

Documents concernant la mise au concours de l'étude « Edition génomique »

1. Description de la thématique (en allemand) ⇒ pages 2-20
2. Aspects importants du point de vue « technology assessment »
(en allemand) ⇒ page 21
3. Données sur la teneur et le déroulement de l'étude
⇒ pages 22-23
4. Règles à suivre pour la présentation des dossiers de candidature
⇒ page 24

Délai pour le dépôt des dossiers de candidature : 7 juillet 2017

1. Thema «Genome Editing»: Einführung

Mit den Methoden des Genome Editing können Gensequenzen gezielt verändert, entfernt oder neue Bausteine präzise ins Erbgut eingebracht werden. Die erst seit wenigen Jahren verfügbare Technik CRISPR-Cas9 erlaubt es, solche Änderungen mit vergleichsweise kleinem Aufwand und hoher Präzision durchzuführen – bei Bakterien, Pflanzen, sowie Tieren und Menschen. In der Forschung wird diese neue Schneidetechnik für das Erbgutmolekül bereits rege benutzt und weckt grosse Erwartungen. Bei Pflanzen gibt es erste praktische Anwendungen und offene Fragen in Bezug auf die Regulierung. In der Medizin gelangen Vorhaben, die bisher nicht oder nur beschränkt praxistauglich waren wie die somatische Gentherapie oder die Xenotransplantation in den Bereich des Möglichen. Zudem wurde die Diskussion um Eingriffe in die Keimbahn neu lanciert.

In den ersten 40 Jahren ihrer Geschichte befasste sich die Gentechnik mehrheitlich damit, Gene von einem Organismus in einen anderen zu übertragen. Dadurch wurde es möglich, die Grenze der Arten zu überschreiten, was denn auch 1975 zur ersten grossen interdisziplinären Debatte über die Gentechnik und deren möglichen Risiken geführt hat, der Konferenz von Asilomar. In den vergangenen Jahrzehnten wurden neue Methoden entwickelt, die auch eine Bearbeitung des Genoms oder einzelner Gene ermöglichen, ohne fremde Gene zu übertragen. Man spricht in diesem Zusammenhang vom Editieren des Genoms (Genome Editing bzw. Gene Editing). Das neueste dieser Werkzeuge ist CRISPR; die Abkürzung steht für *clustered regularly interspaced short palindromic repeat*. Der Ausdruck beschreibt ungewöhnlich aufgebaute DNA-Sequenzen im Genom von Bakterien, die bereits 1987 entdeckt wurden. Bakterien können damit Viren spezifisch erkennen und eine Art Immunität entwickeln. Erst seit wenigen Jahren ist es möglich, unter Verwendung von CRISPR-Sequenzen und bestimmten Enzymen (Endonukleasen) sehr gezielte Veränderungen am Genom vorzunehmen: «*A bacterial enzyme that uses guide RNA molecules to target DNA for cleavage has been adopted as a programmable tool to site-specifically modify genomes of cells and organisms ...*». ¹ Die Bezeichnung CRISPR-Cas9 für die neue Methode bezieht sich auf die spezifische Erkennungssequenz CRISPR, die dafür sorgt, dass die Modifikation der DNA an der gewünschten Stelle erfolgt und auf das Enzym Cas9, welches die DNA-Stränge wie eine molekulare Schere trennt. Allerdings können auch andere Enzyme an Stelle von Cas9 eingesetzt werden, deshalb wird summarisch oft nur die Bezeichnung CRISPR verwendet. Es gibt zwei weitere Methoden für das Genome Editing, die schon länger benutzt werden als CRISPR: TALEN (transcription activator-like effector nuclease)² und ZNF (Zinkfinger-Nukleasen)³. Im Vergleich dazu ist CRISPR allerdings viel einfacher, effizienter und kostengünstiger. Die Methode hat sich deshalb in den vergangenen drei Jahren rasant in den biologischen Forschungslabors verbreitet.

1.1. Mögliche Anwendungen im Bereich der Medizin

Neue Perspektiven für die Gentherapie

Im Bereich der Medizin werden durch die neue Technologie die grössten Erwartungen geweckt. Allerdings sind die biologischen und rechtlichen Hürden für gentechnische Eingriffe beim Menschen besonders gross. Die Idee der somatischen Gentherapie, also der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hilfe gentechnischer Eingriffe, wurde bereits in den 1970er-Jahren lanciert⁴. Seit mehr als zwei Jahrzehnten werden praktische Anwendungen erprobt – allerdings bisher nur in wenigen Fällen mit Erfolg. Forschungsergebnisse der letzten Jahre lassen nun neue Hoffnung aufkommen: «*After some tragic setbacks and years of research ... several trials have recently delivered promising results in regard of both safety and efficacy in several immunodeficiency disorders*». ⁵ Auch die Industrie interessiert sich dafür – sowohl für die bisherigen Methoden wie auch für jene des Genome Editing: «*Improving prospects have been met with accelerating financial investment by pharmaceutical and biotechnology firms. Many companies committed to gene therapy ... and*

¹ **Biotechnology. Rewriting the genome.** Emmanuelle Charpentier, Jennifer A. Doudna; Nature Vol. 495, pp. 50-51, 7.3.2013

² **Efficient design and assembly of custom TALEN and other TAL effector-based constructs for DNA targeting.** Thomas Cermak, Nucleic Acids Res. 2011, 39(12): e82

³ **An improved zinc-finger nuclease architecture for highly specific genome editing.** Jeffrey C. Miller et al., Nature Biotechnology 25, 778 - 785 (2007)

⁴ **Gene Therapy for Human Genetic Disease?** Theodore Friedmann, Richard Roblin, Science Vol. 175, p. 949, 3.3.1972

⁵ **Paving for future success in gene therapy.** Stuart H. Orkin and Philip Reilly, Science Vol. 352, p. 1059, 27.5.2016

to gene editing using either zinc-finger nucleases ... or CRISPR/Cas9 ... have raised substantial capital». ^{ebd.} Mit der raschen Einführung von neuen Anwendungen in der Klinik ist jedoch nicht zu rechnen: «*We estimate conservatively a time of 8 years and direct costs of several hundred million dollars ... to develop and secure approval for a new gene therapy*». ^{ebd.} Sollte die Gentherapie den Durchbruch dereinst schaffen, dann sind rechtzeitig Überlegungen über die Vergütung der Kosten anzustellen, denn diese dürften beträchtlich sein, insbesondere dann, falls entsprechende Therapien nur für vergleichsweise seltene monogenetische Erkrankungen entwickelt werden. «*New models for payment of approved gene therapies are needed to ensure that patients have access to the best available options ...*». ^{ebd.} Das Kosten/Nutzen-Verhältnis wäre allerdings wesentlich günstiger, sollte es möglich sein, durch eine einmalige Gentherapie eine über Jahre oder Jahrzehnte dauernde Behandlung zu ersetzen.

Obwohl des Prinzip der somatischen Gentherapie bestechend einfach ist – ein fehlendes Gen wird eingefügt bzw. ein defektes Gen durch eine funktionstüchtige Variante ersetzt – gibt es in der Praxis einige Tücken. Wie kommt das gewünschte Gen an die genau richtige Stelle? Wie wird die therapeutisch richtige Aktivität des übertragenen Gens erreicht? Wie wird verhindert, dass die Behandlung ausserhalb der Zielregion unerwünschte Effekte auslöst? Diese und weitere Fragen sind selbst nach langjähriger Forschung keineswegs beantwortet und stellen sich auch bei der CRISPR-Methode, wie die beiden Ärztinnen Prof. Anita Rauch und Dr. Ruxandra Bachmann vom Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich schreiben: «*Es ist zum Beispiel noch unklar, wie und in welchem Masse Effekte ausserhalb der Zielregion ausgelöst werden können. ... Auf jeden Fall wäre es unerwünscht, in ein Genom, in dem man eine bekannte Mutation korrigieren möchte, zusätzliche unvorhersehbare Mutationen einzuführen. ... Zudem sind auch bei spezifischer Korrektur die Konsequenzen am Zielort selbst noch ungenügend erforscht. ... Schliesslich besteht insbesondere hinsichtlich einer Gentherapie im lebenden Organismus das praktische Problem, wie das CRISPR-Cas9-System in die Zellen, in denen die Genbearbeitung stattfinden soll, eingebracht werden kann*». ⁶ Der Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie, Prof. Christoph von Kalle, stellt zwar grosse Fortschritte bei der Gentherapie in den letzten Jahren fest, sieht aber beim Genome Editing noch Optimierungsbedarf: «*Für die Anwendungen in der Gentherapie bei Menschen wäre es ... Voraussetzung, die Effizienz und Verlässlichkeit des Systems noch einmal deutlich nach oben zu treiben. Nur wenn reproduzierbar gezielt Reparaturssequenzen von aussen an die entsprechende Stelle geschrieben werden können, kann von einem echten Editieren die Rede sein, und dies ist nach heutigem Stand eben noch nicht effizient erreicht*». ⁷

Die ex-vivo somatische Gentherapie könnte eine der ersten medizinischen Anwendungsbereiche sein, wo ein Erfolg mit der neuen Methode möglich ist. Diese Ansicht hat Prof. Martin Jinek geäussert, anlässlich seines Referats «CRISPR-Cas genome editing: from biology to biotech and biosecurity», das er am 17. März 2016 in Bern hielt auf Einladung der Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit EFBS. Prof. Jinek war an der University of California massgeblich beteiligt an der Entwicklung der CRISPR-Technologie und arbeitet nun an der Universität Zürich. Bei der ex-vivo Gentherapie handelt es sich um eine vorsichtige Methode, bei welcher den Patientinnen bzw. Patienten entnommene Zellen gentechnisch verändert und dann wieder in den Körper zurückgegeben werden. Dies im Unterschied zu früheren Methoden, wo die veränderten Gene oft direkt mit Hilfe von Viren in den Körper übertragen wurden, was in einzelnen Fällen zu gravierenden Nebenwirkungen führte. Wegen eines Todesfalls bei einem der ersten Gentherapie-Versuche im Jahre 1999 knüpft die amerikanische Behörde Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) die Zulassung von Studien zur Gentherapie an strenge Auflagen. Diese gelten immer noch und sollen unnötige Risiken vermeiden – auch bei der künftige Verwendung von CRISPR: «*Avoidable failures could stymie CRISPR research for decades. History must not repeat itself*». ⁸

Immuntherapie mit «aufgerüsteten Zellen» bei Krebs

In der Krebsforschung entwickelt sich das Gebiet der Immuntherapie rasch. Ein Ansatz beruht auf der erwähnten ex-vivo-Methode der Gentherapie und besteht darin, gentechnisch veränderte Immunzellen einzusetzen: «*Dabei werden Immunzellen, sogenannte T-Zellen, aus dem Blut der Patienten entnommen und im Labor gentechnisch so verändert, dass sie Krebszellen oder Viren wie etwa HIV besser erkennen und ver-*

⁶ **Potenzial und Herausforderungen der Genomchirurgie mit CRISPR.** Anita Rauch, Ruxandra Bachmann; SAMW Bulletin, Nr. 4 / 2015, pp. 1-5 (November 2015)

⁷ **Zurück in die Zukunft.** Christof von Kalle, FAZ, 21.9.2016

⁸ **Calculated risks.** Editorial, Nature Vol. 534, p. 590, 30.6.2016

nichten».⁹ Nun soll erstmals die Methode CRISPR verwendet werden, um die Zellen zu verändern. Die dazu konzipierte Studie unter der Leitung von Carl June von der University of Pennsylvania hat die erste Hürde im Bewilligungsverfahren überwunden. *«Der Pionier June will die T-Zellen der Patienten an vier Stellen verändern, damit diese effizient gegen verschiedene solide Tumoren vorgehen können ... June und seine Kollegen wollen mögliche Schwachstellen und Nebenwirkungen der CRISPR-Therapie genau überwachen. Zum Beispiel, ob die molekulare Schere das Genom der Immunzellen auch ungewollt an anderen Stellen schneidet. Solche sogenannten Off-Target-Aktionen können mit der Technik nicht verhindert werden. ... June rechnet damit, Ende dieses Jahres mit der Studie zu beginnen. Es fehlen noch weitere Bewilligungen von den Ethikkommissionen der beteiligten Spitäler und von der Behörde für Lebensmittel- und Medikamentensicherheit (FDA). Da June und die University of Pennsylvania Patente an den eingesetzten Verfahren besitzen und deshalb ein Interessenskonflikt besteht, werden sie zudem ausweisen müssen, bei welchen Aufgaben sie in den Ausstand treten».*^{ebd.} Der Therapie-Ansatz mit gentechnisch veränderten T-Zellen ist jedoch noch mit Risiken verbunden. Bei einem klinischen Versuch (allerdings nicht mit der CRISPR-Methode) der amerikanischen Firma Juno Therapeutics starben Versuchspersonen. *«Bisher waren beim Einsatz der Technologie – etwa gegen Leukämie – gute Heilungserfolge erzielt worden. Diese sind nun mit einem Schlag infrage gestellt. ... Nebst Juno ist auch Novartis in der Cart-Therapie engagiert und hat in diesem Bereich schon viel investiert. ... Sollte sich nun ... zeigen, dass die Juno-Todesfälle technologiespezifische Gründe hatten, könnte das für Novartis einen schweren Rückschlag bedeuten».*¹⁰

Eine chinesische Forschungsgruppe mit einem ähnlichen Vorhaben hat im Juli 2016 die Bewilligung für ihren klinischen Versuch erhalten: *«Chinese scientists are on the verge of being the first in the world to inject people with cells modified using the CRISPR-Cas9 gene-editing technique. A team led by Lu You, an oncologist at Sichuan University's West China Hospital in Chengdu, received ethical approval to test the cells in people with lung cancer on July 6, and plans to start next month».*¹¹ Die zu verwendende Technik ist dieselbe wie bei dem von Carl June geplanten Versuch, und auch die Risiken sind vergleichbar: *«It is well known that CRISPR-Cas9 can result in edits at the wrong place in the genome, with potentially harmful effects. Chengdu MedGenCell, a biotechnology company in China and a collaborator of the trial, will validate the cells to ensure that the correct genes are knocked out before cells are re-introduced into the patients ...».*^{ebd.} Obwohl die chinesische Arbeitsgruppe sehr vorsichtig vorgehen will, gibt es doch Bedenken: *«China has had a reputation for moving fast – sometimes too fast – with CRISPR, says Tetsuya Ishii, a bioethicist at Hokkaido University in Sapporo, Japan».*^{ebd.} Das chinesische Team hat inzwischen den ersten der zehn für den klinischen Versuch vorgesehenen Patienten behandelt: *«The researchers removed immune cells from the recipient's blood and then disabled a gene in them using CRISPR-Cas9 ... the disabled gene codes for the protein PD-1, which normally puts the brakes on a cell's immune response: cancers take advantage of that function to proliferate. Lu's team then cultured the edited cells, increased their number, and injected them back into the patient ...».*¹²

Eingriffe in die Keimbahn und Spekulationen zu «Designerbabys»

Da sich selbst das vergleichsweise simple Konzept der somatischen Gentherapie in der Praxis nicht einfach umsetzen lässt, sind Spekulationen im Hinblick auf «Designerbabys» mit grosser Vorsicht zu geniessen. *«Allerdings gibt es auf dem Weg dorthin noch einige Hürden zu nehmen, was die Machbarkeit solcher Eingriffe betrifft. Aus heutiger Sicht ist es schwer vorstellbar, dass man einen Menschen mit gentechnischen Eingriffen überhaupt so genau formen kann. Zuerst müsste die Technik so präzise werden, dass man damit Hunderte Gene gleichzeitig auf die gewünschte Art verändern könnte, ohne dabei das Erbgut versehentlich zu beschädigen. Mit den heutigen Methoden scheint dies utopisch».*¹³ Auch ist der dafür erforderliche Eingriff an Keimzellen oder Embryonen in der Schweiz und zahlreichen anderen Ländern verboten. Ein kontrovers diskutierter Plan einer britischen Forschungsgruppe¹⁴, an maximal 14 Tage alten Embryonen Experimente mit der CRISPR-Methode durchzuführen, hat keine therapeutisches oder gar «verbesserndes» Ziel: *«Die*

⁹ **Crispr bringt Krebskranken neue Hoffnung.** Lena Stallmach, NZZ, 1.7.2016

¹⁰ **Novartis-Krebstherapie im Stresstest.** Sergio Aiolfi, NZZ, 13.7.2016

¹¹ **First trial of CRISPR in people.** David Cyranoski, Nature, Vol. 535, pp. 476-477, 28.7.2016

¹² **CRISPR gene editing tested in a person.** David Cyranoski, Nature Vol. 539, p. 479, 24.11.2016

¹³ **Genetisch optimierte Menschen.** Lena Stallmach, NZZ, 3.12.2016

¹⁴ **Embryo editing gets green light.** Ewen Callaway, Nature Vol. 530, p. 18, 4.2.2016

Wissenschaftler wollen die Rolle bestimmter Gene untersuchen, von denen man vermutet, dass sie in der frühen Embryonalentwicklung wichtig sind». ¹⁵ Eine schwedische Forschungsgruppe ¹⁶ plant ebenfalls solche Versuche. Man kann dies als ersten Schritt in eine unerwünschte Richtung sehen, aufgeschreckt durch Experimente an frühen Embryonen, die bereits zuvor in China durchgeführt wurden. Gerade diese chinesische Untersuchung hat aber gezeigt, wie problematisch das Vorhaben einer Therapie mit der CRISPR-Methode am Embryo wäre, wie der Stammzellenforscher George Daley von der Harvard Medical School findet: «*Their study should be a warning to any practitioner who thinks the technology is ready for testing to eradicate disease genes*». ¹⁷

Zudem ist das Verbot von Eingriffen in die Keimbahn auch durch die grundsätzliche ethische Überlegung begründet, die in einer solchen Veränderung eines Embryos eine Verletzung der Menschenwürde sieht. Obwohl es noch keinerlei Anhaltspunkte über geglückte somatische Therapien beim Menschen gibt, die auf der CRISPR-Methode basieren, wurden bereits Stimmen laut, die das Verbot der Keimbahntherapie in Frage stellen. Eine solche Lockerung wäre allenfalls im Hinblick auf die Forschung der frühen Embryonalentwicklung zu thematisieren, denn von einer Therapie kann in diesem Kontext keine Rede sein. In Bezug auf Therapien gibt es mit der somatischen Gentherapie einen Bereich, wo die Forschung im Rahmen der üblichen Auflagen für klinische Versuche möglich ist und seit langem praktiziert wird. Hier kann sich in einem aus ethischer Sicht weniger problematischen Kontext zeigen, ob CRISPR zu therapeutischen Zwecken überhaupt funktioniert. «*Wir wissen noch zu wenig über die Langzeitfolgen dieser Technologie*» ¹⁸, sagt Toni Cathomen, der an der am Universitätsklinikum Freiburg i.Br. an der Gentherapie bei AIDS forscht. «*So müsse man noch einige Jahre Erfahrung in konventionellen Gentherapie-Versuchen sammeln um Fragen der Sicherheit beantworten zu können*». ^{ebd.} Bei solchen Behandlungen liesse sich die Wirksamkeit kurzfristig am Patient / an der Patientin feststellen. Hingegen wäre es hoch spekulativ, bereit beim jetzigen Stand der Technik Embryonen behandeln zu wollen, die sich erst zu einem Kind entwickeln müssten, damit man erkennen kann, ob der Eingriff erfolgreich war.

Heute kann nicht beurteilt werden, ob CRISPR dereinst die Tür zur Keimbahntherapie öffnen wird. An einem internationalen Kongress, organisiert von den amerikanischen National Academies of Sciences and Medicine, der britischen Royal Society und der Chinese Academy of Sciences wurden Fragen rund um das Genome Editing diskutiert. «*A position statement released at the end of the meeting ... said that a host of ethical and safety issues should be resolved before embryos are modified for clinical applications*». ¹⁹ Grundlagenforschung soll weiterhin möglich sein, jedoch soll von Anwendungen an Embryonen abgesehen werden: «*The summit's organizing committee strongly endorsed the use of CRISPR and similar methods for basic research that involves altering the DNA sequences of human sperm, eggs, and embryos, but concluded that producing a pregnancy from such modified cells or embryos is currently 'irresponsible' because of ongoing safety concerns and a lack of societal consensus*». ²⁰ Die Option von Eingriffen in die Keimbahn scheint derzeit unrealistisch zu sein, doch wird sie für die Zukunft nicht grundsätzlich ausgeschlossen. «*Many safety, technical and legal barriers still stand in the way of editing DNA in human embryos. But some scientists say that it is important to think through the implications of embryo editing now – before these practical hurdles are overcome. What sort of world would these procedures create for those currently living with disease and for future generations?*» ²¹ Weil das Vorhaben einer Veränderung des Erbguts von Embryonen aus ethischer Sicht sehr umstritten ist, könnte ein erster Schritt in Richtung Keimbahnveränderung bei Samenzellen erfolgen: «*... stellt die bescheidene Samenzelle ein viel weniger umstrittenes Ziel dar. Und da die Veränderung des Erbguts in einem Embryo technisch nach wie vor schwierig ist, meinen viele Experten, dass man sich der Keimbahnmodifikation wohl leichter und risikoärmer in einem früheren Stadium nähern kann: bereits bei den Keimzellen, die sich erst danach zur Zygote vereinigen. Aber auch dann beeinflusst man schon das menschliche Erbgut auf Dauer, denn alle Änderungen bleiben in den aus den Keimzellen entstandenen Embryonen erhalten*». ²²

¹⁵ **Briten setzen die «Gen-Schere» an.** Forschung am menschlichen Embryonen. Stephanie Kusma, NZZ, 2.2.2016

¹⁶ **Embryo-editing research gathers momentum.** Ewen Callaway, Nature Vol. 532, p. 289-290, 21.4.2016

¹⁷ **Chinese scientists genetically modify human embryos.** David Cyranoski, Nature Vol. 520, pp. 593-595, 30.4.2016

¹⁸ **Aufschwung für die Gentherapie.** Matthias Meili, Der Bund, 3.8.2016

¹⁹ **Global summit reveals divergent views on human gene editing.** Sara Reardon, Nature Vol. 528, p. 173, 10.12.2015

²⁰ **Germline editing dominates DNA summit.** John Travis, Science, Vol. 350, pp. 1299-1300, 11.12.2015

²¹ **Tomorrow's children.** Erika Check Hayden, Nature, Vol. 530, pp. 402-405, 25.2.2016

²² **Keimbahntherapie: Menschendesign durch die Hintertür.** Stephen S. Hall, Spektrum der Wissenschaft, April 2017, S. 40-47

Bei der Gentechnik in der Medizin gab es schon einmal hochgeschraubte Erwartungen, die nicht erfüllt werden konnten: «... ist auch klargeworden, wie wenig es letztlich mit dem blossen Wissen um Gensequenzen getan ist. Zwischen den Chromosomen und dem Organismus liegt eine ganze Welt der heute sogenannten Epigenetik. Der enthusiastische Gen-Determinismus des späten zwanzigsten Jahrhunderts ist verfliegen – vergangen und vorbei».²³ Dadurch dürfte es noch schwieriger werden, das Vorhaben der Gentherapie oder sogar des therapeutischen Eingriffs in die Keimbahn zu realisieren. Aber ferne Ziele verschwinden offenbar nicht komplett vom Horizont: «Die Keimbahntherapie für Menschen wird kommen. ... Die Frage ist allein, wann sie kommt – und ob sie zu einer medizinischen Massenware werden oder ob sie einer vermögenden globalen Elite vorbehalten bleiben wird».^{ebd.} Und die Motivation, entsprechende Behandlungen einzuführen, könnte wie bei anderen im ethischen Sinne «grenzüberschreitenden» Technologien von der Fortpflanzungsmedizin ausgehen: Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass Eizellen oder Samenzellen pathogene Mutationen aufweisen. Wie Prof. Anita Rauch vom Universitätsspital Zürich in ihrem Referat beim TA-SWISS-Leitungsausschuss vom 20. September 2016 dargelegt hat, gibt es Fälle, bei denen sämtliche Eizellen, die für eine in-vitro-Fertilisation entnommen wurden, unerwünschte genetische Veränderungen aufweisen. Der Kinderwunsch der entsprechenden Frau kann somit nicht mit den eigenen Eizellen in Erfüllung gehen – es sei denn, die in den Eizellen festgestellte Mutation könnte korrigiert werden.

Ethische Überlegungen zu Eingriffen an Keimzellen und Embryonen

Seit an der Gentherapie geforscht wird, gibt es auch ethischen Überlegungen im Zusammenhang mit der Anwendung dieser Methode. Im Fokus der Reflexionen steht das Konzept der Keimbahntherapie, denn das Ergebnis eines solchen Eingriffs würde auch auf kommende Generationen übertragen und die betroffenen hätten keine Möglichkeit, sich dazu zu äussern, was auch die Bewertung von Nutzen und Risiken erschwert. «Nun mag man argumentieren, dass das Ausmass des Nutzens genomchirurgischer Eingriffe in die Keimbahn ein erhöhtes Risiko rechtfertigt. Damit können jedoch auf keinen Fall Risiken gemeint sein, deren Ausmass und Eintrittswahrscheinlichkeit sich gegenwärtig gar nicht einschätzen lassen, und von denen man nicht weiss, ob sie die Adressaten der therapeutischen Strategie oder andere treffen. So lange solche Risiken weder ausgeschlossen noch in ihrem Ausmass beschrieben werden können, ist ein internationales Verbot gentechnischer Eingriffe in die Keimbahn in einer moralischen Perspektive vergleichbar plausibel wie ein Verbot des Klonens».²⁴

Schon in der TA-SWISS-Studie «Gentherapie» aus dem Jahr 1999 steht zu dieser Thematik: «Der moralische, teils auch rechtliche Status der Keimbahn werden zur Zeit international diskutiert. Dabei stehen die Forderungen gegeneinander, den Diskurs nicht vorschnell durch Verbote abubrechen oder aber möglichen Missbrauch rechtzeitig und im Zweifelsfall auf Sicherheit bedacht vorzubeugen».²⁵ Inzwischen erschienen zahlreiche Publikationen zu dieser Thematik und durch die neuen Impulse, welche die Gentherapie durch CRISPR seit kurzem erhält, wurde das Thema erneut aufgegriffen – so z.B. von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften²⁶, der deutschen Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina²⁷ und den amerikanischen National Academies of Sciences, Engineering and Medicine²⁸. Eine generelle Übersicht zu ethischen Fragen ist – ausgehend von einem aktuellen Bericht des Nuffield Council on Bioethics – in Kapitel 1.4. zu finden.

Auch die schweizerische Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin (NEK) hat sich mit dem Thema befasst und im Juni 2016 eine Auslegeordnung²⁹ dazu veröffentlicht. Aussagen daraus werden im folgenden in gekürzter Form wiedergegeben. So gibt es in der Ethikkommission NEK einerseits die Sichtweise,

²³ **Kann der Mensch es besser machen als die Evolution?** Hans-Jörg Rheinberger, NZZ, 31.5.2016

²⁴ **Eine neue Ära?** Wolfgang Huber, FAZ, 26.9.2016

²⁵ **Gentherapie.** Anne Eckhardt, Programm TA, Schweizerischer Wissenschaftsrat, 1999, S. 92

²⁶ **Genomchirurgie beim Menschen – Zur verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie.** Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin 2015

²⁷ **Chancen und Grenzen des Genome Editing.** Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Halle 2015

²⁸ **On Human Gene Editing: International Summit Statement.** The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington 2015

²⁹ **Gene Editing an menschlichen Embryonen – Eine Auslegeordnung.** Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin (NEK). Bern, Juni 2016

welche Eingriffe in die Keimbahn grundsätzlich ablehnt ... *«... in der Regel mit Verweis auf eine Selbstüberschätzung des Menschen, die Gefahr von unabsehbaren Folgen eines Eingriffs in die Evolution sowie die ‚Heiligkeit der Natur‘. In diesen Kontext gehört auch die Überzeugung, dass genetische Veränderungen der Keimbahn eine Verletzung der Menschenwürde und Instrumentalisierung bedeuten, und sie fasst das Gene Editing als antizipierte Verletzung der körperlichen Unversehrtheit und Selbstbestimmung auf. Für den einzelnen Menschen, so eine Argumentation, stehe damit die offene Zukunft und seine Freiheit auf dem Spiel, insofern er im Wesentlichen lediglich Effekt sei von dem, was seine Erzeuger wollten».* Eine andere Sichtweise innerhalb der NEK stuft den Embryo nicht als absolut schützenswert ein und sieht in erster Linie hohes wissenschaftliches Potenzial des Genome Editing für die Forschung an Embryonen, die allerdings nicht zur Herbeiführung einer Schwangerschaft vorgesehen sind. Die Idee der Keimbahntherapie wird nicht vollständig ausgeschlossen: *«Die klinische Anwendung der Methode der Keimbahnmutation, sollte sie überhaupt irgendwann mit vertretbaren Risiken möglich sein, liesse sich dann rechtfertigen, wenn der Nutzen in Form einer medizinisch begründeten ‚Korrektur‘ eines schweren Gendefekts individuelle und gesellschaftliche Risiken und Gefahren zu überwiegen vermögen. Allerdings geben unabsehbare Folgen für den Einzelnen, für zukünftige Generationen und für die Umwelt sowie die Tatsache, dass solche Modifikationen nicht zurückgenommen werden können, ... Anlass zu grösster Zurückhaltung».*

In Ihren Folgerungen befürwortet die Ethikkommission NEK *«eine eingehende rechtlich-normative Auseinandersetzung mit der Rechtfertigung und der Reichweite des Verbots von Keimbahneingriffen».* Ferner stellt die Kommission mit Bezug auf die Forschung an Embryonen *«eine zersplitterte und inkohärente Rechtslage fest»* ... und fände es zweckmässig, *«die geltenden rechtlichen Grundlagen zu überprüfen und ein kohärentes und umfassendes Gesetz über den Umgang mit menschlichen Embryonen zu erwägen».*

Empfehlungen der amerikanischen National Academy of Sciences und der National Academy of Medicine

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe «Committee on Human Gene Editing» der amerikanischen National Academy of Sciences und der National Academy of Medicine haben einen umfassenden Bericht³⁰ erarbeitet zu den möglichen Anwendungen des Genome Editing in der Medizin: *«CRISPR/Cas9's accuracy, precision, and ease of use have resulted in an explosion of basic research in genome editing, and clinical trials are already underway testing how this technology can be used to improve health. To help direct appropriate use of genome editing to promote human wellbeing, this report examines the scientific, ethical, and social issues it raises, and assesses the capacity of governance systems to ensure its responsible development and use».* In der Begleitpublikation «Report Highlights»³¹ werden die wichtigsten Empfehlungen wie folgt zusammengefasst:

Basic Laboratory Research

- Use existing regulatory processes to oversee human genome editing laboratory research

Somatic Genome Editing

- Use existing regulatory processes for human gene therapy to oversee somatic human genome editing research and uses
- Limit clinical trials or therapies to treatment and prevention of disease or disability at this time
- Evaluate safety and efficacy in the context of risks and benefits of intended use
- Require broad public input prior to extending uses

Germline (Heritable) Genome Editing

- Permit clinical research trials only for compelling purposes of treating or preventing serious disease or disabilities, and only if there is a stringent oversight system able to limit uses to specified criteria
- Ongoing reassessment and public participation should precede any heritable germline editing

Enhancement

- Do not proceed at this time with human genome editing for purposes other than treatment or prevention of disease and disability

³⁰ **Human Genome Editing. Science, Ethics, and Governance.** National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The National Academies Press, Washington, DC, 2017

³¹ **Human Genome Editing. Science, Ethics, and Governance. Report Highlights.** National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The National Academies Press, Washington, DC, 2017

- Encourage public discussion and policy debate with respect to somatic human genome editing for uses other than treatment or prevention of disease and disability

Obwohl der Bericht eine relative offene Haltung im Hinblick auf Eingriffe in die Keimbahn vertritt, löste er keine Debatte aus und es gab nur vereinzelte kritische Äusserungen. «*For those who oppose any human germline editing, the NASEM report is a step back. 'It's disappointing that the National Academies would take such a duplicitous position', says David Prentice, vice-president and research director of the anti-abortion, non-profit Charlotte Lozier Institute in Washington DC. 'If there are ethical reasons not to allow most germline editing, those same reasons apply to any germline editing'.*»³²

1.2. Anwendungen bei Pflanzen, Tieren und in der Biotechnologie

Landwirtschaft, Ernährung und Versuchstiere

Auch bei der Forschung an Pflanzen sind raschere Fortschritte dank CRISPR absehbar: «*Advances of genome editing over conventional and earlier transgenic approaches are the low cost, ease of use, lack of transgenes permanently introduced into crop germplasm, and the high level of multiplexing (editing multiple targets) possible. The latter allows rapid trait stacking and editing of gene networks in their native context to improve quantitative traits such as drought tolerance and yield.*»³³ Falls Pflanzen, die mit Hilfe von Genome Editing verändert worden sind, in der Landwirtschaft verwendet werden sollten, muss die Situation im Hinblick auf deren Zulassung allenfalls neu beurteilt werden. Denn es gibt strenge Auflagen für die Freisetzung – doch selbst wenn diese erfüllt werden, hat die mangelnde Akzeptanz der Produkte in fast ganz Europa dazu geführt, dass keine entsprechenden Pflanzen mehr angebaut werden und kaum gentechnisch veränderte Lebensmittel im Handel sind. In Europa hängt es davon ab, welche Methode für die Züchtung einer Pflanze verwendet wurde, ob sie als gentechnisch verändert oder konventionell beurteilt wird. Doch wenn durch CRISPR Veränderungen möglich sind, die sich in der Pflanze gar nicht mehr nachweisen lassen, weil keine fremden Gene übertragen wurden, gelten sie in Zukunft womöglich nicht mehr als gentechnisch verändert. Eine entsprechende Anpassung der Regulierung wird derzeit diskutiert. In den USA gilt dieses Prinzip bereits: Wo keine gentechnische Veränderung messbar ist, ist auch keine drin.

In der Praxis hat dies dazu geführt, dass ein mit Hilfe von CRISPR modifizierter Champignon-Pilz vom US Department of Agriculture (USDA) nicht den Auflagen für gentechnisch veränderte Organismen unterstellt wird, sondern wie ein konventionell gezüchteter Pilz angebaut werden kann. Dies ist allerdings keine Premiere: «*The mushroom is one of about 30 genetically modified organisms (GMOs) to sidestep the USDA's regulatory system in the past 5 years ... Several of the plants that bypassed the USDA were made using gene-editing techniques such as zinc-finger nuclease (ZFN) and transcription activator like effector nuclease (TALEN) systems. But until now, it was not clear whether the USDA would give the same pass to organisms engineered with science's hottest tool, CRISPR-Cas9.*»³⁴ In einem weiteren Kontext ist Genome Editing und damit die Methode CRISPR nur eine von vielen Methoden, die unter dem Begriff «New Breeding Techniques (NBTs)» zusammengefasst werden: «*... the term NBT also refers to methods for silencing genes using RNA interference, for creating mutations without using nucleases, and even for grafting a non-GM plant onto a GM rootstock.*»³⁵ Um die künftigen Herausforderungen für die Regulierung rechtzeitig zu erkennen, haben die US National Academies of Sciences, Engineering and Medicine einen Bericht in Auftrag gegeben: «*The Committee ... has been asked to predict what advances will be made in biotechnology products over the next 5-10 years.*»³⁶

Die Möglichkeit, das Genom gezielt zu verändern, ohne Gene aus anderen Pflanzenarten oder aus Bakterien in Pflanzen zu übertragen, dürfte die Debatte um GVO in der Landwirtschaft bzw. Ernährung beeinflussen: «*Der Einbau artfremder DNA war immer ein wesentlicher Kritikpunkt von Gentechnikgegnern. ... Befürworter sehen CRISPR-Cas als die biologisch am wenigsten eingreifende Form der Pflanzenzüchtung, die Menschen je erdacht haben – einschliesslich der herkömmlichen Zuchtmethoden durch Kreuzung, die schon*

³² **US science advisers outline path to genetically modified babies.** Sara Reardon, Nature News (online), 14.2.2017

³³ **Genome editors take on crops.** Armin Scheben and David Edwards, Science Vol. 355, pp. 1122-1123, 17.3.2017

³⁴ **Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation.** Emily Waltz, Nature Vol. 532, p. 293, 21.4.2016

³⁵ **Breeding controls.** Editorial, Nature Vol. 523, p. 147, 14.4.2016

³⁶ **US rethinks crop regulation.** Heidi Ledford, Nature, Vol. 532, pp. 158-159, 14.4.2016

seit Jahrtausenden angewendet werden. ... Viele Forscher erwarten deshalb schon lange, dass die neue genomeditierende Methode den Streit um die ‚grüne Gentechnik‘ völlig neu aufmischen wird». ³⁷ Womöglich werden die seit über 20 Jahren bestehenden Fronten etwas aufgeweicht. Andererseits hat sich gerade der biologische Landbau auch durch eine konsequente Ablehnung der Gentechnik profiliert – selbst eine moderate Kompromissbereitschaft scheint nicht willkommen zu sein, wie die Reaktion auf eine Aussage von Urs Niggli, dem Direktor des Forschungsinstituts für biologischen Landbau (FiBL) zeigt: «*Er schlägt vor, dass für kleinste, risikoarme Genänderungen mit den neuen Methoden weniger strenge Anforderungen gelten sollen als bei herkömmlichen Gentechpflanzen. Seither brodelt es in der deutschsprachigen Bioszene. In offenen Briefen wurde gefordert, Niggli wieder auf die Linie zu bringen*». ³⁸ Neben den Akzeptanz-Problemen gibt es aber für die grüne Gentechnik weiterhin auch biologische Hürden, wie das Einbringen der gewünschten Veränderung in die pflanzlichen Zellen und die Regeneration von ganzen Pflanzen aus den veränderten Zellen. «*Genome-editing techniques such as CRISPR-Cas9 hold out the promise of sophisticated crop engineering that would once have been unthinkable – making it all the more frustrating when researchers run up against an old roadblock*». ³⁹

Im Vergleich zur lebhaften Debatte rund um gentechnisch veränderte Pflanzen, die durch das Genome Editing frischen Wind erhält, wird die gentechnische Veränderung von Nutztieren in der Öffentlichkeit kaum diskutiert. Darauf weist eine Arbeitsgruppe des Nuffield Council on Bioethics hin (zu deren Bericht s. Kapitel 1.4.): «... *some edited livestock – including cattle without horns and pigs that are resistant to disease – are already under development. And the working group felt that there had been comparatively little public discussion of the matter ... ‘In the livestock, the technology there is pretty much ready to go ... that was something from our point of view that needs to be brought to public attention’*». ⁴⁰ Auch in einem Gutachten ⁴¹, welches im Auftrag der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Humanbereich (EKAH) erstellt wurde, wird das Genome Editing als Methode gesehen, um zum Beispiel die Hornlosigkeit rasch in Rinderrassen einzuzüchten, denn inzwischen sind die genetischen Faktoren für diese Eigenschaft im Detail bekannt. Damit wird ein Thema angesprochen, das für die Schweizer Landwirtschaft von Belang ist – zumindest für jene rund 120'000 Bürgerinnen und Bürger, welche die sogenannte «Hornkuh-Initiative» unterschrieben haben: «*Die Volksinitiative für die Würde der landwirtschaftlichen Nutztiere fordert, dass Bauern, die ihren Tieren die Hörner belassen, mit einem Zuschlag bei den Direktzahlungen belohnt werden*». ⁴²

Das erwähnte externe Gutachten der Ethikkommission EKAH befasst sich auch mit der Verwendung von Nutztieren für die medizinische Forschung und kommt unter anderem zum Fazit: «*Das Methodenspektrum für die genetische Modifikation von Haus- und Nutztieren wurde in den letzten zwei Dekaden erheblich erweitert ... Insbesondere die Kerntransfertechnologie mit genetisch modifizierten Zellen sowie neue Methoden des Genome Editing ermöglichen zielgerichtete genetische Veränderungen. ... Ein wichtiges Gebiet ist die Erstellung translationaler Grosstiermodelle, die in der Entwicklung neuer Therapien zwischen grundlegende Untersuchungen an Nagermodellen und klinische Studien beim Menschen geschaltet werden können. Damit sollten Wirksamkeit und potentielle Nebenwirkungen neuer Therapien besser abgeschätzt und die Effizienz der Entwicklung neuer Therapien verbessert werden können. Ein weiteres wichtiges Gebiet ist die genetische Modifikation von Schweinen als Donoren von Zellen, Geweben oder Organen für die Xenotransplantation. Diese Option wird vermutlich zuerst für Insulin-produzierende Zellen zur Verfügung stehen, allerdings wurden in den letzten Jahren auch große Fortschritte in der genetischen Modifikation und präklinischen Testung von Spenderschweinen für die xenogene Herztransplantation erzielt. Die Generierung komplett humaner Organe in Grosstieren wird als Option diskutiert, die Realisierbarkeit ist aber aus biologischen und ethischen Gründen im Moment fraglich. Genome Editing ermöglicht gezielte genetische Veränderungen prinzipiell auch in landwirtschaftlich genutzten Spezies. Insbesondere bietet diese Technologie die Möglichkeit, interessante Genvarianten zielgerichtet innerhalb einer Rasse oder Art auszutauschen. Damit könnte man in einem Schritt erreichen, was anderenfalls nur durch Kreuzung und viele*

³⁷ **Gentechnik im Tarnmantel.** Stephen S. Hall, Spektrum der Wissenschaft, August 2016, S. 54-62

³⁸ **Gentech ohne Freisetzungsversuche.** Felix Straumann, Tages-Anzeiger, 18.5.2016

³⁹ **A better way to hack plant DNA.** Heidi Ledford, Nature Vol. 539, pp. 16-17, 3.11.2016

⁴⁰ **CRISPR concerns.** Heidi Ledford, Nature Vol. 538, p. 17, 6.10.2016

⁴¹ **Stammzellen und Genome Editing bei Nutztieren: Perspektiven für die Landwirtschaft und die medizinische Forschung.** Eckhard Wolf, Gutachten im Auftrag der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Humanbereich (EKAH), September 2015

⁴² **Der Hornkuh-Rebell.** Nadine Jürgensen, NZZ, 13.5.2016

Generationen Rückkreuzung möglich wäre». Doch nicht nur bei Nutztieren, sondern auch bei Versuchstieren für die Forschung ist die Methode CRISPR ein viel versprechendes Werkzeug, vor allem wenn es darum geht, einzelne Gene gezielt auszuschalten: «Engineering of mice, which previously relied mainly on modifying embryonic (ES) cells, has become something that many more labs can do themselves, and it has also become far easier to make mice with several mutations. But CRISPR works best at ‚knocking out‘ genes When it comes to adding, or knocking in, information – which is critical for many mouse studies – CRISPR remains a work in progress, leading some researchers to warn that the ES technology is being abandoned prematurely».⁴³

Populationsgenetik: «Gene Drive» bei Insekten

Ist das Genome Editing bei Pflanzen, Nutz- und Versuchstieren vor allem ein Werkzeug, das bisherige Methoden der Gentechnik ersetzen kann, so eröffnet es bei Insekten mit der als Gene Drive bezeichneten Technik neue Möglichkeiten: «... bezeichnet eine Methode, durch die Gene dazu gebracht werden, sich deutlich stärker zu verbreiten als normal. Sie gilt unter Experten als derzeit mächtigste Form der Erbgutveränderung. Denn mit ihr lassen sich unter Umständen ganze Ökosysteme neu gestalten. Gewöhnlich wird ein Gen auf die Hälfte aller Nachkommen vererbt, mit Gene Drive dagegen auf 99 Prozent. Entsprechend rasant verbreitet sich so ein ‚eigennütziges Gen‘ unter sich schnell vermehrenden Tieren wie Moskitos».⁴⁴ Bereits gibt es Ideen, dies praktisch anzuwenden, z.B. um krankheitsübertragende Insekten oder invasive Tierarten zu bekämpfen. Weil es noch umfassender Risiko-Abklärungen bedarf, wurden solche Organismen bis anhin nicht freigesetzt. «Noch allerdings sind die Moskitos nicht bereit für die Freisetzung. Laut der Gates-Stiftung könnte es sogar bis zum Jahr 2029 dauern, bis die sich selbst auslöschenden Moskitos im Kampf gegen Malaria eine Rolle spielen».^{ebd.} Im Labor-Experiment wurde dieses Prinzip an der Anopheles-Mücken, welche den Malaria-Erreger überträgt, mit Hilfe der CRISPR-Methode schon erprobt: «... we observed a strong gene drive at the molecular level, with transmission rates to progeny of 91.4 to 99.6%. Population modelling and cage experiments indicate that a CRISPR-Cas9 construct ... meets the minimum requirement for a gene drive targeting female reproduction in an insect population. These findings could expedite the development of gene drives to suppress mosquito populations to levels that do not support malaria transmission».⁴⁵ Bis zur konkreten Anwendung müssen allerdings nicht nur technische Hürden überwunden werden: «Hat die Menschheit ein Recht, so tief in die Natur einzugreifen? Darf sie riskieren, eine Mückenart auszurotten? Und wer soll einen solchen Entscheid fällen?»⁴⁶

Weil die Gene-Drive-Technologie mit vielen offenen Fragen verbunden ist, haben die Nationalen Akademien der USA eine Expertenkommission ernannt, welche sich mit der Technik, möglichen Anwendungsgebieten und den damit verbundenen Chancen und Risiken befasst hat. Der ausführliche Bericht⁴⁷ zu dieser Untersuchung wurde im Juni 2016 veröffentlicht. In der Medienmitteilung dazu werden die Ergebnisse wie folgt auf den Punkt gebracht: «Gene drives have the potential to address public health threats, conservation-related issues, agricultural pests, and other challenges. For example, gene drives might be developed to modify organisms that carry infectious diseases such as dengue, malaria, and Zika. In agriculture, a gene drive might be used to control or alter organisms that damage crops or carry crop disease. On the other hand, some gene-drive modified organisms might lead to unintended consequences, such as the unintentional disruption of a non-target species or the establishment of a second, more resilient invasive species. ... Laboratory and field research is needed to refine gene drive mechanisms and better understand how gene drives work, from the molecular level through species and ecosystem levels. Meeting this need will require collaboration among multiple fields of study including molecular biology, population genetics, evolutionary biology, and ecology. In addition, open-access, online data banks and standard operating procedures should be established to share information and guide research design».⁴⁸ Dieser Hinweis auf Risiken und Forschungsbedarf kann als klare

⁴³ **Mice made easy.** Jon Cohen, Science Vol. 354, pp. 538-542, 4.11.2016

⁴⁴ **Tödliche Gene.** Antonio Regaldo, Technology Review, Juni 2016, S. 77-78

⁴⁵ **A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector Anopheles gambiae.** Andrew Hammond et al., Nature Biotechnology Vol. 34(1), January 2016, pp. 78-83

⁴⁶ **So lässt sich Malaria ausrotten.** Ori Schipper, NZZ am Sonntag, 19.3.2017

⁴⁷ **Gene Drives on the Horizon.** Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values. Report, The National Academies of Sciences, Engineering, Medicine. The National Academies Press, June 2016, 202 pages

⁴⁸ **Gene-Drive Modified Organisms Are Not Ready to Be Released Into Environment.** The National Academies, Press Release, June 8, 2016

Absage an die Weltgesundheitsorganisation WHO aufgefasst werden, welche die Gene-Drive-Technologie offenbar bereits als konkrete Massnahme gegen das Zika-Virus ins Spiel gebracht hat: «... *die neuen Ausrottungstechnologien mit dem Namen Gene Drive (Genantrieb) ... die einen eher an selbstfahrende Autos denken lassen als an die evolutionäre Dimension des Eingriffs. Was in der Lösungsrhetorik der Weltgesundheitsorganisation untergeht: Niemand will das, am wenigsten die Innovatoren selbst. Die nationalen Wissenschaftsakademien in Washington jedenfalls haben das Problem – nicht als erste und nicht zum ersten mal ... klar formuliert: viel zu riskant, viel zu früh*».⁴⁹

Mögliche Risiken, offene Fragen und rechtliche Aspekte im Hinblick auf die Anwendung der Gene-Drive-Technologie werden auch in einem Gutachten⁵⁰ diskutiert, welches im Auftrag der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) erstellt wurde. Als denkbare Fallbeispiele für die Schweiz werden die Bekämpfung der Tigermücke *Aedes albopictus* sowie die Beseitigung von invasiven oder herbizidresistenten Pflanzenarten erörtert. «*The chapters on the CRISPR/Cas9 technology that could be used to control disease vectors such as mosquitoes, herbicide resistant agricultural weeds or invasive alien plants highlighted potential gaps between law texts in force in certain countries and this rapidly evolving new technology. Biotechnology regulations were written on the basis of biotechnologies developed twenty years ago and will most likely be out of date very soon. To overcome this problem, we encourage regulators to consider a product-based regulation rather than a technology-based regulation*».

Biotechnologie, synthetische Biologie, «Do-it-yourself-biology» und biologische Waffen

In der Biotechnologie dürfte der Nutzen des Genome Editing am raschesten realisierbar sein. Neue, optimierte Verfahren können es ermöglichen, medizinische Wirkstoffe und andere wertvolle Substanzen mit Hilfe von gentechnisch veränderten Bakterien oder Hefezellen effizient herzustellen. «*Groups around the world are engineering yeast, bacteria and other cells to make plastics, biofuels, medicines and even textiles, with the goal of creating living factories that are cheaper, simpler and more sustainable than their industrial counterparts*».⁵¹ Die Forschung und die Produktion finden in geschlossenen Systemen statt und genügen hohen Sicherheitsstandards, weshalb solche Anwendungen kaum problematisch sind. Die synthetische Biologie, die zum Ziel hat, das Genom insbesondere von Mikroorganismen so zu verändern, dass diese ganz neue Eigenschaften erhalten oder gar neue Organismen zu kreieren, könnte auch vom effizienten Werkzeug CRISPR profitieren. So liessen sich neue Methoden zur Herstellung der erwähnten Produkte rascher etablieren. Allerdings ist die synthetische Biologie bisher vor allem ein anspruchsvolles Forschungsvorhaben und das Fernziel eines neu kreierten Genoms verliert womöglich gerade wegen der neuen Methoden an Bedeutung: «*But an explosion in powerful 'gene-editing' techniques, which enable relatively easy and selective tinkering with genomes, raises a niggling question: why go to the trouble of making new life forms when you can simply tweak it?*»⁵² Für Craig Venter, einen der Pioniere der synthetischen Biologie, hängt das von der Zielsetzung ab: «*If you want to make a few changes, CRISPRs are a great tool, but if you are making something new and you're trying to design life, CRISPRs aren't going to get you there*».^{ebd.}

Bereits hat die CRISPR-Methode Eingang gefunden in die Hobby-Labore der so genannten Do-it-yourself-Biologie-Bewegung (DIY Biology). «*It's, like, the most amazing tool ever*», says Andreas Stürmer, a biohacker and entrepreneur who lives in Dublin. «*You could do it in your home*».⁵³ Das weckt auch Bedenken: «*One of the biggest fears surrounding CRISPR is that it could be used to create a genetic modification designed to spread through a population of organisms at an unnaturally fast rate. But Dan Wright, an environmental lawyer and DIY biohacker in Los Angeles, California, thinks that such a scenario is still beyond the ability of most amateurs*».^{ebd.} Wegen der potenziellen Risiken wird die DIY-Szene in den USA überwacht: «*In addition to its creative possibilities, CRISPR also poses potentials for mischief. The US Federal Bureau of Investigation's Bioterrorism Protection Team has painstakingly forged relationships with the biohacker community over the past few years and regularly reminds its members to keep an eye out for suspicious activity*».^{ebd.} Eine andere Einschätzung sieht keine besonderen Risiken bei der Verwendung von CRISPR durch Amateur-For-

⁴⁹ Gen-Erlöser. jom, FAZ, 22.6.2016

⁵⁰ Gene transfer into the environment. Alexandre Aebi and Nicola Schoenenberger, Report mandated by the Federal Ethics Committee on Non-Human Biotechnology (ECNH), 1st of July, 2016

⁵¹ Living factories of the future. Michael Eisenstein, Nature Vol. 531, pp. 401-403, 17.3.2016

⁵² Race to design life heats up. Ewen Callaway, Nature Vol. 531, pp. 557-558, 31.3.2016

⁵³ Biohackers gear up for genome editing. Heidi Ledford, Nature Vol. 524, pp. 398-399, 27.8.2015

scher/innen: «... *the current culture of responsibility among DiY biologists, their collaborative style of working and the fact, that community labs are open spaces in which everyone can see what is going on reduce, if not eliminate, doomsday scenarios of mutant organisms escaping from basements and causing harm*». ⁵⁴

Genome Editing könnte auch als potenzielles Werkzeug zur Herstellung von Biowaffen dienen. Der britische Sicherheitsexperte Malcolm Dando von der University of Bradford findet, dass dies bei der Weiterentwicklung der Biowaffenkonvention (Biological Weapons Convention, BWC) berücksichtigt werden sollte. «... *issues such as the possible dual-use threat from gene-editing systems will not be easily resolved. But we have to try. Without the involvement of BWC, codes of conduct and oversight systems set up at national level are unlikely to be effective ... we need strong international action to monitor and assess the threats from the new age of biological techniques*». ⁵⁵ Zur Thematik der Biosicherheit bzw. von Forschungstätigkeiten, deren Ergebnisse für potenziell gefährliche Anwendungen missbraucht werden könnten (dual use research of concern bzw. DURC) hat die Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) einen Bericht ⁵⁶ veröffentlicht. Dieser befasst sich primär mit den Risiken, welche mit der Publikation heikler Forschungsergebnisse einhergehen, ausgelöst durch Experimente mit gentechnisch veränderten Vogelgrippe-Viren. Doch sollten aus Sicht der EKAH auch weitere Aspekte bei der ethischen Reflexion berücksichtigt werden. «*Angesichts der weiter zunehmenden Wirkungsmacht von – im vorliegenden Kontext: biologischer und medizinischer – Forschung und ihren Ergebnissen (wie aktuell etwa Genome Editing und insbesondere die kontrovers diskutierte Methode CRISPR/Cas-9 und deren Anwendungen zeigen) drängt sich deshalb aus Sicht der EKAH auf, den Fokus der Diskussion zu öffnen und nicht auf den Aspekt der Publikation zu begrenzen*».

1.3. Rechtliche Fragen: Verbot von Keimbahn-Manipulationen, Unklarheit bei Pflanzen, Streit bei Patenten

Bereich Medizin

Klar ist die Rechtslage bei der Gentherapie – zumindest, was die Schweiz betrifft. Klinische Versuche im Bereich der somatischen Gentherapie sind in der Schweiz erlaubt. Sie sind in der Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung geregelt, welche die Ausführungsbestimmungen zum Humanforschungsgesetz enthält: «*Als klinische Versuche der Gentherapie nach dieser Verordnung gelten Versuche, bei denen genetische Information in somatische Zellen eingebracht wird (somatische Gentherapie). Auf klinische Versuche der Gentherapie sowie auf klinische Versuche mit gentechnisch veränderten oder mit pathogenen Organismen finden die Vorschriften dieser Verordnung zu klinischen Versuchen mit Arzneimitteln sinngemäss Anwendung*». ⁵⁷ Eingriffe in die Keimbahn, die Voraussetzung wären für die so genannte Keimbahntherapie, sind in der Schweiz gemäss Artikel 119 der Bundesverfassung explizit verboten: «*Alle Arten des Klonens und Eingriffe in das Erbgut menschlicher Keimzellen und Embryonen sind unzulässig*» (Ziffer 2 Bst. a). Offenbar besteht aber eine gewisse Inkohärenz bei der Regelung der Embryoforschung in verschiedenen Bereichen, wie die Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin festgestellt hat (siehe S. 7).

In einem internationalen Vergleich der Rechtslage im Bereich der Biotechnologie in 16 Ländern wurde auch untersucht, wie Eingriffe in die Keimbahn geregelt sind. «*Where legislation has been adopted either prohibiting or restricting germline interventions, it is most accompanied by criminal sanctions ... (e.g. Australia, Belgium, Brazil, Canada, France, Germany, Israel, Netherlands, and United Kingdom). ... In sum, reproductive purposes are typically outlawed, whereas scientific research activities ... are generally permitted*». ⁵⁸ In dieser Untersuchung erweisen sich die Regelungen in Mexiko (per Gesetz) und China (per Richtlinie) als permissiv. Die Autoren kommen zum Schluss, dass es nicht genügt, einfach das Machbare im Sinne einer de-facto-Politik zu regeln: «... *we believe that the task of adopting policy guidance for the acceptability (if at all) of germline interventions is more than just editing policy to fit individual genomes or circumstances*». Auch in den USA sind Eingriffe in die Keimbahn ausschliesslich zum Zweck der Forschung erlaubt: «*Editing the*

⁵⁴ **Learn from DiY biologists.** Todd Kuiken, Nature, Vol. 531, pp. 167-168, 10.3.2016

⁵⁵ **Find the time to discuss new bioweapons.** Malcolm Dando, Nature Vol. 535, p. 9, 7.7.2016

⁵⁶ **Forschungsfreiheit und Biosicherheit. Ethische Überlegungen am Beispiel von Dual use research of concern.** Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH. Dezember 2015

⁵⁷ **Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung,** Artikel 22, Ziffern 1 und 4

⁵⁸ **Editing policy to fit the genome?** R. Isasi et al., Science Vol. 351, pp. 337-339, 22.1.2016

*genome of a human embryo for research purposes and without intrauterine transfer remains permissible, even though it is ineligible for public funding ... By contrast, editing the genome of a human embryo in the clinical realm followed by intrauterine transfer is precluded».*⁵⁹

Bereich Landwirtschaft und Ernährung

Weil es schon seit über 20 Jahren eine Debatte zur Gentechnik gibt (es sei an die «Genschutz»-Initiative aus dem Jahr 1997 erinnert) und die Anwendungen der grünen Gentechnik von zahlreichen NGOs auch heute noch grundsätzlich abgelehnt werden, gelten in der Schweiz restriktive Regelungen im Bereich der Landwirtschaft bzw. Ernährung, die den potenziellen Risiken Rechnung tragen. Die bisherigen Methoden des Genome Editing (TALEN, ZFN) fallen auch darunter und die neue Methode CRISPR dürfte keine neuen Risiken ins Spiel bringen, die eine zusätzlichen Regelung erforderlich machen. Allerdings gibt es in Bezug auf die Anwendung bestehender Regeln offene Fragen. Zudem werden Stimmen laut, gewisse Vorschriften zu lockern, denn mit den Methoden des Genome Editing sind auch Veränderungen möglich, die nicht von natürlichen Mutationen oder von den Ergebnissen konventioneller Züchtungsverfahren unterschieden werden können. Dies im Gegensatz zu früheren Anwendungen der Gentechnik, bei welcher in der Regel artfremde Gene übertragen wurden, anhand derer die transgenen Organismen als solche erkannt werden konnten. Darauf stützt sich auch das Gentechnikgesetz (GTG) in seiner Definition: *«Gentechnisch veränderte Organismen sind Organismen, deren genetisches Material so verändert worden ist, wie dies unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt».*⁶⁰ Es fragt sich nun, ob mit Genome Editing gezüchtete Organismen überhaupt dem Gentechnikgesetz unterstehen oder ob sie wie konventionell gezüchtete Pflanzen oder Tiere gehandhabt werden können.

In diesem Zusammenhang hat die Nationalrätin Maya Graf eine Interpellation⁶¹ eingereicht. In seiner Stellungnahme verweist der Bundesrat auf das Vorsorgeprinzip und sagt: *«Ausschlaggebendes Kriterium ist somit weniger das Vorhandensein des Transgens im Organismus als vielmehr die Absicht, das genetische Erbe eines Organismus gezielt zu verändern. In seiner gegenwärtigen Fassung bildet das GTG eine Gesetzesgrundlage für die Beurteilung der Risiken von Organismen, deren Erbgut mithilfe neuer Technologien verändert wurde».* Gleichzeitig weist der Bundesrat allerdings auch auf die Unsicherheit bei der Anwendung des Gesetzes hin: *«Durch den Einsatz neuer Technologien (z. B. ZFN, TALEN oder CRISPR/Cas9) lässt sich das Genmaterial eines Organismus sehr präzise verändern, sodass die Veränderung im Zielorganismus nur schwer festgestellt werden kann. Der Bundesrat ist sich der Unsicherheiten bei der Anwendung der Gentechnikgesetzgebung auf solche neuen Technologien bewusst. Zudem hat der Bund gemäss seinem Auftrag (Art. 26 GTG) Überlegungen und einen Dialog über die künftige Entwicklung der Gentechnikgesetzgebung in Bezug auf diese neuen Technologien und die daraus gewonnenen Erzeugnisse angestossen. Zu erwähnen ist insbesondere eine von der Schweizerischen Akademie der Naturwissenschaften im Januar 2015 durchgeführte Diskussionstagung. Sowohl Tiere als auch Pflanzen sind von dieser Problematik betroffen».* Diese Tagung⁶² befasste sich in erster Linie mit dem Genome Editing bei Pflanzen, die Methode CRISPR wurde dabei jedoch nicht thematisiert.

Abklärungen im Hinblick auf die Zulassung von Pflanzen, die mittels Genome Editing verändert wurden, sind sowohl in der Schweiz wie auch in der Europäischen Union im Gang: *«Die Schweizer Behörden haben noch nicht entschieden, ob die Methoden als Gentechnik deklariert werden sollen. Sie nehmen derzeit eine Risiko-beurteilung vor. Man müsse jedes Verfahren einzeln betrachten, einen Grundsatzentscheid lehne man ab. Doch der Spielraum der Schweiz ist begrenzt. Ausschlaggebend ist die EU. Dort zugelassene Pflanzen dürfen in die Schweiz eingeführt werden. Die EU-Kommission hat ihren Entscheid mehrmals verschoben».*⁶³ Seit Jahren wird dieser Positionsbezug der EU erwartet – er wird von der Publikation eines Berichts abhängig gemacht: *«Le retard pris dans la publication de ce rapport souligne les difficultés pour statuer sur ces nouvelles techniques complexes, qui sont aussi soumises à des intérêts économiques», remarque Anne-Gabrielle*

⁵⁹ **The FDA is prohibited from going germline.** I. Glenn Cohen and Eli Y. Adashi, Science Vol. 353, pp. 545-546, 5.8.2016

⁶⁰ **Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich,** Artikel 5

⁶¹ **Neue gentechnische Verfahren. Rechtsunsicherheit bei Anwendungen an Tieren?** Interpellation 15.4200, eingereicht von Maya Graf im Nationalrat am 18.12.2015; sowie Antwort des Bundesrates vom 17.2.2016

⁶² **Tagungsbericht: Neue Verfahren in der Pflanzenzüchtung – Nutzen und Herausforderungen.** Zusammenfassung einer Tagung des Forums Genforschung vom 27. Januar 2015 in Bern

⁶³ **Die totale Gentechnisierung.** Daniel Bütler, Beobachter Nr. 11 / 2016, S. 10-11, 27.5.2016

Wust-Saucy ... cheffe de la section Biotechnologie de l'OFEV». ⁶⁴ In Schweden, das zwar auch der EU angehört, hat die Landwirtschaftsbehörde bereits letztes Jahr entschieden: «*Dort fallen Pflanzen nicht unter die strengen Regulierungen, denen gentechnisch veränderte Organismen unterliegen – unter der Voraussetzung, dass kein fremdes Erbgut in ihnen nachweisbar ist*». ⁶⁵ In den USA ist eine vereinfachte Zulassung nur dann möglich, wenn durch Genome Editing DNA-Elemente entfernt wurden: «*USDA, however, has only ruled so far on crops in which the new genome-editing methods knocked out DNA bases, not those in which they've introduced, replaced, ore added genes. And the United States may still alter its existing policy on GM organisms ...*». ⁶⁶

Was die Regulierung der neuen Methoden für die Pflanzenzüchtung in der Schweiz betrifft, kommt eine Mehrheit der Mitglieder der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) in einem Bericht ⁶⁷ zu den neuen Pflanzenzüchtungsverfahren (NPZV) zu folgendem Schluss: Es ist nicht zulässig, eine Risikobeurteilung auf das blosse Produkt zu reduzieren, unabhängig vom Verfahren, aus dem es hervorgegangen ist. Zudem sieht die EKAH «*angesichts der risikoethischen Überlegungen keinen Grund, im Kontext der NPZV die Anforderungen sowohl an die Verfahren, bei denen Gentechnik im Spiel ist, als auch an die Produkte, bei denen gentechnische Veränderungen nachweisbar bleiben, zu senken. Auch empfiehlt die EKAH, in jenen Fällen, bei denen in den Produkten ... keine gentechnischen Veränderungen nachweisbar sind, die Risikobeurteilung nicht auf die Produkte zu beschränken*». Gentechnik-kritische NGOs lehnen eine produktbezogene Regelung ebenfalls ab. Für sie ist die Methode ausschlaggebend, selbst dann, wenn damit eine Veränderung erzeugt wird, die auch das Produkt der konventionellen Züchtung sein könnte: «*Die Schweizer Allianz Gentechfrei fordert ... dass auch die neuen gentechnischen Pflanzenzuchtverfahren wie CRISPR/Cas im Gentechnikgesetz geregelt werden sollen*». ⁶⁸ Eine andere Sichtweise vertritt die Autorenschaft eines Faktenblatts der Akademien der Wissenschaften Schweiz: «*Aus wissenschaftlicher Sicht ist ein Übergang von einer teilweise prozess- zu einer rein produktbasierten Regulierung der Pflanzenzüchtung angezeigt. Damit lässt sich eine Regulierung schaffen, die mit den rasanten Entwicklungen in der Pflanzenzüchtung Schritt halten kann und die Nutzung der Vorteile neuer Technologien ermöglicht, ohne dass dadurch der Schutz von Mensch, Tier und Umwelt verringert wird*». ⁶⁹ Welche Regelung im Parlament eine Chance haben wird, ist unklar – doch für die Zeit nach der erneuten Verlängerung des Moratoriums für den Anbau von gentechnisch veränderten Pflanzen drängt sich eine Lösung auf: «*Es geht nur darum, ob Parlament und Bundesrat nach Jahren des Hinausschiebens eines Entscheids (Moratorium) das Potenzial der modernen Pflanzenzüchtung anerkennen oder ob man sich, entgegen der wissenschaftlichen Erkenntnis, für ein Totalverbot entscheidet*». ⁷⁰

Patentierung der CRISPR-Technologie

Obwohl die wichtigsten Arbeiten zur Entwicklung der CRISPR-Technologie an Hochschulinstituten geleistet wurden, ist bereits ein Patentstreit über die Rechte an der Technik entbrannt: «*C'est la bataille de la décennie dans le monde des biotechnologies. Une nouvelle méthode de génie génétique est au coeur d'une guerre de brevets sur laquelle la justice américaine vient d'accepter de se prononcer*». ⁷¹ Haupt-Kontrahenden sind Jennifer Doudna von der University of California, Mitautorin des grundlegenden Artikels, der 2012 in der Zeitschrift *Science* erschienen ist und Feng Zhang vom Broad Institute, der seinen Patentantrag zwar später eingereicht hat als Jennifer Doudna, aber behauptet, früher als sie gezeigt zu haben, dass sich die Technik auch bei menschlichen Zellen anwenden lässt. Dieser grundsätzliche Patentstreit wird dadurch kompliziert, weil die amerikanischen Patentbehörde gerade in der Zeit zwischen dem Einreichen der beiden Patentanträge die Regeln geändert hat. Zahlreiche Patente mit weniger weitreichendem Umfang wurden allerdings bereits erteilt: «*Vu ses promesses, la technique CRISPR-Cas et ses dérivés ont déjà fait l'objet d'une myriade de*

⁶⁴ **Débat sur des outils génétiques inédits.** Pascaline Minet, *Le Temps*, 13.8.2016

⁶⁵ **Nudeln mit «Crispr-Kohl».** Stephanie Kusma, *NZZ*, 14.10.2016

⁶⁶ **When is a plant not a GM plant?** Elizabeth Pennisi, *Science* Vol. 353, p. 1222, 16.9.2016

⁶⁷ **Neue Pflanzenzüchtungsverfahren – ethische Überlegungen.** Bericht der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Humanbereich (EKAH), März 2016

⁶⁸ **Was ist das jetzt, Gentech oder herkömmliche Züchtung?** Anke Fossgren, *Sonntags-Zeitung*, 9.10.2016

⁶⁹ **Neue Pflanzenzüchtungstechniken für die Schweizer Landwirtschaft – grosses Potenzial, offene Zukunft.** *Swiss Academies Factsheets* 11 (4), Akademien der Wissenschaften Schweiz, August 2016

⁷⁰ **Die grüne Debatte ist angegraut.** Nik Walter, *Sonntags-Zeitung*, 23.10.2016

⁷¹ **Guerre des brevets pour la chirurgie du gène.** Olivier Dessibourg, *Le Temps*, 22.2.2016

brevets de détails. Les investisseurs se pressent pour placer leurs milliards sur les firmes qui se profilent dans cet eldorado biotechnologique. Mais pour la paternité de la méthode et son exploitation commerciale, le débat fait rage. ... Au Broad Institute, ... l'on indique seulement 'continuer à partager librement la technologie CRISPR-Cas'. Dans Nature, Jacob Sherkow, professeur à la New York Law School, ne croit pas que cet esprit de camaraderie académique prévaudra longtemps, tant les revenus tirés des brevets acquièrent de plus en plus d'importance pour les grandes institutions».^{ebd.} Es gibt auch einen Bezug zur Schweiz, denn die Firma CRISPR Therapeutics, welche von Emanuelle Charpentier, eine der Pionierinnen der Methode, mitgegründet wurde, hat auch einen Sitz in Basel – nicht zuletzt «...pour défendre ses droits d'inventeurs...».^{ebd.}

Der australische Patentanwalt Mark Summerfield, der sich mit dem Fall befasst hat, sieht keine schnelle Lösung: «*What is really behind this is not the academic institutions, it is the commercial interests ... That's when I realized that they're not going to come to an agreement. They're going to fight it out until the bitter end*».⁷² Ein erster Entscheid ist im Februar 2017 gefallen: «*Vorläufiger Sieger im Patentstreit ist das Broad Institut an der Harvard University und am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge, Verliererin die University of California in Berkeley (UCB). Bei dem Entscheid ging es allerdings nicht um prinzipielle Ansprüche an der Technologie, sondern nur um die Frage, ob die Patentansprüche der beiden Konkurrenten sich gegenseitig behindern. Diese Frage verneinte die Appellationskammer des US-Patentbüros und folgte den Argumenten des Broad Institute und dessen Forscher Feng Zhang*».⁷³ Allerdings ist damit der Konflikt nicht gelöst. Der Patentantrag von Berkeley, der während des Appellationsverfahrens sistiert war, wird nun weiterbearbeitet – folgende Szenarien sind dabei möglich: «*Berkeley erhält gar keine Patente, Berkeley erhält die Patente nur für Nicht-Eukaryoten oder Berkeley erhält die Patente für alle Bereiche und Broad verliert sie*».⁷⁴

1.4. Ethische Fragen: Schlussfolgerungen eines Berichts des «Nuffield Council on Bioethics»

Eine interdisziplinäre Expertengruppe des britischen Nuffield Council on Bioethics befasst sich mit dem Thema Genome Editing. Das Gremium hat im September einen Zwischenbericht veröffentlicht, welcher die wichtigsten ethischen Fragen in verschiedenen Anwendungsbereichen des Genome Editing identifiziert. Im folgenden sind einige zentrale Erkenntnisse dieses Berichts⁷⁵ wiedergegeben, hergeleitet aus dem Kapitel «Conclusions» (Section 8, Seiten 111-119).

Als «ethically challenging» werden im Bericht folgende Aspekte bezeichnet:

- Neuartiger Wirkmechanismus. Dies bezieht sich auf die Möglichkeit, mit Hilfe des Genome Editing präzise Mutationen von einzelnen Bausteinen im Genom herbeizuführen, die sich nicht von natürlichen Mutationen unterscheiden und bei denen im nachhinein nicht festgestellt werden kann, ob sie mit Absicht erzeugt wurden oder ob sie durch Zufall entstanden sind. Das stellt eine Herausforderung dar für die Unterscheidung von gentechnisch veränderten und nicht gentechnisch veränderten Organismen, die insbesondere bei Pflanzen und daraus hergestellten Lebensmitteln von Bedeutung ist. Sollten sich Erbkrankheiten durch die Korrektur einer Punktmutation bei einem frühen Embryo verhindern lassen, so dürfte dies zu einer neuen Diskussion rund um Eingriffe in die Keimbahn führen.
- Zugänglichkeit der Technologie. Das CRISPR-Cas9-System ist vergleichsweise einfach in der Handhabung und kostengünstig. Dadurch können auch Benutzer/innen Zugang zu dieser Technologie erhalten, die ausserhalb der scientific community stehen. Dies hat einen Einfluss auf die ethischen Reflexionen und die Art und Weise der Regulierung eine solche Technologie.
- Geschwindigkeit bei der Anwendung und Verbreitung. CRISPR-Cas9 ermöglicht es nicht nur, genetische Manipulationen rasch durchzuführen, sondern die Technologie breitet sich auch rasch in den Forschungslaboratorien aus. Wenn die ethischen Bewertung und die Regulierung damit nicht Schritt halten können, führt dies zu Unsicherheit und womöglich zu Ängsten und Misstrauen in der Bevölkerung. Eine zu starke Fixierung auf die neuen Methoden kann auch dazu führen, dass alternative Ansätze vernachlässigt werden.

⁷² **Titanic clash over CRISPR patents turns ugly.** Heidi Ledford, Nature Vol. 537, pp. 460-461, 22.9.2016

⁷³ **Gefecht unter Genforschern.** Nik Walter, Tages-Anzeiger, 17.2.2017

⁷⁴ **Grosse Erfindung sorgt für schlechte Stimmung.** Lena Stallmach, NZZ, 24.2.2017

⁷⁵ **Genome editing: an ethical review.** Nuffield Council on Bioethics, September 2016

- «Multiplexing». Ein weiterer Grund für ethische Reflexionen ist die Tatsache, dass gleichzeitig zahlreiche Änderungen in demselben Genom ausgeführt werden können. Dadurch erhält beispielsweise die Xenotransplantation (Nutzung von Tierorganen für den Menschen) neue Aufmerksamkeit. Dieses Thema wurde zwar schon ausgiebig diskutiert, doch die Möglichkeiten des Genome Editing lassen es in einem neuen Licht erscheinen – es sind neue Arten von chimären Genomen möglich.

Im Hinblick auf weiterführende ethische Überlegungen bezeichnet der Bericht des Nuffield Council folgende Themen als besonders interessant (Reihenfolge mit abnehmender Dringlichkeit):

- Fortpflanzungsmedizin. Obwohl nicht klar ist, ob eine erfolgreiche in-vitro-Manipulation von Embryonen überhaupt möglich ist und solche Eingriffe in vielen Ländern verboten sind, sollte in Anbetracht der raschen Fortschritte beim Genome Editing rechtzeitig erörtert werden, ob man Eingriffe in die Keimbahn überhaupt will und wenn ja, wie dies geregelt werden soll.
- Nutztiere. Die Forschung zur genetischen Veränderung von Nutztieren ist weit fortgeschritten – verbesserte Tiersorten können zu einer produktiveren Landwirtschaft sowie zu einer besseren Qualität und Sicherheit der Lebensmittel beitragen. Doch genetische Veränderungen an Tieren sowie Aspekte des Tierwohls werden kaum diskutiert, ganz im Unterschied zur Gentechnik bei Pflanzen.
- Veränderung von Wildtieren, um die Ausbreitung von Krankheiten zu verhindern. Durch die Kombination mit Genome Editing kann der Mechanismus des Gene Drive zur effizienten Verbreitung bestimmter Gene verbessert werden. Dadurch ist es dankbar, ganze wildlebende Insektenpopulationen zu verändern, z.B. als Massnahme gegen Malaria. Die ökologischen Folgen sind unklar.
- Xenotransplantation mit «humanisierten» Tieren. Mit Gene Editing könnten Tiere effizienter so verändert werden, dass deren Organe besser mit dem Immunsystem des Menschen verträglich sind und das Risiko der Übertragung von Krankheiten auf den Menschen vermindert wird, sollten diese Organe für Transplantationen verwendet werden. Bisherige Abklärungen zum Thema sollten aktualisiert werden.
- Zellbasierte Therapien. Mittels Genome Editing können Zellen gezielt verändert werden, damit sie für Therapien genutzt werden können. Dabei sollte neben dem therapeutischen Nutzen auch der Sicherheit des Verfahrens Beachtung geschenkt werden; eine wichtige Frage ist zudem, wann eine solche Therapie für die praktische Anwendung bereit ist.
- Pflanzenwissenschaften. Hier sind weniger bedeutende Fortschritte durch Genome Editing zu erwarten (Pflanzen waren schon bisher für gentechnische Veränderungen leicht zugänglich), sondern relevant ist die Tatsache, dass Änderungen möglich sind, welche sich nicht von natürlichen Mutationen unterscheiden. Dies hat Auswirkungen auf die Zulassung und die Akzeptanz solcher Pflanzen.
- Veränderte Muster der Nutzung von Technologien. Genome Editing könnte auch ausserhalb der «klassischen» Bereiche und gut kontrollierten Institutionen Bedeutung erlangen, so auf dem Gebiet der synthetischen Biologie, bei Anwendern wie kleinen Firmen oder Privaten («Do-it-yourself biology») oder in militärischen Forschungseinrichtungen. Diese unkontrollierte Diffusion könnte mit Risiken einhergehen.

1.5. Aktuelle Berichte zum Thema Genome Editing

Bericht⁷⁶ des European Academies Science Advisory Council EASAC

Im Unterschied zum Bericht der amerikanischen National Academies, der auf die medizinischen Anwendungen des Genome Editing ausgerichtet ist (siehe S. 7) und auf eine vertiefte Analyse aufbaut, befasst sich der Bericht der EASAC eher summarisch mit allen relevanten Anwendungsbereichen und formuliert Empfehlungen explizit für die Politik: *«A new report by the European Academies' Science Advisory Council on genome editing gives advice to European policy-makers on groundbreaking research involving genome editing and plants, animals, microbes and patients. In this report, 'Genome Editing: Scientific opportunities, public interests, and policy options in the EU', EASAC emphasises that policy-makers must ensure that the regulation of applications is evidence-based, takes into account likely benefits as well as hypothetical risks, and is proportionate and sufficiently flexible to cope with future advances in the science. ... A few highlights from EASAC's conclusions include:*

- *Regarding **plants**, EASAC advises EU regulators to regulate the specific agricultural trait/product rather than the technology by which it is produced.*

⁷⁶ **Genome Editing: Scientific opportunities, public interests, and policy options in the European Union.** EASAC Policy Report 31, March 2017

- As genome editing pertains to **animals**, livestock breeding in agriculture should also be governed by the same principle as proposed for plant breeding – to regulate the trait rather than the technology and be open and explicit about what is being done.
- With regard to the modification of animals to serve as a source for **xenotransplantation**, EASAC urges European regulators to prepare for the new opportunities coming into range.
- For **gene drive** applications, for example to help in control of disease vectors, EASAC supports proposals for a phased approach to research that will enable responsible development and allow sufficient time to consider what changes might be needed in regulatory frameworks.
- Genome editing in **microbes** does not raise new issues for regulatory frameworks and is currently subject to the established rules for contained use and deliberate release of GMOs. Given the wide range of potential applications, including pharmaceuticals and other high value chemicals, biofuels, biosensors, bioremediation and the food chain, it is important to consider these in the EU strategy for innovation in the bio-economy.
- Regarding **human cell genome editing**, intensive basic and clinical research is needed and should proceed subject to appropriate legal and ethical rules and standardised practices. Clinical use of somatic cell gene editing should be rigorously evaluated within existing and evolving regulatory frameworks. Clinical use of germline interventions (that would be heritable) poses difficult issues and it would be irresponsible to proceed until and unless the relevant scientific, ethical, safety and efficacy issues have been resolved and there is broad societal consensus». ⁷⁷

Bericht des französischen Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques

In Frankreich befasst sich das Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques (OPECST) mit Fragen der Technikfolgen-Abschätzung. Es erarbeitet im Auftrag des Parlaments Berichte, die sich in der Regel auf eine Literaturrecherche, die Befragung von Fachpersonen in Interviews bzw. im Rahmen von Workshops sowie auf öffentliche Anhörungen (auditions publiques) abstützen. Ausgelöst durch die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der Gentechnik erhielt das OPECST 2016 den Auftrag, bereits laufende Studien zu den ökologischen und ökonomischen Auswirkungen der Biotechnologie zu ergänzen und dabei insbesondere den Aspekt des Genome Editing zu berücksichtigen. Daraus entstand der Bericht « Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche », welcher am 28. März 2017 in einer provisorischen Version veröffentlicht wurde⁷⁸.

In der separat publizierten Zusammenfassung⁷⁹ wird die Ausgangslage und die Arbeit am Projekt wie folgt beschrieben:

« Les biotechnologies ont fait récemment des progrès considérables, notamment avec les technologies de modification ciblée de génome (genome editing). Parmi elles, la découverte du système dénommé « CRISPR-Cas9 », par Emmanuelle Charpentier (Française, directrice de l'Institut Max Planck d'infectiologie à Berlin) et Jennifer Doudna (chercheur à l'université de Californie à Berkeley), qui a fait l'objet en 2012 d'une publication dans la revue scientifique américaine Science, constitue une véritable rupture car elle est plus simple, plus rapide et moins coûteuse et fonctionne sur tout organisme vivant.

Les applications possibles sont très prometteuses en médecine humaine (biotechnologies rouges). Ces techniques révolutionnent les méthodes de sélection des plantes (et des animaux) destinés à l'alimentation, dans une « ère post-OGM » (biotechnologies vertes), en rendant possible des procédés industriels respectueux de l'environnement (biotechnologies blanches). Les craintes sont à la hauteur des potentialités : questions éthiques sur la modification de l'espèce humaine, évaluation environnementale et sanitaire des nouvelles techniques de sélection végétale, propriété intellectuelle, biosécurité... Ces nouvelles techniques questionnent l'adéquation des règles actuelles tant au niveau national, qu'eupéen et international.

⁷⁷ EASAC Press Release: New Report on Genome Editing, 23.3.2017

⁷⁸ Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche. Projet de rapport (édition provisoire), OPECST, Paris, 28 mars 2017
http://www2.assemblee-nationale.fr/content/download/52204/505402/version/1/file/Rap+Biotech+RAPPORT2903_1723.pdf

⁷⁹ Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche. Résumé, OPECST, Paris, 28 mars 2017
http://www2.assemblee-nationale.fr/content/download/52205/505410/version/1/file/Rap+Biotechnologies+Resume+29_03.17.pdf

Les rapporteurs présentent leur rapport à l'issue de quinze mois d'étude, de deux auditions publiques contradictoires et ouvertes à la presse, de plusieurs missions en France (Génopole d'Évry, centre INRA de Gruissan dans l'Aude) et à l'étranger (Royaume-Uni, Allemagne, Suisse, États-Unis, Argentine, Brésil) et auprès d'organisations européennes et internationales (Commission européenne, EFSA, OEB, FAO, OMS). Soit l'audition de plus de 220 personnes : scientifiques, médecins, universitaires, ministres, parlementaires, responsables administratifs, industriels, représentants de la société civile, comités d'éthiques, ONG de patients...

Le rapport a étudié (I) la recherche en biotechnologies, (II) les applications des nouvelles biotechnologies à la médecine humaine, (III) les applications à l'environnement, (IV) les applications agricoles dénommées « nouvelles techniques de sélection », (V) les enjeux juridiques et sécuritaires et (VI) l'évaluation des risques et les conditions du débat public ».

Der fast 300 Seiten umfassende Bericht schliesst mit insgesamt 21 Empfehlungen, wobei sich einige explizit auf die (rechtliche) Situation in Frankreich beziehen. Im Bericht werden die Empfehlungen detailliert erklärt – hier seien nur einige davon in Kürze wiedergegeben:

- *Recommandation n° 1 : Pour un effort de recherche accru sur les nouvelles biotechnologies*
- *Recommandation n° 2 : Pas de moratoire, oui aux recherches sur les cellules somatiques*
- *Recommandation n° 3 : Pas de modification des cellules germinales aujourd'hui*
- *Recommandation n° 8 : Pas d'autorisation d'éradication d'espèces vivantes sans possibilité de retour*
- *Recommandation n° 14 : Une reprise de l'expérimentation en plein champ pour les plantes issues des nouvelles biotechnologies*

1.6. Verwendeten Quellen (chronologisch)

- **Keimbahntherapie: Menschendesign durch die Hintertür.** Mediziner wollen männliche Unfruchtbarkeit therapieren, indem sie Spermienzellen genetisch verändern. Stephen S. Hall, Spektrum der Wissenschaft, April 2017, S. 40-47
- **Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche.** Projet de rapport (édition provisoire), OPECST, Paris, 28 mars 2017
- **Les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche.** Résumé, OPECST, Paris, 28 mars 2017
- **So lässt sich Malaria ausrotten.** Mit einer neuen Gentechnik-Methode brächte man gefürchtete Krankheiten innerhalb weniger Jahre zum Verschwinden. Doch wie gefährlich ist der Eingriff ...? Ori Schipper, NZZ am Sonntag, 19.3.2017
- **Genome editors take on crops.** Genome editing technologies may help to enhance global food security. Armin Scheben and David Edwards, Science Vol. 355, pp. 1122-1123, 17.3.2017
- **Grosse Erfindung sorgt für schlechte Stimmung.** Der Streit um die Gentechnologie Crispr ist noch nicht entschieden. Forscher befürchten, dass er ... die Entwicklung neuer Technologien behindert. Lena Stallmach, NZZ, 24.2.2017
- **EASAC Press Release: New Report on Genome Editing.** 23.3.2017
- **Genome Editing: Scientific opportunities, public interests, and policy options in the European Union.** EASAC Policy Report 31, March 2017
- **Gefecht unter Genforschern.** Die Entdeckerinnen der Gen-Schere Crispr/Cas9 haben einen Patentstreit verloren ... Es geht um ein potenzielles Milliardengeschäft. Nik Walter, Tages-Anzeiger, 17.2.2017
- **US science advisers outline path to genetically modified babies.** Sara Reardon, Nature News (online), 14.2.2017
- **Human Genome Editing. Science, Ethics, and Governance.** National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The National Academies Press, Washington, DC, 2017
- **Human Genome Editing. Science, Ethics, and Governance. Report Highlights.** National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The National Academies Press, Washington, DC, 2017
- **Genetisch optimierte Menschen.** Sobald es möglich wird, das Erbgut ungeborener Kinder zu verbessern, wird man es tun. Lena Stallmach, NZZ, 3.12.2016
- **CRISPR gene editing tested in a person.** David Cyranoski, Nature Vol. 539, p. 479, 24.11.2016
- **A better way to hack plant DNA.** As gene editing opens doors, crop researchers are hamstrung by the need for more-modern tools. Heidi Ledford, Nature Vol. 539, pp. 16-17, 3.11.2016
- **Die grüne Debatte ist angegraut.** Der Bundesrat will das Gentechnikgesetz ändern und dabei den Anbau von Gentechpflanzen künftig theoretisch erlauben. Nik Walter, Sonntags-Zeitung, 23.10.2016
- **Nudeln mit «Crispr-Kohl».** Stephanie Kusma, NZZ, 14.10.2016
- **Was ist das jetzt, Gentech oder herkömmliche Züchtung?** Dank Crispr/Cas entstehen ständig neue Sorten. Die gesetzlichen Regelungen sind umstritten. Anke Fossgren, Sonntags-Zeitung, 9.10.2016
- **CRISPR concerns. UK bioethics panel eyes the implication of gene editing.** Heidi Ledford, Nature Vol. 538, p. 17, 6.10.2016
- **Eine neue Ära?** Die einen preisen es als «Gotteswerkzeug», andere sprechen von dem vermessenen Versuch «Gott zu spielen». Gemeint ist das genomchirurgische Verfahren CRISPR-Cas9. Wolfgang Huber, FAZ, 26.9.2016
- **Titanic clash over CRISPR patents turns ugly.** Accusations of impropriety feature in escalating dispute. Heidi Ledford, Nature Vol. 537, pp. 460-461, 22.9.2016

- **Zurück in die Zukunft.** Die neuen Entwicklungen beflügeln die Gentherapie, doch am Ziel sind wir in der Medizin noch lange nicht. Christof von Kalle, FAZ, 21.9.2016
- **When is a plant not a GM plant?** Elizabeth Pennisi, Science Vol. 353, p. 1222, 16.9.2016
- **Genome editing: an ethical review.** Nuffield Council on Bioethics, September 2016
- **Débat sur des outils génétiques inédits.** Des outils de biologie moléculaire récemment mis au point brouillent la frontière entre plants OGM et variétés conventionnelles. Pascaline Minet, Le Temps, 13.8.2016
- **The FDA is prohibited from going germline.** Full stop: U.S. Congress precludes human germline modification. I. Glenn Cohen and Eli Y Adashi, Science Vol. 353, pp. 545-546, 5.8.2016
- **Aufschwung für die Gentherapie.** In China wenden Forscher die neue Gentechnische Methode Crispr/Cas9 erstmals beim Menschen an. Matthias Meili, Der Bund, 3.8.2016
- **Gentechnik im Tarnmantel.** CRISPR/Cas ist gerade dabei, die Landwirtschaft zu revolutionieren. Stephen S. Hall, Spektrum der Wissenschaft, August 2016, S. 54-62
- **Neue Pflanzenzüchtungstechniken für die Schweizer Landwirtschaft – grosses Potenzial, offene Zukunft.** Swiss Academies Factsheets 11 (4), Akademien der Wissenschaften Schweiz, August 2016
- **First trial of CRISPR in people.** Chinese team approved to test gene-edited cells in people with lung cancer. David Cyranoski, Nature Vol. 535, pp. 476-477, 28.7.2016
- **Novartis-Krebstherapie im Stresstest.** Sergio Aiolfi, NZZ, 13.7.2016
- **Find the time to discuss new bioweapons.** The Biological Weapons Convention needs to take the assessment of emerging scientific dangers more seriously. Malcolm Dando, Nature Vol. 535, p. 9, 7.7.2016
- **Crispr bringt Krebskranken neue Hoffnung.** Vier Jahre nach ihrer Entdeckung soll die Gentechnik-Methode bereits an Patienten getestet werden. Lena Stallmach, NZZ, 1.7.2016
- **Gene transfer into the environment.** Alexandre Aebi and Nicola Schoenenberger, Report mandated by the Federal Ethics Committee on Non-Human Biotechnology (ECNH), 1st of July, 2016
- **Calculated risks.** Gene-therapy trials must move forward, but not without due consideration of the dangers. Editorial, Nature Vol. 534, p. 590, 30.6.2016
- **Gene-Drive Modified Organisms Are Not Ready to Be Released Into Environment.** New Report Calls for More Research and Robust Assessment. The National Academies, Press Release, June 8, 2016
- **Gene Editing an menschlichen Embryonen – Eine Auslegung.** Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin (NEK). Bern, Juni 2016
- **Tödliche Gene.** Mithilfe der Gentechnik können die Menschen erstmals die Malaria-Mücke ausrotten. Aber dürfen wir das auch? Antonio Regalado, Technology Review, Juni 2016, S. 77-78
- **Kann der Mensch es besser machen als die Evolution?** Die neue Gentechnologie und die Selbstüberschätzung der Lebensingenieure. Hans-Jörg Rheinberger, NZZ, 31.5.2016
- **Die totale Gentechnisierung.** Neue gentechnische Methoden sind nicht mehr nachweisbar. Bald könnte selbst Biofood genmanipuliert sein. Ohne dass Konsumenten etwas davon erfahren. Daniel Bütler, Beobachter Nr. 11 / 2016, S. 10-11, 27.5.2016
- **Paying for future success in gene therapy.** We must consider potential value, pricing, and sustainability of emerging gene therapies. Stuart H. Orkin and Philip Reilly, Science, Vol. 352, p. 1059, 27.5.2016
- **Gentech ohne Freisetzungsversuche.** Neueste Gentechnische Methoden sind so gut, dass sich veränderte Pflanzen gar nicht von herkömmlichen Züchtungen unterscheiden. Felix Straumann, Tages-Anzeiger, 18.5.2016
- **Der Hornkuh-Rebell.** Wie der Bergbauer Armin Capaul fast im Alleingang eine Volksinitiative lanciert. Nadine Jürgensen, NZZ, 13.5.2016
- **Chinese scientists genetically modify human embryos.** David Cyranoski, Nature Vol. 520, pp. 593-595, 30.4.2016
- **Embryo-editing research gathers momentum.** Scientists proceed with human-genome-editing experiments as ethical debate continues. Ewen Callaway, Nature Vol. 532, pp. 289-290, 21.4.2016
- **Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation.** Emily Waltz, Nature Vol. 532, p. 293, 21.4.2016
- **Breeding controls.** Scientists must help to inform regulators wrestling with how to handle the next generation of genetically engineered crops. Editorial, Nature Vol. 532, p. 147, 14.4.2016
- **US rethinks crop regulation.** Committee begins study to guide oversight of gene-edited organisms. Heidi Ledford, Nature Vol. 532, pp. 158-159, 14.4.2016
- **Race to design life heats up.** Craig Venter's minimal-cell triumph comes as the CRISPR gene-editing method provides alternative ways to tinker with life's building blocks. Ewen Callaway, Nature Vol. 531, pp. 557-558, 31.3.2016
- **Living factories of the future.** Scientists are designing cells that can manufacture drugs, food and materials – and even act as diagnostic biosensors. Michael Eisenstein, Nature Vol. 531, pp. 401-403, 17.3.2016
- **Referat «CRISPR-Cas genome editing: from biology to biotech and biosecurity»** von Prof. Martin Jinek (Universität Zürich), 17. März 2016 anlässlich der Sitzung der Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit EFBS
- **Learn from DIY biologists.** The citizen-science community has a responsible, proactive attitude that is well suited to gene-editing. Todd Kuiken, Nature, Vol. 531, pp. 167-168, 10.3.2016
- **Neue Pflanzenzüchtungsverfahren – ethische Überlegungen.** Bericht der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Humanbereich (EKAH), März 2016
- **Tomorrow's children.** What would genome editing really mean for future generations? Erika Check Hayden, Nature, Vol. 530, pp. 402-405, 25.2.2016
- **Guerre des brevets pour la chirurgie du gène.** Olivier Dessibourg, Le Temps, 22.2.2016
- **Neue gentechnische Verfahren. Rechtsunsicherheit bei Anwendungen an Tieren?** Interpellation 15.4200, eingereicht von Maya Graf im Nationalrat am 18.12.2015; sowie Antwort des Bundesrates vom 17.2.2016
- **Embryo editing gets green light.** UK decision sets precedent for research on editing genomes of human embryos. Ewen Callaway, Nature Vol. 530, p. 18, 4.2.2016
- **Briten setzen die «Gen-Schere» an.** Forschung am menschlichen Embryonen. Stephanie Kusma, NZZ, 2.2.2016
- **Editing policy to fit the genome?** Framing genome editing policy requires setting thresholds of acceptability. R. Isasi et al., Science Vol. 351, pp. 337-339, 22.1.2016
- **A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector Anopheles gambiae.** Andrew Hammond et al., Nature Biotechnology Vol. 34(1), January 2016, pp. 78-83

- **Germline editing dominates DNA summit.** John Travis, *Science*, Vol. 350, pp. 1299-1300, 11.12.2015
- **Global summit reveals divergent views on human gene editing.** Representatives discuss the ethical, social and legal issues that unite and divide them. Sara Reardon, *Nature* Vol. 528, p. 173, 10.12.2015
- **On Human Gene Editing: International Summit Statement.** The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington 2015
- **Forschungsfreiheit und Biosicherheit. Ethische Überlegungen am Beispiel von Dual use research of concern.** Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH. Dezember 2015
- **Potenzial und Herausforderungen der Genomchirurgie mit CRISPR.** Anita Rauch, Ruxandra Bachmann-Gagescu; SAMW-Bulletin Nr. 4 / 2016, S. 2-5, November 2015
- **Chancen und Grenzen des genome editing.** Leopoldina (Hrsg.), Halle (Saale), September 2015
- **Stammzellen und Genome Editing bei Nutztieren: Perspektiven für die Landwirtschaft und die medizinische Forschung.** Eckhard Wolf, Gutachten im Auftrag der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Humanbereich (EKAH), September 2015
- **Biohackers gear up for genome editing.** Amateurs are ready and able to try the CRISPR technique for rewriting genes. Heidi Ledford, *Nature* Vol. 524, pp. 398-399, 27.8.2015
- **Tagungsbericht: Neue Verfahren in der Pflanzenzüchtung – Nutzen und Herausforderungen.** Zusammenfassung einer Tagung des Forums Genforschung vom 27. Januar 2015 in Bern
- **Genomchirurgie beim Menschen – Zur Verantwortlichen Bewertung einer neuen Technologie.** Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften, Berlin 2015
- **Biotechnology. Rewriting the genome.** A bacterial enzyme that uses guide RNA molecules to target DNA for cleavage has been adopted as a programmable tool ... Emmanuelle Charpentier, Jennifer A. Doudna; *Nature*, Vol. 495, pp. 50-51, 7.3.2013
- **Efficient design and assembly of custom TALEN and other TAL effector-based constructs for DNA targeting.** Thomas Cermak, *Nucleic Acids Res.* 2011, 39(12): e82
- **An improved zinc-finger nuclease architecture for highly specific genome editing.** Jeffrey C. Miller et al., *Nature Biotechnology* 25, 778 - 785 (2007)
- **Gentherapie.** Anne Eckhardt, Programm TA, Schweizerischer Wissenschaftsrat, 1999, S. 92
- **Gene Therapy for Human Genetic Disease?** Theodore Friedmann, Richard Roblin, *Science* Vol. 175, p. 949, 3.3.1972

AR / 6.4.2017

2. Relevante Aspekte für eine TA-SWISS-Studie

2.1. Bereich Medizin

- Welche schon bisher experimentell erprobten Vorhaben wie Gentherapie, Embryoforschung oder Xenotransplantation müssen wegen des Potenzials und allfälliger Risiken von Methoden wie CRISPR neu bewertet werden und wie? (medizinische, ethische und rechtlicher Aspekte)
- Welche Bedeutung könnte die somatische Gentherapie in Zukunft erlangen? Ist deren breite Anwendung realistisch und wie liesse sie sich ggf. ins Gesundheitssystem integrieren, auch unter Berücksichtigung der Kosten?
- Welche neuen Anwendungen sind absehbar?
- Welcher erwartete Nutzen bzw. welche Art von Untersuchungen würden ggf. zu Forschungszwecken eine Lockerung des Verbots von Eingriffen in die Keimbahn zur Debatte stellen? Gibt es – z.B. anhand der Resultate von Tierversuchen – überhaupt Argumente für einen solchen Schritt und wenn ja welche?
- Ist die gegenwärtige Regelung der Forschung an Embryonen in der Schweiz in Anbetracht der neuen technischen Möglichkeiten noch zweckmässig oder sollte sie angepasst werden und wenn ja, wie?
- Wie könnte eine Regelung aussehen, die genetische Eingriffe an Keimzellen und Embryonen erlaubt, aber Anwendungen im Sinne der Keimbahntherapie ausschliesst?
- Wie kann allenfalls der Bedarf einer Keimbahntherapie begründet werden, wenn dasselbe Ziel mit der seit kurzem in der Schweiz erlaubten Präimplantationsdiagnostik (PID) auch erreicht werden kann?
- Wie ist die anhaltende Präsenz des Konzepts einer Keimbahntherapie zu erklären, obwohl diese sich wesentlich von einer Therapie im Sinne einer Heilung eines Patienten/einer Patientin unterscheiden würde, da die betroffene Person zum Zeitpunkt des Eingriffs ja noch gar nicht geboren wäre?
- Wie müsste die Bilanz von Chancen und Risiken aussehen, um die Grenze der Grundlagenforschung an Keimzellen und Embryonen überschreiten zu können und auch Forschung im Hinblick auf die Keimbahntherapie zuzulassen?
- Sollten künftige Entwicklungen den Eingriff in die Keimbahn als realistische Option erscheinen lassen – wie könnten zulässige Anwendungsbereiche definiert werden (Vermeidung von «Human Enhancement»)? Wer hätte Zugang dazu? Wer würde die Kosten dafür übernehmen?

2.2. Bereich Pflanzen, Tiere, Mikrobiologie und Biotechnologie

- Welche neuen Chancen und Risiken – solche, die in der bisherigen Gentechnik-Diskussion nicht thematisiert wurden – ergeben sich aus dem Genome Editing?
- Welche Argumente gibt es in der kontroversen Diskussion, ob mittels Genome Editing veränderte Sorten als gentechnisch verändert zu betrachten sind oder nicht?
- Welche Anpassungen von Regelungen wären zweckmässig z.B. bei der Zulassung von Pflanzen und bei der Kennzeichnung von Produkten, weil zumindest bei einigen Anwendungen des Genome Editing sich die Änderungen nicht von natürlich Mutationen unterscheiden und deshalb nicht nachweisbar sind?
- Welche Rolle könnte das Genome Editing bei der Tierzucht spielen – einem Bereich, der im Vergleich zu den Anwendungen bei Pflanzen kaum thematisiert wird?
- Sind Gene Drive Anwendungen für die Schweiz absehbar (z.B. zur Bekämpfung von Schädlingen in der Landwirtschaft) und wenn ja, wie müssten diese gehandhabt werden?
- Könnte das Genome Editing für militärische oder terroristische Zwecke verwendet werden (Dual use research of concern, DURC) und gibt es Risiken bei der Anwendung der Technologie durch Amateur-Forscher/innen (Do-it-yourself biology)?

2.3. Querschnittsthemen

- Welche wirtschaftliche Potenziale sind mit Genome Editing verknüpft (Pharmaindustrie, Agroindustrie) – welche Chancen bietet dabei das Genome Editing auch kleineren und mittleren Firmen in Bereichen, die von grossen Konzernen dominiert werden?
- Wie wirken sich die offenen Fragen zur Patentierung von Methoden des Genome Editing aus auf die Forschung im öffentlichen Bereich und auf den Biotech-Standort Schweiz?

3. Données sur la teneur et le déroulement de l'étude

Teneur de l'étude

Cette **étude interdisciplinaire** évaluera les **opportunités et les risques de l'édition génomique**. Son champ d'investigation inclura la médecine, la biotechnologie et l'agriculture. Elle procédera à un **état des lieux** des applications qui existent déjà, de celles qui font l'objet de recherches et des futurs domaines d'application prévisibles. Des aspects donnant lieu à controverse ou particulièrement importants dans le contexte suisse seront analysés plus en profondeur.

Dans le **domaine médical**, la question se pose de réévaluer par exemple la thérapie génique somatique, les interventions sur la lignée germinale, la xénotransplantation ou encore la recherche sur les embryons. Quelles nouvelles possibilités l'édition génomique ouvre-t-elle dans ce contexte ? Dans quelle mesure donne-t-elle lieu à des projets réalistes ? Comment les évaluer en comparaison d'autres méthodes et les juger **du point de vue éthique** ? Que rend possible en Suisse la **situation juridique actuelle** ?

Pour ce qui est **des plantes, des animaux et de la biotechnologie**, l'étude exposera les opportunités et les risques prévisibles découlant de l'édition génomique, notamment pour l'agriculture et l'alimentation, et précisera les effets que cela peut avoir sur l'acceptation, par les consommateurs, de produits ayant un lien avec cette nouvelle technique.

Au chapitre des **questions économiques**, il faudra mettre en évidence les potentiels que l'édition génomique peut avoir pour l'industrie (agronomique, pharmaceutique) – aussi pour la place biotechnologique suisse et pour les petites entreprises – et évaluer la situation en considération des questions ouvertes, notamment du litige sur le brevetage de la méthode CRISPR-Cas9.

Dans le **contexte juridique**, il s'agira d'examiner comment ces nouveaux développements sont couverts par des réglementations existantes dans les domaines mentionnés et, partant, d'apprécier la marge de manœuvre pour de nouvelles applications. Une question particulièrement intéressante est de savoir dans quelle mesure des plantes et des animaux transformés par des méthodes d'édition génomique doivent être considérés ou non comme génétiquement modifiés et quels effets cela peut avoir en matière d'autorisation de ces organismes ou d'étiquetage des denrées alimentaires produites à partir de ceux-ci. Etant donné les interdictions actuelles (par exemple au sujet des interventions sur la lignée germinale), des arguments seront exposés pour ou contre un assouplissement de la législation concernée.

Pour terminer, l'étude procédera à une **évaluation globale**, en tirera des **conclusions** et formulera si possible des **recommandations** à l'intention des décideurs, notamment du monde politique, sur la manière d'aborder cette problématique.

Dépôt des dossiers

Les propositions doivent satisfaire aux « Règles à suivre pour la présentation des dossiers de candidature » selon le point 4 (page 22) de ce document. Les offres (en format pdf) doivent être envoyées à l'adresse électronique suivante : info@ta-swiss.ch. **La date limite de soumission est fixée au 7 juillet 2017**. Pour plus d'informations : téléphone 031 310 99 60, fax 031 310 99 61

Lors de l'évaluation des offres, le budget requis sera également pris comme critère, en plus du caractère interdisciplinaire et de la compétence de l'équipe de projet. La décision concernant le choix d'une offre devrait être connue au mois de septembre 2017.

Réalisation de l'étude

Le Secrétariat de la Fondation pour l'évaluation des choix technologiques mettra sur pied un groupe de spécialistes (dit groupe d'accompagnement) représentatif des différents aspects thématiques de l'étude. La proposition acceptée sera présentée à ce groupe d'accompagnement avant que ne débute sa réalisation, lequel pourra, d'entente avec le Secrétariat, influencer sur les priorités et la marche à suivre. Pendant la durée de l'étude, le groupe de projet rédigera de trois à cinq documents de travail ou rapports intermédiaires à

l'intention du groupe d'accompagnement et du Secrétariat. Ces comptes rendus serviront de base de discussion, étant entendu que chaque nouvelle phase du projet ne sera entreprise qu'après accord avec ces deux instances.

Budget et calendrier

Cadre budgétaire : Fr. 100'000.- à Fr. 160'000.-

Dans ce cadre budgétaire, la TVA est incluse; il incombe au groupe de projet d'examiner son éventuel assujettissement à la TVA.

Début de la réalisation : octobre 2017 (éventuellement plus tard, à discuter)

Durée du projet : 12 à 15 mois environ

4. Règles à suivre pour la présentation des dossiers de candidature

Nous vous prions de structurer votre proposition selon le schéma de soumission suivant (étant entendu que les sous-rubriques ne sont que des **exemples** et peuvent, par conséquent, être adaptées à la spécificité du cas):

1. Analyse de la situation: positionnement et justification de la recherche

- Raisons justifiant une étude TA sur le thème proposé
- Portée nationale et internationale du sujet
- Enjeux technologiques, économiques, politiques et sociaux
- État des connaissances avec mise en relief des aspects utiles à la TA
- Avancées prévisibles dans le domaine d'investigation envisagé

2. Exposé de la problématique

- Questions auxquelles il s'agit de répondre
- Objectifs concrets de la proposition ou de l'étude
- Nouveaux résultats et nouvelles conceptions amenés par l'étude

3. Structuration et délimitation de la recherche

- Groupes ciblés et points de focalisation
- Eventuellement: subdivision en projet principal et sous-projets
- Liens existants ou prévus avec d'autres projets traitant de problématiques similaires (contacts nationaux et internationaux)

4. Méthodologie

- Méthodes entrant en ligne de compte pour traiter le sujet (élaboration de variantes)
- Évaluation de ces méthodes en fonction de la problématique et arguments en faveur de celle proposée
- Description de la démarche empirique

5. Coordination du projet

- Composition de l'équipe: chef(fe) de projet et collaborateurs(trices)
- Composition du ou des groupes d'experts
- Principales institutions et personnes de contact (partenaires éventuels; voir aussi point 3)

6. Prestations antérieures

- Listage des travaux déjà réalisés dans le domaine concerné par les membres de l'équipe de projet

7. Programme de travail

- Calendrier énumérant les tâches à accomplir avec indication des délais et des dates d'achèvement ainsi que des responsables de leur observation

8. Plan de financement

- Budget prévisionnel détaillé avec évaluation des moyens nécessaires à la réalisation de chacune des tâches (ou phases) telles que définies au point 7.

9. Diffusion des résultats

- Moyens à mettre en œuvre pour informer l'opinion
- Listage des groupes cibles particulièrement visés et des moyens à utiliser pour les atteindre
- Estimation du coût supplémentaire engendré par la diffusion des résultats