen von https://www.swisstransplant.org/fileadmin/user_upload/Swisstransplant/Jahresbericht/SWT_Geschaeftsbericht_A4_2017_de_def_web.pdf
- Sykes, M., D'Apice, A., & Sandrin, M. (2003). Position Paper of the Ethics Committee of the International Xenotransplantation Association. *Xenotransplantation*, 10(3), 194–203. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3089.2003.00067.x>
- Synbiowatch. (2016). *A Call for Conservation with a Conscience: No Place for Gene Drives in Conservation*. Abgerufen von http://www.synbiowatch.org/wp-content/uploads/2016/09/letter_vs_genedrives.pdf
- Tacke, S. J., Kurth, R., & Denner, J. (2000). Porcine Endogenous Retroviruses Inhibit Human Immune Cell Function: Risk for Xenotransplantation? *Virology*, 268(1), 87–93. <https://doi.org/10.1006/viro.1999.0149>
- Tait-Burkard, C., Doeschl-Wilson, A., McGrew, M. J., Archibald, A. L., Sang, H. M., Houston, R. D., ... Watson, M. (2018). Livestock 2.0 – genome editing for fitter, healthier, and more productive farmed animals. *Genome biology*, 19(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1583-1>

- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., & Yamanaka, S. (2007). Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*, 131(5), 861–872. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
- Tan, W., Proudfoot, C., Lillico, S. G., & Whitelaw, C. B. A. (2016). Gene targeting, genome editing: From Dolly to editors. *Transgenic Research*, 25(3), 273–287.
- Tang, L., Zeng, Y., Du, H., Gong, M., Peng, J., Zhang, B., ... Liu, J. (2017). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human zygotes using Cas9 protein. *Molecular Genetics and Genomics*, 292(3), 525–533. <https://doi.org/10.1007/s00438-017-1299-z>
- Target Malaria. (2018). Our Work. Abgerufen 20. März 2019, von <https://targetmalaria.org/our-work/>
- Taupitz, J. (2001). Der rechtliche Rahmen des Klonens zu therapeutischen Zwecken. *Neue juristische Wochenschrift*, 54(47), 3433–3440.
- Tena, A., Sachs, D. H., Mallard, C., Yang, Y.-G., Tasaki, M., Farkash, E., ... Hawley, R. J. (2017). Prolonged Survival of Pig Skin on Baboons following Administration of Pig Cells Expressing Human CD47. *Transplantation*, 101(2), 316–321. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001267>
- The Fish Site. (2019, April 3). Gene edited tilapia secure GMO exemption. Abgerufen 29. März 2019, von <https://thefishsite.com/articles/gene-edited-tilapia-secures-gmo-exemption>
- The He Lab. (2018). *About Lulu and Nana: Twin Girls Born Healthy After Gene Surgery As Single-Cell Embryos*. Abgerufen von <https://www.youtube.com/watch?v=th0vnOmFltc&app=desktop>
- The Lancet. (2017). Genome editing: science, ethics, and public engagement. *The Lancet*, 390(10095), 625.
- The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM. (2016). *Gene Drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values. Committee on Gene Drive Research in Non-Human Organisms: Recommendations for Responsible Conduct*. Abgerufen von <https://www.nap.edu/catalog/23405/gene-drives-on-the-horizon-advancing-science-navigating-uncertainty-and>
- The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM. (2017). *Human Genome Editing: Science, Ethics, and Governance*. Abgerufen von <https://doi.org/10.17226/24623>
- The National Academies of Science, Engineering, and Medicine NASEM. (2018). Second International Summit on Human Genome Editing. Abgerufen 7. Januar 2019, von http://www.nationalacademies.org/gene-editing/2nd_summit/
- The Royal Society. (2016). *Gene drive research: why it matters*. Abgerufen von <https://royalsociety.org/-/media/policy/Publications/2018/08-11-18-gene-drive-statement.pdf>
- Thiel, G., & Rössler, O. (2007). Viren als Werkzeuge der Gentherapie. Wie aus einem Retrovirus ein Gentransfer-Vektor entsteht. *Biologie in unserer Zeit*, 37(4), 241–248. <https://doi.org/10.1002/biuz.200610340>
- Thomas, K. R., & Capecchi, M. R. (1987). Site-directed mutagenesis by gene targeting in mouse embryo-derived stem cells. *Cell*, 51(3), 503–512. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90646-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90646-5)

- Thurnherr, D. (2015). *Biosecurity: Rechtslage und Regelungsbedarf im Bereich der biologischen Sicherung, Gutachten im Auftrag des Bundesamts für Umwelt*. Abgerufen von https://www.bafu.admin.ch/dam/bafu/fr/dokumente/biotechnologie/rechtsgutachten/biosecurity_rechtslageundregelungsbedarfimbereichderbiologischen.pdf.download.pdf/biosecurity_rechtslageundregelungsbedarfimbereichderbiologischen.pdf
- Timin, A. S., Muslimov, A. R., Lepik, K. V., Epifanovskaya, O. S., Shakirova, A. I., Mock, U., ... Sukhorukov, G. B. (2018). Efficient gene editing via non-viral delivery of CRISPR–Cas9 system using polymeric and hybrid microcarriers. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 14(1), 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.09.001>
- Torres-Ruiz, R., Rodriguez-Perales, S., Torres-Ruiz, R., & Rodriguez-Perales, S. (2015). CRISPR-Cas9: A Revolutionary Tool for Cancer Modelling. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(9), 22151–22168. <https://doi.org/10.3390/ijms160922151>
- Transkript. (2018, August 31). Novartis' Gentherapie soll 320.000 Euro kosten. Abgerufen 24. Januar 2019, von <https://transkript.de/meldungen-des-tages/detail/novartis-gentherapie-soll-320000-euro-kosten.html>
- Tröder, S. E., Ebert, L. K., Butt, L., Assenmacher, S., Schermer, B., & Zevnik, B. (2018). An optimized electroporation approach for efficient CRISPR/Cas9 genome editing in murine zygotes. *PloS one*, 13(5), e0196891.
- Tsai, S. Q., Zheng, Z., Nguyen, N. T., Liebers, M., Topkar, V. V., Thapar, V., ... Joung, J. K. (2015). GUIDE-seq enables genome-wide profiling of off-target cleavage by CRISPR–Cas nucleases. *Nature Biotechnology*, 33(2), 187–197. <https://doi.org/10.1038/nbt.3117>
- Tu, Z., Yang, W., Yan, S., Yin, A., Gao, J., Liu, X., ... Li, X.-J. (2017). Promoting Cas9 degradation reduces mosaic mutations in non-human primate embryos. *Scientific Reports*, 7(42081), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep42081>
- Tutkun, A., & Lehmann, B. (2008). Einstellungen gegenüber GVO-Lebensmitteln und GVO-Medikamenten in der Schweiz. *Jahrbuch der Österreichischen Gesellschaft für Agrarökonomie*, 18(3), 127–136.
- Tycko, J., Myer, V. E., & Hsu, P. D. (2016). Methods for Optimizing CRISPR-Cas9 Genome Editing Specificity. *Molecular Cell*, 63(3), 355–370. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.07.004>
- Ullrich, C. (2014). *Medikalisierte Hoffnung? Eine ethnographische Studie zur reproduktionsmedizinischen Praxis*. Bielefeld: transcript Verlag.
- Unckless, R. L., Clark, A. G., & Messer, P. W. (2017). Evolution of Resistance Against CRISPR/Cas9 Gene Drive. *Genetics*, 205(2), 827–841. <https://doi.org/10.1534/genetics.116.197285>
- United States Department of Agriculture USDA. (2018a). Regulated Article Letters of Inquiry. Abgerufen 30. Oktober 2018, von https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated/regulated_article_letters_of_inquiry/regulated_article_letters_of_inquiry
- United States Department of Agriculture USDA. (2018b, März 28). *Secretary Perdue Issues USDA Statement on Plant Breeding Innovation*. Abgerufen von <https://www.usda.gov/media/press-releases/2018/03/28/secretary-perdue-issues-usda-statement-plant-breeding-innovation>

- Universität Bern. (2015, November 17). UniBE Cluster for Cardiovascular Research. Abgerufen 22. Juni 2018, von http://www.cvrc.unibe.ch/research/ischemia___reperfusion/
- UniversitätsSpital Zürich. (o. J.). Forschungsgruppen: Nicolas Müller. Abgerufen 28. Juni 2018, von <http://www.infektiologie.usz.ch:80/forschung/forschungsgruppen/seiten/nicolas-mueller.aspx>
- UniversitätsSpital Zürich – Klinik für Reproduktions-Endokrinologie. (o. J.). Präimplantationsdiagnostik (PID). Abgerufen 31. August 2018, von <http://www.repro-endo.usz.ch:80/fachwissen/kinderwunsch-sterilitaet/seiten/praeimplantationsdiagnostik.aspx>
- Université de Genève – Department of Internal Medicine Specialties. (o. J.). Laboratory for Transplantation Immunology. Abgerufen 2. Mai 2018, von <https://www.unige.ch/medecine/demed/en/groupe-de-recherche/856seebach/>
- Université de Genève – Department of Surgery. (o. J.). Cell Cultures and Transplantation. Abgerufen 2. Mai 2018, von <https://www.unige.ch/medecine/chiru/en/research-groups/519buhler/>
- Urnov, F. D., Rebar, E. J., Holmes, M. C., Zhang, H. S., & Gregory, P. D. (2010). Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nature Reviews Genetics*, 11(9), 636–646. <https://doi.org/10.1038/nrg2842>
- URSUS Consulting Ltd. (2018). *Evaluation of Genetic Technologies Public Dialogue and Opinion Survey: Report to the Royal Society*. Abgerufen von <https://royalsociety.org/~media/policy/projects/gene-tech/genetic-technologies-public-dialogue-ursus-evaluation.pdf>
- U.S. Food & Drug Administration FDA. (2018). FDA Approves Application for AquaBounty Salmon Facility in Indiana. Abgerufen 29. März 2019, von <https://www.fda.gov/animalveterinary/newsevents/cvmupdates/ucm605841.htm>
- U.S. National Library of Medicine. (2019, März 6). ClinicalTrials.gov. Abgerufen 14. März 2019, von <https://clinicaltrials.gov/>
- Vallotton, M., & Weibel, E. R. (2000). Medizinisch-ethische Grundsätze zur Xenotransplantation, Stellungnahme der SAMW. *Schweizerische Ärztezeitung*, 81(31), 1717–1723.
- van de Wiel, C. C. M., Schaart, J. G., Lotz, L. A. P., & Smulders, M. J. M. (2017). New traits in crops produced by genome editing techniques based on deletions. *Plant biotechnology reports*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11816-017-0425-z>
- van der Vlugt, C., van den Akker, E., Roesink, C. H., & Westra, J. (2018). *Risk assessment method for activities involving organisms with a gene drive under contained use* (RIVM Letter Report Nr. 2018-0090). Abgerufen von <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2018-0090.html>
- van der Windt, D. J., Bottino, R., Kumar, G., Wijkstrom, M., Hara, H., Ezzelarab, M., ... Cooper, D. K. C. (2012). Clinical Islet Xenotransplantation. *Diabetes*, 61(12), 3046–3055. <https://doi.org/10.2337/db12-0033>
- Van der Windt, D. J., Marigliano, M., He, J., Votyakova, T. V., Echeverri, G. J., Ekser, B., ... Bottino, R. (2012). Early Islet Damage after Direct Exposure of Pig Islets to Blood: Has Humoral Immunity Been Underestimated? *Cell Transplantation*, 21(8), 1791–1802. <https://doi.org/10.3727/096368912X653011>

- van Erp, P. B. G., Bloomer, G., Wilkinson, R., & Wiedenheft, B. (2015). The history and market impact of CRISPR RNA-guided nucleases. *Current Opinion in Virology*, 12, 85–90. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2015.03.011>
- van Mil, A., Hopkins, H., & Kinsella, S. (2017). *Potential uses for genetic technologies: dialogue and engagement research conducted on behalf of the Royal Society: Findings Report*. Abgerufen von <https://royalsociety.org/~media/policy/projects/genetic-tech/genetic-technologies-public-dialogue-hvm-full-report.pdf>
- VanRaden, P. M., Tooker, M. E., O'Connell, J. R., Cole, J. B., & Bickhart, D. M. (2017). Selecting sequence variants to improve genomic predictions for dairy cattle. *Genetics Selection Evolution*, 49(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12711-017-0307-4>
- van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M., ... van Spronsen, F. J. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12(162), 1–56. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
- Vassena, R., Heindryckx, B., Peco, R., Pennings, G., Raya, A., Sermon, K., & Veiga, A. (2016). Genome engineering through CRISPR/Cas9 technology in the human germline and pluripotent stem cells. *Human Reproduction Update*, 22(4), 411–419. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmw005>
- Verband der Chemischen Industrie e. V. (VCI). (2018, Juli 25). «Rückwärtsgewandt und innovationsfeindlich». Abgerufen 9. März 2019, von <https://www.vci.de/presse/pressemitteilungen/rueckwaertsgewandt-und-fortschrittsfeindlich-vci-zu-eugh-urteil-genome-editing.jsp>
- Verbund Universitärer IVF Zentren. (2017). Präimplantations-Diagnostik: PID Schweiz – Verbund universitärer IVF-Zentren. Abgerufen 31. August 2018, von <https://pid-schweiz.ch/>
- Villate-Beitia, I., Zarate, J., Puras, G., & Pedraz, J. L. (2017). Gene delivery to the lungs: pulmonary gene therapy for cystic fibrosis. *Drug Dev Ind Pharm*, 43(7), 1071–1081. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1298122>
- Vogenberg, F. R., Isaacson Barash, C., & Pursel, M. (2010). Personalized medicine: part 1: evolution and development into theranostics. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 35(10), 560–576.
- Von Schomberg, R. (2013). A vision of responsible innovation. In R. Owen, J. Bessant, & M. Heintz (Hrsg.), *Responsible Innovation: Managing the Responsible Emergence of Science and Innovation in Society* (S. 51–74). West Sussex: Wiley.
- Voytas, D. F. (2013). Plant genome engineering with sequence-specific nucleases. *Annual review of plant biology*, 64, 327–350. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-042811-105552>
- Voytas, D. F., & Gao, C. (2014). Precision genome engineering and agriculture: opportunities and regulatory challenges. *PLoS biology*, 12(6), e1001877. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001877>
- Walters, L. (1991). Ethical Issues in Human Gene Therapy. *Journal of Clinical Ethics*, 2(4), 267–74.
- Walters, L., & Palmer, J. G. (1997). *The Ethics of Human Gene Therapy*. New York, Oxford: Oxford University Press.

- Waltersperger, L. (2019, Februar 24). Politiker fordern Teilverbot von Tiertests. *Neue Zürcher Zeitung*. Abgerufen von <https://nzzas.nzz.ch/schweiz/politiker-fordern-teilverbot-von-tiertests-ld.1462315?reduced=true>
- Waltz, E. (2017a). First genetically engineered salmon sold in Canada. *Nature*, 548(7666), 148. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.22116>
- Waltz, E. (2017b). When pig organs will fly. *Nature Biotechnology*, 35(12), 1133. <https://doi.org/10.1038/nbt.4027>
- Wang, C. X., & Cannon, P. M. (2016). The clinical applications of genome editing in HIV. *Blood*, 127(21), 2546–2552.
- Wang, C., Zhai, X., Zhang, X., Li, L., Wang, J., & Liu, D. (2019). Gene-edited babies: Chinese Academy of Medical Sciences' response and action. *The Lancet*, 393(10166), 25–26. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33080-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33080-0)
- Wang, D., Zhou, X., Lick, S. D., Liu, X., Qian, K., & Zwischenberger, J. B. (2007). An Ambulatory Pulmonary and Right Heart Assist Device (OxyRVAD) in an Ovine Survival Model. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 26(10), 974–979. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2007.07.019>
- Wang, F., & Qi, L. S. (2016). Applications of CRISPR Genome Engineering in Cell Biology. *Trends in Cell Biology*, 26(11), 875–888. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2016.08.004>
- Wang, G., Padmanabhan, S., Wolfarth, B., Fuku, N., Lucia, A., Ahmetov, I. I., ... Pitsiladis, Y. (2013). Genomics of Elite Sporting Performance. *Advances in Genetics*, 84, 123–149. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407703-4.00004-9>
- Wang, H. X., Li, M., Lee, C. M., Chakraborty, S., Kim, H. W., Bao, G., & Leong, K. W. (2017). CRISPR/Cas9-Based Genome Editing for Disease Modeling and Therapy: Challenges and Opportunities for Nonviral Delivery. *Chem Rev*, 117(15), 9874–9906. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00799>
- Wang, H.-X., Li, M., Lee, C. M., Chakraborty, S., Kim, H.-W., Bao, G., & Leong, K. W. (2017). CRISPR/Cas9-Based Genome Editing for Disease Modeling and Therapy: Challenges and Opportunities for Nonviral Delivery. *Chemical Reviews*, 117(15), 9874–9906. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00799>
- Wang, L., Li, F., Dang, L., Liang, C., Wang, C., He, B., ... Zhang, G. (2016). In Vivo Delivery Systems for Therapeutic Genome Editing. *Int J Mol Sci*, 17(5). <https://doi.org/10.3390/ijms17050626>
- Wang, Y., Cheng, X., Shan, Q., Zhang, Y., Liu, J., Gao, C., & Qiu, J.-L. (2014). Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew. *Nature Biotechnology*, 32(9), 947–951. <https://doi.org/10.1038/nbt.2969>
- Wang, Y., Huang, J., & Zhao, J. (2017). Gene engineering in swine for agriculture. *Journal of Integrative Agriculture*, 16(12), 2792–2804. [https://doi.org/10.1016/s2095-3119\(17\)61766-0](https://doi.org/10.1016/s2095-3119(17)61766-0)
- Wang, Y., Zhang, W. Y., Hu, S., Lan, F., Lee, A. S., Huber, B., ... Wu, J. C. (2012). Genome Editing of Human Embryonic Stem Cells and Induced Pluripotent Stem Cells With Zinc Finger Nucleases for Cellular Imaging Novelty and Significance. *Circulation Research*, 111(12), 1494–1503. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.274969>

- Wargelius, A., Leininger, S., Skaftnesmo, K. O., Kleppe, L., Andersson, E., Taranger, G. L., ... Edvardsen, R. B. (2016). Dnd knockout ablates germ cells and demonstrates germ cell independent sex differentiation in Atlantic salmon. *Scientific reports*, 6(21284), 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep21284>
- Wasmer, M., & Robiński, J. (2018). Which organisms and technologies fall under the mutagenesis exemption of the European GMO-Directive? *Journal of Consumer Protection and Food Safety*, 13, 323–327. <https://doi.org/10.1007/s00003-018-1166-9>
- Watanabe, H., Sahara, H., Nomura, S., Tanabe, T., Ekanayake-Alper, D. K., Boyd, L. K., ... Yamada, K. (2018). GalT-KO pig lungs are highly susceptible to acute vascular rejection in baboons, which may be mitigated by transgenic expression of hCD47 on porcine blood vessels. *Xenotransplantation*, 2018(e12391), 1–15. <https://doi.org/10.1111/xen.12391>
- Webborn, N., Williams, A., McNamee, M., Bouchard, C., Pitsiladis, Y., Ahmetov, I., ... Wang, G. (2015). Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: Consensus statement. *Br J Sports Med*, 49(23), 1486–1491. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095343>
- Wegrzyn, R. (2018). Safe Genes. Abgerufen 1. März 2019, von <https://www.darpa.mil/program/safe-genes>
- Weltärztebund. (2013). *Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen*. Abgerufen von http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/Deklaration_von_Helsinki_2013_DE.pdf
- Wexler, N. S., Young, A. B., Tanzi, R. E., Travers, H., Starosta-Rubinstein, S., Penney, J. B., ... Gusella, J. F. (1987). Homozygotes for Huntington's disease. *Nature*, 326, 194–197. Abgerufen von <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/62543/326194a0.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Weyerstraß, J., Stewart, K., Wesselius, A., & Zeegers, M. (2018). Nine genetic polymorphisms associated with power athlete status – A Meta-Analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 21(2), 213–220. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2017.06.012>
- Whitelaw, C. B. A., Sheets, T. P., Lillico, S. G., & Telugu, B. P. (2016). Engineering large animal models of human disease. *The Journal of Pathology*, 238(2), 247–256. <https://doi.org/10.1002/path.4648>
- Whitworth, K. M., Rowland, R. R. R., Ewen, C. L., Tribble, B. R., Kerrigan, M. A., Cino-Ozuna, A. G., ... Prather, R. S. (2016). Gene-edited pigs are protected from porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Nature Biotechnology*, 34(1), 20–22. <https://doi.org/10.1038/nbt.3434>
- Wilson, R. C., & Gilbert, L. A. (2018). The Promise and Challenge of In Vivo Delivery for Genome Therapeutics. *ACS Chem Biol*, 13(2), 376–382. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b00680>
- Windbichler, N., Menichelli, M., Papathanos, P. A., Thyme, S. B., Li, H., Ulge, U. Y., ... Crisanti, A. (2011). A synthetic homing endonuclease-based gene drive system in the human malaria mosquito. *Nature*, 473(7346), 212–215. <https://doi.org/10.1038/nature09937>
- Wirz, A., Kasperczyk, N., & Frieder, T. (2017). *Kursbuch Agrarwende 2050 – ökologisierte Landwirtschaft in Deutschland*. Abgerufen von https://www.greenpeace.de/sites/www.greenpeace.de/files/publications/20170105_studie_agrarwende2050_lf.pdf

- Wischmann, T. (2012). *Einführung Reproduktionsmedizin: Medizinische Grundlagen – Psychosomatik – Psychosoziale Aspekte*. München, Basel: Ernst Reinhardt Verlag.
- Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestags. (2017). *Zur Anwendung von Gentechnik in der Medizin: «Rote Gentechnik»* (Nr. WD 8-3000-040/17). Abgerufen von <https://www.bundestag.de/resource/blob/536704/8690b532fa7ae8054c51ca2a56422a62/wd-8-040-17-pdf-data.pdf>
- Wolf, E., Klymiuk, N., Bähr, A., Kemter, E., Kessler, B., Wolf-van Buerck, L., ... Reichart, B. (2018). Genetisch modifizierte Schweine als Zell-, Gewebe- und Organquelle. In J. Sautermeister (Hrsg.), *Tierische Organe in menschlichen Körpern: Biomedizinische, kulturwissenschaftliche, theologische und ethische Zugänge zur Xenotransplantation* (S. 65–86). Paderborn: mentis.
- Wolf, M. A. (2008). *Eugenische Vernunft: Eingriffe in die reproduktive Kultur durch die Medizin 1900–2000*. Wien, Köln, Weimar: Böhlau.
- Wolinetz, C. D., & Collins, F. S. (2019). NIH supports call for moratorium on clinical uses of germline gene editing. *Nature*, 567(7747), 175–175. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-00814-6>
- World Health Organization. (2008). *The Changsha Communiqué*. Abgerufen von <http://www.who.int/transplantation/xeno/ChangshaCommunique.pdf>
- World Health Organization. (2011). *Second WHO Global Consultation on Regulatory Requirements for Xenotransplantation Clinical Trials*. Abgerufen von http://www.who.int/transplantation/xeno/report2nd_global_consultation_xtx.pdf
- World Health Organization. (2015). *Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030*. Abgerufen von <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241564991/en/>
- World Health Organization. (2018a). Genes and human disease. Abgerufen 27. Juli 2018, von <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index2.html>
- World Health Organization. (2018b). ICD-11: International Classification of Diseases 11th Revision. Abgerufen 30. Juli 2018, von <https://icd.who.int/>
- World Health Organization. (2018c). *World malaria report 2018*. Abgerufen von <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>
- Wrba, F., Dolznig, H., & Mannhalter, C. (2011). *Genetik verstehen: Grundlagen der molekularen Biologie* (2., aktualisierte Aufl.). Wien: Facultas WUV Universitätsverlag.
- Wright, K., Dziuk, R., Mital, P., Kaur, G., & Dufour, J. M. (2016). Xenotransplanted Pig Sertoli Cells Inhibit Both the Alternative and Classical Pathways of Complement-Mediated Cell Lysis While Pig Islets Are Killed. *Cell Transplantation*, 25(11), 2027–2040. <https://doi.org/10.3727/096368916X692032>
- Wu, H., Wang, Y., Zhang, Y., Yang, M., Lv, J., Liu, J., & Zhang, Y. (2015). TALE nickase-mediated SP110 knockin endows cattle with increased resistance to tuberculosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(13), E1530–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421587112>
- Wu, J., & Izpisua Belmonte, J. C. (2015). Dynamic Pluripotent Stem Cell States and Their Applications. *Cell Stem Cell*, 17(5), 509–525. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.10.009>
- Wu, J., Platero-Luengo, A., Sakurai, M., Sugawara, A., Gil, M. A., Yamauchi, T., ... Belmonte, J. C. I. (2017). Interspecies Chimerism with Mammalian Pluripotent Stem Cells. *Cell*, 168(3), 473–486.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.036>

- Wynyard, S., Nathu, D., Garkavenko, O., Denner, J., & Elliott, R. (2014). Microbiological safety of the first clinical pig islet xenotransplantation trial in New Zealand. *Xenotransplantation*, 21(4), 309–323. <https://doi.org/10.1111/xen.12102>
- Xia, G., Goebels, J., Rutgeerts, O., Vandeputte, M., & Waer, M. (2001). Transplantation Tolerance and Autoimmunity After Xenogeneic Thymus Transplantation. *The Journal of Immunology*, 166(3), 1843–1854. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.1843>
- Xiang, Y., Oo, N. N. L., Lee, J. P., Li, Z., & Loh, X. J. (2017). Recent development of synthetic nonviral systems for sustained gene delivery. *Drug Discov Today*, 22(9), 1318–1335. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.04.001>
- Xiao-Jie, L., Hui-Ying, X., Zun-Ping, K., Jin-Lian, C., & Li-Juan, J. (2015). CRISPR-Cas9: a new and promising player in gene therapy. *Journal of Medical Genetics*, 52(5), 289–296. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2014-102968>
- Xin, J., Yang, H., Fan, N., Zhao, B., Ouyang, Z., Liu, Z., ... Lai, L. (2013). Highly Efficient Generation of GGTA1 Biallelic Knockout Inbred Mini-Pigs with TALENs. *PLOS ONE*, 8(12), e84250. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084250>
- Yamada, K., Shah, J. A., Tanabe, T., Lanaspas, M. A., & Johnson, R. J. (2017). Xenotransplantation: Where Are We with Potential Kidney Recipients? Recent Progress and Potential Future Clinical Trials. *Current Transplantation Reports*, 4(2), 101–109. <https://doi.org/10.1007/s40472-017-0149-6>
- Yamada, K., Sykes, M., & Sachs, D. H. (2017). Tolerance in Xenotransplantation. *Current opinion in organ transplantation*, 22(6), 522–528. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000466>
- Yamaguchi, T., Sato, H., Kato-Itoh, M., Goto, T., Hara, H., Sanbo, M., ... Nakauchi, H. (2017). Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature*, 542(7640), 191–196. <https://doi.org/10.1038/nature21070>
- Yamamoto, T., Iwase, H., King, T. W., Hara, H., & Cooper, D. K. C. (2018). Skin xenotransplantation: Historical review and clinical potential. *Burns*, 44(7), 1738–1749. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.02.029>
- Yan, Y., Devos, T., Yu, L., Xia, G., Rutgeerts, O., Goebels, J., ... Waer, M. (2003). Pathogenesis of autoimmunity after xenogeneic thymus transplantation. *Journal of Immunology*, 170(12), 5936–5946.
- Yang, H. K., & Yoon, K.-H. (2015). Current status of encapsulated islet transplantation. *Journal of Diabetes and its Complications*, 29(5), 737–743. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.03.017>
- Yang, H.-C., & Chen, P.-J. (2018). The potential and challenges of CRISPR-Cas in eradication of hepatitis B virus covalently closed circular DNA. *Virus Research*, 244, 304–310. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2017.06.010>
- Yang, L., Güell, M., Niu, D., George, H., Lesha, E., Grishin, D., ... Church, G. (2015). Genome-wide inactivation of porcine endogenous retroviruses (PERVs). *Science*, 350(6264), 1101–1104. <https://doi.org/10.1126/science.aad1191>
- Yang, N., MacArthur, D. G., Gulbin, J. P., Hahn, A. G., Beggs, A. H., Easteal, S., & North, K. (2003). ACTN3 Genotype is Associated with Human Elite Athletic Performance. *American Journal of Human Genetics*, 73, 627–631.

- Yang, S., Chang, R., Yang, H., Zhao, T., Hong, Y., Kong, H. E., ... Li, X.-J. (2017). CRISPR/Cas9-mediated gene editing ameliorates neurotoxicity in mouse model of Huntington's disease. *Journal of Clinical Investigation*, 127(7), 2719–2724. <https://doi.org/10.1172/JCI92087>
- Yang, Y., Wang, K., Wu, H., Jin, Q., Ruan, D., Ouyang, Z., ... Lai, L. (2016). Genetically humanized pigs exclusively expressing human insulin are generated through custom endonuclease-mediated seamless engineering. *Journal of molecular cell biology*, 8(2), 174–177. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw008>
- Yang, Y.-G., Wood, J. C., Lan, P., Wilkinson, R. A., Sykes, M., Fishman, J. A., & Patience, C. (2004). Mouse retrovirus mediates porcine endogenous retrovirus transmission into human cells in long-term human-porcine chimeric mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 114(5), 695–700. <https://doi.org/10.1172/JCI21946>
- Yao, J., Huang, J., & Zhao, J. (2016). Genome editing revolutionize the creation of genetically modified pigs for modeling human diseases. *Human Genetics*, 135(9), 1093–1105. <https://doi.org/10.1007/s00439-016-1710-6>
- Yi, L., & Li. (2016). CRISPR-Cas9 therapeutics in cancer: promising strategies and present challenges. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer*, 1866(2), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.09.002>
- Yiu, E. M., & Kornberg, A. J. (2015). Duchenne muscular dystrophy: Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 51(8), 759–764. <https://doi.org/10.1111/jpc.12868>
- Yu, J., Vodyanik, M. A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J. L., Tian, S., ... Thomson, J. A. (2007). Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells. *Science*, 318(5858), 1917–1920. <https://doi.org/10.1126/science.1151526>
- Yu, S., Luo, J., Song, Z., Ding, F., Dai, Y., & Li, N. (2011). Highly efficient modification of beta-lactoglobulin (BLG) gene via zinc-finger nucleases in cattle. *Cell research*, 21(11), 1638–1640. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.153>
- Zafra, M. P., Schatoff, E. M., Katti, A., Foronda, M., Breinig, M., Schweitzer, A. Y., ... Dow, L. E. (2018). Optimized base editors enable efficient editing in cells, organoids and mice. *Nature Biotechnology*, 36(9), 888–893. <https://doi.org/10.1038/nbt.4194>
- Zaidi, S. S.-E.-A., & Mansoor, S. (2017). Viral Vectors for Plant Genome Engineering. *Frontiers in plant science*, 8, 539. <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.00539>
- Zech, H. (2016). Haftungsregeln als Instrument zur Steuerung von «emerging risks». In S. Fuhrer (Hrsg.), *Jahrbuch SGHVR 2016* (S. 17 ff.). Zürich: Schulthess.
- Zeng, Y., Li, J., Li, G., Huang, S., Yu, W., Zhang, Y., ... Huang, X. (2018). Correction of the Marfan Syndrome pathogenic FBN1 mutation by base editing in human cells and heterozygous embryos. *Molecular Therapy*, 36(11), 2631–2637. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.08.007>
- Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit ZKBS. (2016). *Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung von gentechnischen Arbeiten zur Herstellung und Verwendung von höheren Organismen mit rekombinanten Gene-Drive-Systemen*. Abgerufen von https://www.zkbs-online.de/ZKBS/DE/04_Allgemeine_Stellungnahmen/01_Allgemeine_Themen/allgemein_node.html

- Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung. (2001). *Transplantationsmedizin: 24. – 27. November 2000 in Bern. Bericht des Bürgerpanels*. Abgerufen von [https://www.ta-swiss.ch/?redirect=getfile.php&cmd\[getfile\]\[uid\]=3060](https://www.ta-swiss.ch/?redirect=getfile.php&cmd[getfile][uid]=3060)
- Zetsche, B., Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Slaymaker, I. M., Makarova, K. S., Essletzbichler, P., ... Zhang, F. (2015). Cpf1 Is a Single RNA-Guided Endonuclease of a Class 2 CRISPR-Cas System. *Cell*, 163(3), 759–771. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.038>
- Zhang, D., & Lie, R. K. (2018). Ethical issues in human germline gene editing: a perspective from China. *Monash Bioethics Review*, 36, 23–35. <https://doi.org/10.1007/s40592-018-0091-0>
- Zhang, F., Cong, L., Lodato, S., Kosuri, S., Church, G. M., & Arlotta, P. (2011). Efficient construction of sequence-specific TAL effectors for modulating mammalian transcription. *Nature Biotechnology*, 29(2), 149–153. <https://doi.org/10.1038/nbt.1775>
- Zhang, H., Zhang, J., Wei, P., Zhang, B., Gou, F., Feng, Z., ... Zhu, J.-K. (2014). The CRISPR/Cas9 system produces specific and homozygous targeted gene editing in rice in one generation. *Plant Biotechnology Journal*, 12(6), 797–807. <https://doi.org/10.1111/pbi.12200>
- Zhang, J., Liu, H., Luo, S., Lu, Z., Chávez-Badiola, A., Liu, Z., ... Huang, T. (2017). Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease. *Reproductive BioMedicine Online*, 34(4), 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.013>
- Zhang, L., Wang, P., Feng, Q., Wang, N., Chen, Z., Huang, Y., ... Jiang, X. (2017). Lipid nanoparticle-mediated efficient delivery of CRISPR/Cas9 for tumor therapy. *NPG Asia Materials*, 9(e441), 1–8. <https://doi.org/10.1038/am.2017.185>
- Zhang, W., Wang, G., Wang, Y., Jin, Y., Zhao, L., Xiong, Q., ... Dai, Y. (2017). Generation of complement protein C3 deficient pigs by CRISPR/Cas9-mediated gene targeting. *Scientific Reports*, 7(5009), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05400-2>
- Zhang, X.-H., Tee, L. Y., Wang, X.-G., Huang, Q.-S., & Yang, S.-H. (2015a). Off-target Effects in CRISPR/Cas9-mediated Genome Engineering. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, 4, e264. <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.37>
- Zhang, X.-H., Tee, L. Y., Wang, X.-G., Huang, Q.-S., & Yang, S.-H. (2015b). Off-target Effects in CRISPR/Cas9-mediated Genome Engineering. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 4, e264. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/mtna.2015.37>
- Zhang, Y., Long, C., Li, H., McAnally, J. R., Baskin, K. K., Shelton, J. M., ... Olson, E. N. (2017). CRISPR-Cpf1 correction of muscular dystrophy mutations in human cardiomyocytes and mice. *Science Advances*, 3(4), e1602814. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1602814>
- Zhang, Y., Zhang, F., Li, X., Baller, J. A., Qi, Y., Starker, C. G., ... Voytas, D. F. (2013). Transcription activator-like effector nucleases enable efficient plant genome engineering. *Plant physiology*, 161(1), 20–27. <https://doi.org/10.1104/pp.112.205179>
- Zhang, Z., Zhang, Y., Gao, F., Han, S., Cheah, K. S., Tse, H.-F., & Lian, Q. (2017). CRISPR/Cas9 Genome-Editing System in Human Stem Cells: Current Status and Future Prospects. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, 9, 230–241. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.09.009>
- Zhao, C., Zheng, X., Qu, W., Li, G., Li, X., Miao, Y.-L., ... Zhao, S. (2017). CRISPR-offinder: a CRISPR guide RNA design and off-target searching tool for user-defined protospacer

- adjacent motif. *International Journal of Biological Sciences*, 13(12), 1470–1478. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21312>
- Zheng, Q., Lin, J., Huang, J., Zhang, H., Zhang, R., Zhang, X., ... Zhao, J. (2017). Reconstitution of UCP1 using CRISPR/Cas9 in the white adipose tissue of pigs decreases fat deposition and improves thermogenic capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(45), E9474–E9482. <https://doi.org/10.1073/pnas.1707853114>
- Zhou, Q., Wang, M., Yuan, Y., Wang, X., Fu, R., Wan, H., ... Zhou, Q. (2016). Complete Meiosis from Embryonic Stem Cell-Derived Germ Cells In Vitro. *Cell Stem Cell*, 18(3), 330–340. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.01.017>
- Zhou, Y., Zhu, S., Cai, C., Yuan, P., Li, C., Huang, Y., & Wei, W. (2014). High-throughput screening of a CRISPR/Cas9 library for functional genomics in human cells. *Nature*, 509(7501), 487–491. <https://doi.org/10.1038/nature13166>
- Zhu, B., & Ge, W. (2018). Genome editing in fishes and their applications. *General and comparative endocrinology*, 257, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.09.011>
- Zhu, P., Wu, F., Mosenson, J., Zhang, H., He, T.-C., & Wu, W.-S. (2017). CRISPR/Cas9-Mediated Genome Editing Corrects Dystrophin Mutation in Skeletal Muscle Stem Cells in a Mouse Model of Muscle Dystrophy. *Molecular Therapy – Nucleic Acids*, 7, 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.02.007>
- Zischewski, J., Fischer, R., & Bortesi, L. (2017). Detection of on-target and off-target mutations generated by CRISPR/Cas9 and other sequence-specific nucleases. *Biotechnology Advances*, 35(1), 95–104. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.12.003>
- Zukunftsstiftung Landwirtschaft. (o. J.). GMO-free Regions. Abgerufen 13. März 2019, von <https://www.gmo-free-regions.org/>
- Zuo, E., Huo, X., Yao, X., Hu, X., Sun, Y., Yin, J., ... Yang, H. (2017). CRISPR/Cas9-mediated targeted chromosome elimination. *Genome Biology*, 18(1), 224. <https://doi.org/10.1186/s13059-017-1354-4>
- Zwischenberger, J. B., Anderson, C. M., Cook, K. E., Lick, S. D., Mockros, L. F., & Bartlett, R. H. (2001). Development of an implantable artificial lung: challenges and progress. *ASAIO journal*, 47(4), 316–320.

Rechtsquellen: Gesetze, Richtlinien und Verordnungen

- Ausführungsordnung zum Europäischen Patentübereinkommen (AO EPÜ 2000); angenommen vom Verwaltungsrat am 7. Dezember 2006 (für die Schweiz in Kraft am 13. Dezember 2007, Stand am 1. Januar 2019), SR 0.232.142.21.
- Biodiversitätskonvention (1992). Übereinkommen über die Biologische Vielfalt vom 5. Juni 1992 (für die Schweiz in Kraft am 19. Februar 1995, Stand am 4. Januar 2017), SR 0.451.43.
- Biomedizinkonvention (1997). Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin vom 4. April 1997 (Übereinkommen über Menschenrecht und Biomedizin, für die Schweiz in Kraft am 1. November 2008, Stand am 8. August 2012), SR 0.810.2. englische Sprachfas-

- sung: Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine, Oviedo, 4.IV.1997. Online abrufbar unter: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/rms/090000168007cf98> [01.03.2019].
- Bio-Verordnung (1997). Verordnung über die biologische Landwirtschaft und die Kennzeichnung biologisch produzierter Erzeugnisse und Lebensmittel vom 22. September 1997 (Stand am 1. Januar 2018), SR 910.18.
- Biowaffenübereinkommen (1972). Übereinkommen über das Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung bakteriologischer (biologischer) Waffen und Toxinwaffen sowie über die Vernichtung solcher Waffen vom 10. April 1972 (für die Schweiz in Kraft am 4. Mai 1976, Stand am 2. Juni 2017), SR 0.515.07.
- Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) vom 8. Oktober 2004 (Stand am 1. Januar 2014), SR 810.12.
- Bundesverfassung (1874). Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (aBV) vom 29. Mai 1874 (Stand am 20. April 1999), SR 101.
- Bundesverfassung (1999). Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft (BV) vom 18. April 1999 (Stand am 23. September 2018), SR 101.
- Cartagena-Protokoll (2000). Protokoll von Cartagena über die biologische Sicherheit zum Übereinkommen über die biologische Vielfalt vom 29. Januar 2000 (ratifiziert am 26. März 2003, für die Schweiz in Kraft am 11. September 2003, Stand am 1. Mai 2018), SR 0.451.431.
- Cartagena-Verordnung (2004). Verordnung über den grenzüberschreitenden Verkehr mit gentechnisch veränderten Organismen vom 3. November 2004 (Stand am 1. Juni 2012), SR 814.921.21.
- Charta der Grundrechte der Europäischen Union (2012). Amtsblatt der Europäischen Union vom 26.10.2012.
- Chemiewaffenübereinkommen (1993). Übereinkommen über das Verbot der Entwicklung, Herstellung, Lagerung und des Einsatzes chemischer Waffen und über die Vernichtung solcher Waffen (Chemiewaffenübereinkommen, CWÜ) vom 13. Januar 1993 (für die Schweiz in Kraft am 29. April 1997, Stand am 14. Juni 2016), SR 0.515.08.
- Einschliessungsverordnung (1999). Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen vom 25. August 1999 (Stand am 1. Juni 2015), SR 814.912.
- EU-Freisetzungsrichtlinie (2001). Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates, ABl. EG Nr. L 106/1, 17.04.2001
- EU-Produktsicherheitsrichtlinie (2001). Richtlinie 2001/95/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 3. Dezember 2001 über die allgemeine Produktsicherheit, ABl. EG Nr. L 11/4, 15.01.2002.
- EU-Richtlinie 2002/53/EG des Rates vom 13. Juni 2002 über einen gemeinsamen Sortenkatalog für landwirtschaftliche Pflanzenarten, ABl. Nr. L 193/1, 20.07.2002.
- Europäisches Patentübereinkommen (2000), revidiert in München am 29. November 2000 (EPÜ 2000, für die Schweiz in Kraft am 13. Dezember 2007, Stand am 3. Mai 2013), SR 0.232.142.2.

- EU-Verordnung (2011). Verordnung (EU) Nr. 619/2011 der Kommission vom 24. Juni 2011 zur Festlegung der Probenahme- und Analyseverfahren für die amtliche Untersuchung von Futtermitteln im Hinblick auf genetisch veränderte Ausgangserzeugnisse, für die ein Zulassungsverfahren anhängig ist oder deren Zulassung abläuft. L 166, 9–15.
- EU-Verordnung (2015). Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. November 2015 über neuartige über neuartige Lebensmittel, zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 1169/ 2011 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 258/ 97 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 1852/ 2001 der Kommission. ABl. EU Nr. L 327/1, 11.12.2015.
- Fortpflanzungsmedizingesetz (1998). Bundesgesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung vom 18. Dezember 1998 (Stand am 1. September 2017), SR 810.11.
- Freisetzungsverordnung (2008). Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt vom 10. September 2008 (Stand am 1. Februar 2016), SR 814.911.
- Futtermittel-Verordnung (2011). Verordnung über die Produktion und das Inverkehrbringen von Futtermitteln vom 26. Oktober 2011 (Stand am 1. Mai 2017), SR 916.307.
- Gentechnikgesetz (2003). Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich vom 21. März 2003 (Stand vom 1. Januar 2018), SR 814.91.
- Heilmittelgesetz (2000). Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2000 (Stand am 1. Januar 2018), SR 812.21.
- Humanforschungsgesetz (2011). Bundesgesetz über die Forschung am Menschen vom 30. September 2011 (Stand am 1. Januar 2014), SR 810.30.
- Nagoya-Protokoll (2010). Protokoll von Nagoya über den Zugang zu genetischen Ressourcen und die ausgewogene und gerechte Aufteilung der sich aus ihrer Nutzung ergebenden Vorteile zum Übereinkommen über die biologische Vielfalt vom 29. Oktober 2010 (für die Schweiz in Kraft am 12. Oktober 2014, Stand am 6. November 2018), SR 0.451.432.
- Nagoya-Verordnung (2015). Verordnung über den Zugang zu genetischen Ressourcen und die ausgewogene und gerechte Aufteilung der sich aus ihrer Nutzung ergebenden Vorteile (NagV) vom 11. Dezember 2015 (Stand am 1. Januar 2017), SR 451.61.
- Obligationenrecht (1911). Bundesgesetz betreffend die Ergänzung des Schweizerischen Zivilgesetzbuches (Fünfter Teil: Obligationenrecht) vom 30. März 1911, SR 220.
- Patentgesetz (1954). Bundesgesetz über die Erfindungspatente vom 25. Juni 1954 (Stand am 1. Januar 2019), SR 232.14.
- Produkthaftungsgesetz (1993). Bundesgesetz über die Produkthaftung vom 18. Juni 1993 (Stand am 1. Juli 2010), SR 221.112.944.
- Produktesicherheitsgesetz (2009). Bundesgesetz über die Produktesicherheit (PrSG) vom 12. Juni 2009 (Stand am 1. Juli 2010), SR 930.11.
- Sortenschutzgesetz (1975). Bundesgesetz über den Schutz von Pflanzenzüchtungen vom 20. März 1975 (Stand am 1. Januar 2011), SR 232.16.
- Sortenverordnung (2013). Verordnung des BLW über Sortenkataloge und Sortenlisten landwirtschaftlich genutzter Pflanzenarten vom 12. Juni 2013 (Stand am 1. Oktober 2018), SR 916.151.6.

- Stammzellenforschungsgesetz (2003). Bundesgesetz über die Forschung an embryonalen Stammzellen vom 19. Dezember 2003 (Stand am 1. Januar 2014), SR 810.31.
- Tierschutzgesetz (2005). Tierschutzgesetz (TSchG) vom 16. Dezember 2005 (Stand am 1. Mai 2017), SR 455.
- Tierschutzverordnung (2008). Tierschutzverordnung (TSchV) vom 23. April 2008 (Stand am 27. November 2018), SR 455.1.
- Tierversuchsverordnung (2010). Verordnung des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) über die Haltung von Versuchstieren und die Erzeugung genetische veränderter Tiere sowie über die Verfahren bei Tierversuchen vom 12. April 2010 (Stand am 1. Mai 2010), SR 455.163.
- Transplantationsgesetz (2004). Bundesgesetz über die Transplantation von Organen, Geweben und Zellen vom 8. Oktober 2004 (Stand am 15. November 2017), SR 810.21.
- Umweltschutzgesetz (1983). Gesetz über den Umweltschutz vom 7. Oktober 1983 (Stand am 1. Januar 2018), SR 814.01.
- Vermehrungsmaterial-Verordnung (1998). Verordnung über die Produktion und das Inverkehrbringen von pflanzlichen Vermehrungsmaterial vom 7. Dezember 1998 (Stand am 1. Februar 2016), SR 916.151.
- Xenotransplantationsverordnung (2007). Verordnung über die Transplantation von tierischen Organen, Geweben und Zellen vom 16. März 2007 (Stand am 1. Januar 2014), SR 810.213.
- Zusatzprotokoll von Nagoya/Kuala Lumpur (2010) über Haftung und Wiedergutmachung zum Protokoll von Cartagena über die biologische Sicherheit vom 15. Oktober 2010 (für die Schweiz in Kraft am 5. März 2018), SR 0.451.431.1.
- Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrecht und Biomedizin betreffend biomedizinische Forschung vom 25. Januar 2005, SEV-Nr. 195.
- Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin bezüglich der Transplantation von menschlichen Organen und Gewebe vom 1. Mai 2006, SEV-Nr. 186.
- Zusatzprotokoll zum Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin über das Verbot des Klonens von menschlichen Lebewesen vom 12. Januar 1998, SEV-Nr. 168.
- Zusatzprotokoll zur Konvention über Menschenrechte und Biomedizin betreffend der Gentests zu gesundheitlichen Zwecken vom 27. November 2008, SEV-Nr. 203.

Interviews mit Expertinnen und Experten

- Anonym (7. Juni 2018). Forschungsinstitut für Biologischen Landbau (FiBL). Telefoninterview durchgeführt von Caroline Hammer.
- Anonym (15. Juni 2018). Schweizer Nahrungsmittelindustrie. Telefoninterview durchgeführt von Caroline Hammer.
- Bienenzüchter (anonym) (6. Juni 2018). Bienenzucht. Telefoninterview durchgeführt von Caroline Hammer.

- Dr. Denner, Joachim (3. Mai 2018). Klinikum der Universität München, Robert-Koch-Institut, Department HIV and other retroviruses. Telefoninterview durchgeführt von Erich Griessler.
- Dr. Immer, Franz (8. Mai 2018). Swisstransplant. Telefoninterview durchgeführt von Alexander Lang.
- Fischzüchter (anonym) (30. Mai 2018). Fischzucht. Telefoninterview durchgeführt von Caroline Hammer.
- Lebensmittel (anonym) (26. Juni 2018). Agroscope. Telefoninterview durchgeführt von Caroline Hammer.
- Pflanzenzucht (anonym) (13. Juni 2018). Agroscope. Telefoninterview durchgeführt von Caroline Hammer.
- Pflanzenzucht (anonym) (26. Juni 2018). Schweizer Pflanzenzuchtbetrieb. Telefoninterview durchgeführt von Caroline Hammer.
- Prof. Dr. Johnson, Rory (24. August 2018). Universität Bern, Department for BioMedical Research (DBMR). Zugleich Gold Lab. Telefoninterview durchgeführt von Alexander Lang.
- Prof. Dr. med. Rauch, Anita (2. Oktober 2018). Universität Zürich, Institut für Medizinische Genetik. Interview durchgeführt von Alexander Lang.
- Prof. Dr. Seebach, Jörg (14. Mai 2018). Hôpitaux Universitaires Genève, Laboratoire de transplantation et immunologie, Groupe Seebach. Telefoninterview durchgeführt von Alexander Lang.
- Prof. em. Dr. sc. nat. Rusconi, Sandro (13. November 2018). Ehemals Universität Freiburg, Abteilung für Biochemie, Department für Medizin. Telefoninterview durchgeführt von Helmut Hönigsmayer.
- Tierzucht (28. Juni 2018). Agroscope. Telefoninterview durchgeführt von Caroline Hammer.
- Wissenschaftler/In (anonym) (14. November 2018). Selbstständig. Telefoninterview durchgeführt von Caroline Hammer.

Veranstaltungsteilnahmen des Projektteams

- 9th European Conference of GMO-Free regions. GM-free Europe. 6.–7, September 2018, Berlin.
- CRISPR Brown Bag Lunch «Scientific and social implications of the CRISPR technology». Department of Science and Technology Studies, Universität Wien. 11. Juni 2018, Wien.
- Diskussionsveranstaltung zu den neuen Züchtungstechniken, 4. September 2018, Wien.
- Fachgespräch im Deutschen Bundestag «Monitoring-Projekt «Genome Editing am Menschen»». Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag. 19. April 2018, Berlin.
- International Conference «Genome Editing under Gene Technology Law: Legal Aspects and Latests Developments». Universität Bonn. 6. November 2018, Berlin.

- International Conference «Self-Propagation of Artificial Genetic Elements: Gene Drives, Risks & Tipping Points». Prospective assessment of potential hazards and exposure. GeneTip. 19.–20. Juni, 2018, Bremen.
- International Workshop «Assessing the Security Implications of Genome Editing Technology». InterAcademy Partnership, US National Academies of Science, Engineering, and Medicine, European Academies Science Advisory Council, German National Academy of Sciences Leopoldina. 11.–13. Oktober 2017, Hannover.
- Special event on the risk assessment of new plant breeding techniques. Austrian Federal Ministry of Health and Women's Affairs, Austrian Agency for Health & Food Safety. 17. Oktober 2017, Wien.
- Symposium «Gene editing in animals; applications and implications». Cogem. 19.–20. Oktober 2017, Rotterdam.
- Workshop «Genome Editing für die Landwirtschaft in Deutschland und Europa Perspektiven für Anwendung und Regulierung nach dem EuGH-Urteil». ELSA-GEA. 8.–9. November 2018, Berlin.

Glossar und Abkürzungen

Fachbegriffe

Agro-Infiltration	Pflanzengewebe (meist Blätter) werden in eine Suspension mit <i>Agrobacterium</i> und dem gewünschten, einzubringenden Gen gebracht, um das gewünschte Gen in der Pflanze zu exprimieren.
Aids	Acquired Immune Deficiency Syndrome (erworbenes Immunschwächesyndrom)
Allotransplantation	Transplantation von Zellen, Geweben oder Organen von Mensch zu Mensch oder generell Lebewesen derselben Art
CAR-T-Zelltherapie	Chimeric Antigen Receptor-T-Zelltherapie
Cas und Cas9	CRISPR-assoziiertes Protein. → <i>Endonuklease</i> , die in Verbindung mit CRISPR genutzt wird, um → <i>DNA</i> an einer gewünschten Stelle zu schneiden (→ <i>Doppelstrangbruch</i>). Häufig wird in Verbindung mit CRISPRS das Cas9-Protein verwendet (CRISPR/Cas9).
Chromosom	Im Mikroskop fallweise sichtbare zelluläre Struktur, die in der DNA in dicht gepackter Form enthalten ist. Die genetische Information von Organismen ist meist in einer arttypischen Anzahl von Chromosomen organisiert.
Chromosomensatz	Alle Chromosomen eines Organismus, die nur einmal vorkommen
Cisgenesis	Gene derselben Spezies oder kreuzungsfähiger Arten werden in einen Organismus eingebracht.
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
Deletion	Entfernen einiger weniger Nukleotide bis hin zu ganzen Genen oder Genbereichen
Diploid	Doppelter Chromosomensatz. Jedes Gen ist dadurch in doppelter Ausführung vorhanden.

DNA oder DNS	Deoxyribonucleic acid (DNA) oder deutsch Desoxyribonukleinsäure (DNS) ist bei allen Lebewesen und manchen Viren Trägersubstanz der Erbinformation. DNA-Moleküle bestehen aus zwei Strängen, die spiralförmig angeordnet eine Doppelhelix bilden. Diese sind wiederum aus → <i>Nukleotiden</i> zusammengesetzt. Die Erbinformation ist in der jeweiligen Abfolge der vier verschiedenen Basen der Nukleotiden gespeichert und wird durch die Prozesse von Transkription und Translation zur Herstellung von Proteinen verwendet.
DNA-Sequenzierung	Ablesen der → <i>Nukleotid</i> - beziehungsweise Basenabfolge der DNA mittels unterschiedlicher Verfahren
Doppelstrangbruch	Bruch des Zucker-Phosphat-Rückgrats beider DNA-Stränge, ohne dass die Bindung zwischen den Basen getrennt wird
ES-Zellen	Embryonale Stammzellen besitzen die Fähigkeit, sich in verschiedene Arten von Zellen auszudifferenzieren (→ <i>pluripotente Stammzellen</i>).
<i>ex vivo</i>	Untersuchung von Zellen, Geweben oder Organen, die einem Organismus entnommen wurden, unter Laborbedingungen (→ <i>in vitro</i>)
Expression	Vorgang, bei dem DNA abgelesen und in ein Protein übersetzt wird
Fok1	→ <i>Endonuklease</i> , die als Teil von → <i>ZFN</i> und → <i>TALE</i> genutzt wird, um DNA an einer gewünschten Stelle zu schneiden (→ <i>Doppelstrangbruch</i>)
Gen	Als Gen wird eine bestimmte Sequenz von Nukleotiden bezeichnet. Die Anordnung der Nukleotiden bildet einen Code, der Informationen beinhaltet. Auf Basis dieser gespeicherten Information werden in der Zelle Proteine hergestellt.
Gene Drive	Mechanismus zur raschen Verbreitung einer genetisch-bedingten Eigenschaft über die natürliche Verteilung hinaus
Gene Targeting	Molekularbiologische Methode zum Austausch und zur Veränderung bestimmter Gene mittels homologer Rekombination
Gen-Knock-out	Vollständiges Ausschalten eines Gens

Genom	Als Genom wird die Gesamtheit der Erbanlagen und der darin gespeicherten Information eines Organismus bezeichnet.
Genome Editing	Zielgerichtete Veränderung der Basenabfolge in der → <i>DNA</i> durch Hervorrufung eines ortsspezifischen Doppelstrangbruchs und Ausnutzung der zelleigenen Reparaturverfahren (→ <i>NHEJ</i> oder → <i>HDR</i>)
Genome Editing-Verfahren	Molekularbiologische Methoden, mit denen → <i>Genome Editing</i> durchgeführt werden kann. → <i>ZFN</i> , → <i>TALEN</i> und → <i>CRISPR/Cas</i> zählen zu derartigen Verfahren.
Genotyp	Die erblichen Eigenschaften eines Organismus
Grafting	Veredelung. Ein Sprössling wird auf einen Wurzelstock gebunden. Wurde der Wurzelstock genetisch verändert, der Sprössling aber nicht, sind diese Veränderungen in Blättern oder Früchten nicht sichtbar.
GTKO	→ <i>Knock-out</i> des Gens $\alpha 1,3\text{GT}$ beziehungsweise <i>GGTA1</i> , welches für die Produktion des $\text{Gal}\alpha(1,3)\text{-Gal}$ -Epitops verantwortlich ist (im Rahmen von Xenotransplantation: Herstellung von GTKO-Schweinen).
GVO	Gentechnisch veränderte Organismen
GVP	Gentechnisch veränderte Pflanzen
HDR	Homology-directed repair (deutsch: homologe Rekombinationsreparatur). Zelleigener Reparaturmechanismus bei einem → <i>Doppelstrangbruch</i> . Dabei werden anhand einer Sequenzvorlage Brüche in der → <i>DNA</i> genau wiederhergestellt.
Heterozygot	Die vererbten Allele beider (bzw. aller wenn mehr als zwei) Chromosomensätze desselben Gens unterscheiden sich (auch als «mischerbig» beschrieben).
Hexaploid	Sechsfacher Chromosomensatz
HIV	Humanes Immundefizienzvirus. Ein Retro- bzw. Lentivirus, welches im Menschen Aids hervorruft

Homologe Rekombination	Molekularbiologischer Prozess, bei dem Abschnitte homologer DNA miteinander vertauscht werden können. Dieser Vorgang tritt natürlich während der Meiose auf und fördert genetische Diversität innerhalb von Populationen.
Homozygot	Die vererbten Allele beider (bzw. aller wenn mehr als zwei) Chromosomensätze desselben Gens sind ident (auch als «reinerbig» beschrieben).
Human Enhancement	Ansätze und Techniken zur Verbesserung oder Erweiterung der menschlichen Leistungsfähigkeit
<i>in vitro</i>	Lateinisch für «im Glas» (in der Petrischale): Untersuchung oder Veränderung (etwa mittels Genome Editing) von Organismen oder Zellen unter Laborbedingungen
<i>in vivo</i>	Vorgänge, die im lebendigen Organismus selbst stattfinden (z. B. Genome Editierung in lebenden Versuchstieren oder im Menschen)
Insertion	Einfügen einiger weniger Nukleotide, ganzer Gene oder Genbereiche innerhalb eines DNA-Abschnitts
Intragenesis	Einbringung eines DNA-Abschnitts, dessen genetischen Elemente derselben Art oder einer kreuzungsfähigen Spezies entstammen, deren Anordnung jedoch synthetisch verändert wurde
iPS-Zellen	Induzierte pluripotente Stammzellen können im Labor aus → <i>somatischen Zellen</i> hergestellt werden und besitzen ähnliche Eigenschaften wie → <i>ES-Zellen</i> . Sie können sich zu unterschiedlichen Arten von Zellen ausdifferenzieren (→ <i>pluripotente Stammzellen</i>).
IPTS	Institute for Prospective Technological Studies
IVF	In-vitro-Fertilisation. Künstliche Befruchtung der Eizelle ausserhalb des Körpers im Labor
Keimbahn	Zelllinie/Zellabfolge, welche die genetische Information enthält, welche vererbt wird (→ <i>Keimzellen</i>)

Keimbahneingriff	Gentechnische Veränderung der DNA der Keimbahn zur Verhinderung genetisch bedingter Erkrankungen (Keimbahntherapie) oder zur genetischen Optimierung (→ <i>Human Enhancement</i>). Keimbahneingriffe können an den → <i>Keimzellen</i> , der befruchteten Eizelle oder den spermatogonialen Stammzellen (Vorläuferzellen von Spermien) vorgenommen werden.
Keimzellen	Eizellen und Spermien. Sie enthalten das Erbgut, welches an die Nachkommen vererbt wird.
KMU	Kleine und mittlere Unternehmen. Die Definition erfolgt meist über die Anzahl der Beschäftigten; in der Schweiz und EU Unternehmen mit einem bis 249 Angestellten.
Knock-in	Einfügen mehrerer Nukleotide bis hin zu einem gesamten Gen in einen DNA-Abschnitt im Genom des Zielorganismus
Knock-out	Verlust einer Genfunktion durch Einfügen von einem oder mehreren Nukleotiden
Koexistenz	Massnahmen zur Etablierung und Aufrechterhaltung einer Trennung von GV- und Nicht-GV-Pflanzen im landwirtschaftlichem Anbau, Transport und Verarbeitung
Marker assisted breeding (MAB)	Genetische Marker, die für eine bestimmte Eigenschaft stehen, werden bei der Zucht als Hilfsmittel herangezogen.
Medea Drive	Gene Drive, der zu einer Populationsreduktion führt
Meiose	Zellteilung, die zu Keimbahnzellen führt und die Chromosomen auf einen Satz reduziert. Sie ermöglicht sexuelle Reproduktion.
Mendelsche Vererbung	Nachkommen erhalten von jedem Elternteil einen Chromosomensatz. Die Gene der Eltern haben jeweils eine 50-prozentige Chance, dem Nachkommen vererbt zu werden.
mRNA	Messenger RNA (deutsch: Boten-RNS)
Mutagenese	Verfahren zur Herstellung von Mutationen über die natürliche Mutationsrate hinaus; dabei gibt es chemische, physikalische und biologische Mutagenese-Verfahren.

Mutation	Spontan auftretende genetische Veränderung der DNA, die auch durch Bestrahlung, Chemikalien und molekulargenetische Techniken hervorgerufen werden können.
NGO	Non-governmental organization: Nichtregierungsorganisation
NHEJ	Non-homologous end joining (deutsch: nicht homologe Verbindung von DNA-Enden)
NPBT	New Plant Breeding Techniques (auch → NPZV)
NPZV	Neue Pflanzenzüchtungsverfahren (auch → NPBT)
Nuklease	Enzymgruppe, die Nukleinsäure abbaut. Zentrales Element von → <i>Genome Editing-Verfahren</i>
Nukleotid	Elemente der Nukleinsäure. Ein Nukleotid besteht aus einem Zuckerbestandteil (bei → <i>DNA</i> : Desoxyribose, bei <i>RNA</i> : Ribose), einem Phosphatrest und einer Base. In DNA kommen vier Basen vor: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin, wobei jeweils A und T sowie G und C miteinander eine Bindung eingehen können.
o. J.	Ohne Jahr: Angabe in Kurzzitaten im Text, bei denen die Quellenangabe über keine Jahresangabe verfügt
ODM	Oligodirected Mutagenesis. Mittels eines kurzen Nukleotidstrangs (Oligonukleotidstrang) werden gezielte Veränderungen an einer bestimmten DNA-Stelle induziert.
Off-Target-Effekte	Unerwünschte Veränderung von Nukleotiden oder Abschnitten der DNA mittels Genome Editing abseits der Zielregion des Genome Editing-Systems
On-Target-Effekte	Unerwünschte Veränderung von Nukleotiden oder Abschnitten der DNA mittels Genome Editing am intendierten Ort der Veränderung. On-Target-Effekte können auftreten, wenn die Korrekturmechanismen (HDR oder NHEJ), die zu einer Veränderung führen, anders auftreten oder ablaufen als intendiert.
Override Drives	Strategie zur Kontrolle von Gene Drives. Ein Override Drive hat das Ziel, einen bereits bestehenden Gene Drive zu überschreiben bzw. auszuschalten. Auch bekannt unter Reversal Drive

PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion). Verfahren zur Vervielfältigung von DNA im Labor
Phänotyp	Das Erscheinungsbild und die erkennbaren Merkmale eines Organismus
PID	Präimplantationsdiagnostik. Untersuchung des Embryos nach künstlicher Befruchtung (→ IVF) und vor dessen Einbringung in die Gebärmutter mittels genetischer Diagnostik
pluripotente Stammzellen	Körperzellen, die sich in unterschiedliche Zellen beziehungsweise Gewebe ausdifferenzieren können. → <i>ES-Zellen</i> und → <i>iPS-Zellen</i> sind pluripotente Stammzellen.
RdDM	RNA dependent DNA methylation. Methode, die zu keiner Nukleotidveränderung führt, aber zu einer Veränderung in der Expression
Reversal	→ Override Drive
Reverse breeding	Umkehrung der üblichen Zuchtzeihenfolge, meist zur Herstellung homozygoter Elternlinien
RNA	Ribonucleic acid (deutsch: Ribonukleinsäure oder RNS)
SDN	Site-Directed-Nuklease. Eine Nuklease, die eine definierte DNA erkennt und schneidet
SDN-1	Eine ungezielte Veränderung von einem Nukleotid oder einiger weniger Nukleotide innerhalb einer vorher definierten DNA-Sequenz. Die ungezielte Veränderung resultiert aus dem NHEJ-Reparaturmechanismus.
SDN-2	Eine gezielte Veränderung von einem Nukleotid oder mehrerer Nukleotide innerhalb einer vorher definierten DNA-Sequenz. Die gezielte Veränderung resultiert aus dem Ablauf des HDR-Reparaturmechanismus.
SDN-3	Ein gezielter Austausch grösserer Genabschnitte. Das Einfügen eines gesamten Genes fällt also unter SDN-3 Anwendung.
somatische Gentherapie	Therapeutischer Eingriff in die → DNA von → <i>somatischen Zellen</i> zur Behandlung von Krankheiten. Veränderungen der DNA, die im Rahmen der somatischen Gentherapie hervorgebracht wurden, sind nicht weiter vererbbar.

somatische Zellen	Körperzellen bei Tieren und Menschen
Synthetic Genomics	Herstellung artifizierter genetischer Elemente, die in der Natur so nicht vorkommen
Synthetische Biologie	Kreieren, Designen, Hantieren mit biologischen Elementen, die in der Form nicht natürlich vorkommen
TALEN	Transcription Activator-Like Effector Nuclease. Ein → <i>Genome Editing-Verfahren</i>
Transgenesis	Gene einer anderen, nicht kreuzbaren Art werden in einen Organismus eingebracht.
Translokation	Verlagerung von Chromosomenabschnitten an einen anderen Ort
T-Zellen	Blutzellen zur Immunantwort
Vektoren	Trägermedien, mit denen genetisches Material in eine Zelle eingebracht werden können. Auch Genome Editing-Systeme und DNA-Vorlagen werden mittels Vektoren eingebracht. Es werden virale und nicht virale Vektoren unterschieden, die wiederum in Unterkategorien unterteilt werden können.
Xenograft	Zellen, Gewebe oder Organe, die im Zuge von Xenotransplantation transplantiert wurden
Xenotransplantation	Transplantation von Zellen, Geweben oder Organen zwischen verschiedenen Arten (z. B. vom Schwein zum Menschen)
ZFN	Zinkfinger-Nuklease. Ein → <i>Genome Editing-Verfahren</i>

Organisationen und Institutionen

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ARRIGE	Association for Responsible Research and Innovation in Genome Editing
ASHG	American Society of Human Genetics
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BBAW	Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BGE	Bundesgericht
BLW	Bundesamt für Landwirtschaft
COGEM	Commissie Genetische Modificatie (The Netherlands Commission on Genetic Modification)
DER	Deutscher Ethikrat
EASAC	European Academies Science Advisory Council
EFBS	Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit
EG	Europäische Gemeinschaft
EGE	European Group on Ethics in Science and New Technologies
EKAH	Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausser-humanbereich (seit 2003, siehe Art. 23 Gentechnikgesetz); vorher Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausser-humanen Bereich)
EU	Europäische Union
EuGH	Europäischer Gerichtshof
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum

HFEA	Human Fertilisation and Embryology Authority (Grossbritannien)
JRC	Joint Research Centre
NASEM	National Academies of Science, Engineering, Medicine
NEK	Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin
RNAAS	Royal Netherlands Academy of Arts and Science
SAG	Schweizer Allianz Gentechfrei
UK	United Kingdom
USA	United States of America
USDA	United States Department of Agriculture

Gesetze

AO EPÜ	Ausführungsordnung zum Europäischen Patentübereinkommen
BMK	Biomedizinkonvention
BV	Bundesverfassung
CartV	Cartagena-Verordnung
CWÜ	Chemiewaffenübereinkommen
EPÜ	Europäisches Patentübereinkommen
ESV	Einschliessungsverordnung
FMV	Futtermittelverordnung
FrSV	Freisetzungsverordnung

GTG	Gentechnikgesetz
GUMG	Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen
PatG	Patentgesetz
PrHG	Produkthaftungsgesetz
PrSG	Produktsicherheitsgesetz
SortG	Sortenschutzgesetz
TPG	Transplantationsgesetz
TSchG	Tierschutzgesetz
TSchV	Tierschutzverordnung
USG	Umweltschutzgesetz
XenoV	Xenotransplantationsverordnung

Begleitgruppe

Prof. Dr. Daniel Gygax (Vorsitzender)	Institut für Chemie und Bioanalytik, Fachhochschule Nordwestschweiz (FHNW)
Prof. em. Dr. Alberto Bondolfi	Université de Lausanne, Mitglied des Leitungsausschusses von TA-SWISS
Prof. Dr. Toni Cathomen	Institut für Transfusionsmedizin und Gentherapie, Universitätsklinikum Freiburg i. Br.
Dr. Dominic Hoepfner	Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel
Thomas Müller	Schweizer Radio und Fernsehen (SRF), Mitglied des Leitungsausschusses von TA-SWISS
Dr. Benno Röthlisberger	Medizinische Genetik, Kantonsspital Aarau, Mitglied der Nationalen Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin NEK
Pfarrer Dr. sc. agr. Otto Schäfer	Schweizerischer Evangelischer Kirchenbund (SEK), Mitglied der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH
Franziska Schwab	Kleinbauern-Vereinigung, Bern
Prof. Dr. Giatgen Spinas	Prof. em. Universitätsspital Zürich, Mitglied des Leitungsausschusses von TA-SWISS
Prof. Dr. Franziska Sprecher	Institut für Öffentliches Recht, Universität Bern
Prof. Dr. Bruno Studer	Institut für Agrarwissenschaften, ETH Zürich

TA-SWISS

Dr. rer. soc. Elisabeth Ehrensperger

Geschäftsführerin TA-SWISS

Dr. Adrian Rügsegger

Projektmanagement

Liebe Leserin, lieber Leser

Wir freuen uns, dass Sie unsere Open-Access-Publikation heruntergeladen haben. Der vdf Hochschulverlag fördert Open Access aktiv und publiziert seit 2008 Gratis-eBooks in verschiedenen Fachbereichen:

[Übersicht Open-Access-Titel](#)

Möchten auch Sie Open Access publizieren?

Der vdf Hochschulverlag stellt Ihre Publikation u.a. im eigenen Webshop sowie der ETH-Research-Collection zum Download bereit!

Kontaktieren Sie uns unter verlag@vdf.ethz.ch

Gerne informieren wir Sie auch in Zukunft über unsere (Open-Access-)Publikationen in Ihrem Fachbereich.

[Newsletter abonnieren](#)

Auch Sie können Open Access unterstützen.

[Hier geht's zum Spenden-Button](#)

Herzlichen Dank!

Mit den neuesten Methoden der Gentechnik kann das Erbgut mit geringerem Aufwand und höherer Präzision verändert werden als bisher. Die erst seit wenigen Jahren verfügbare Technik CRISPR wird in der Forschung bereits rege benutzt und weckt grosse Erwartungen.

Solche als Genome Editing (Genom-Editierung) bezeichneten Verfahren eröffnen in der Medizin und der Tier- und Pflanzenzucht neue Möglichkeiten, die mitunter kontrovers diskutiert werden. Bei Pflanzen gibt es erste Anwendungen, aber Unklarheiten in Bezug auf die Akzeptanz durch die Bevölkerung und die Regulierung. In der Medizin könnte die somatische Gentherapie bald öfter eingesetzt werden und die Xenotransplantation rückt näher in den Bereich des Möglichen; es stellen sich jedoch Fragen nach Sicherheit, Finanzierung und Alternativen. Zudem ist die Diskussion um Eingriffe in die menschliche Keimbahn neu entflammt. Gene Drives könnten Organismen in ganzen Ökosystemen verändern – mit ungewissen Folgen.

Die interdisziplinäre Studie untersucht Chancen und Risiken des Genome Editings in diesen Bereichen. Sie präsentiert die technisch-naturwissenschaftlichen Grundlagen und analysiert ethische, rechtliche und ökonomische Aspekte.