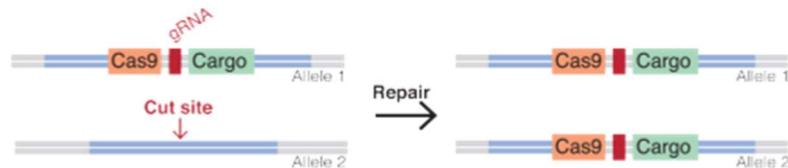


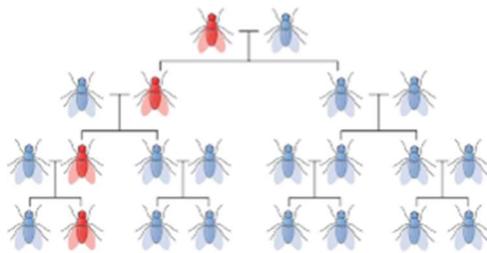


Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

## Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich

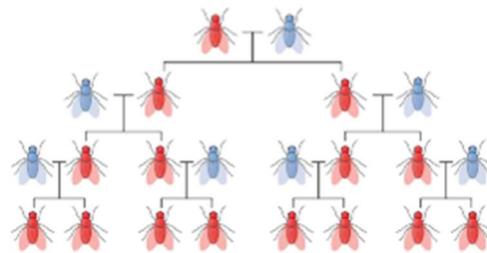


Normal inheritance



Altered gene does not spread

Gene drive inheritance



Altered gene is always inherited

# Gene Drives

## Kurzbericht





Inhaltsverzeichnis	Seite
<b>1. Zusammenfassung</b>	<b>1</b>
<b>2. Was sind Gene Drives?</b>	<b>3</b>
<b>3. Forschung und Anwendung</b>	<b>4</b>
3.1. Stand der Forschung	4
3.2. Voraussetzungen für die Anwendung von Gene Drives	4
3.3. Mögliche Anwendungsgebiete von Gene Drives	6
<b>4. Akteure und Interessen</b>	<b>9</b>
4.1. Forschungseinrichtungen	9
4.2. Biotechnologie-Unternehmen	10
4.3. Öffentliche Hand, gemeinnützige Organisationen und Interessengemeinschaften	11
4.4. Organisationen mit Relevanz für die innere und äussere Sicherheit	13
4.5. Gesellschaftliche Akzeptanz	14
<b>5. Regulierung von Gene Drives</b>	<b>16</b>
5.1. Grundlagen	16
5.2. Laborversuche mit Gene Drives	17
5.3. Freisetzungsversuche mit Gene Drives	19
5.4. Inverkehrbringen von Gene Drives	20
5.5. Einsatz von Gene Drives in Notsituationen	21
<b>6. Risikoermittlung und -bewertung</b>	<b>22</b>
6.1. Grundlagen	22
6.2. Risikorelevante Merkmale von Gene Drives	23
6.3. Schäden aufgrund von Gene Drives	24
6.4. Massnahmen zur Risikoverminderung	28
6.5. Risikoermittlung und -beurteilung von Gene Drives	31
<b>7. Fallbeispiel Schraubenwurmfliege</b>	<b>36</b>
7.1. Ausgangslage	36
7.2. Anwendung der Sterile-Insekten-Technik	37
7.3. Risiken der Sterile-Insekten-Technik	39
7.4. Anwendung von Gene Drives	41
7.5. Sterile-Insekten-Technik vs. Gene Drives	41
<b>8. Fallbeispiel invasive Mäuse</b>	<b>44</b>

<b>9. Fallbeispiele in der Schweiz</b>	<b>46</b>
9.1. Dissertation «Kontrolle von Gene Drives bei Hausmäusen» (Universität Zürich)	46
9.2. Mögliches Forschungsthema «Gene Drives mit antiparasitischen Genen im Bereich der Veterinärmedizin» (Universität Zürich)	47
9.3. Forschungsthema «Sterile-Insekten-Technik in der Umwelt» (Universität Basel)	48
<b>10.Literatur</b>	<b>49</b>
<b>11.Abkürzungen</b>	<b>56</b>

5. November 2018

Verteiler: Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH

Quelle Titelbild: [https://en.wikipedia.org/wiki/Gene\\_drive](https://en.wikipedia.org/wiki/Gene_drive)

risicare GmbH  
Bühlstrasse 19, 8125 Zollikerberg  
Tel. 079 388 83 83  
info@risicare.ch, www.risicare.ch

## 1. Zusammenfassung

Was sind Gene Drives?

Als Gene Drives werden genetische Elemente bezeichnet, die sich bei sexueller Vermehrung mit einer Wahrscheinlichkeit, die deutlich grösser als 0.5 ist, auf die Nachkommen eines Organismus vererben. Gene Drives sind daher grundsätzlich in der Lage, sich in einer gesamten Population auszubreiten.

Natürlich vorkommende Gene Drives sind seit Jahrzehnten bekannt. Neue gentechnische Verfahren, vor allem die CRISPR/Cas9-Methode, rücken nun die Freisetzung hochwirksamer gentechnisch erzeugter Gene Drives biotechnologisch in Reichweite.

Forschung zu Gene Drives

Die Forschung zu gentechnisch erzeugten Gene Drives ist derzeit stark auf die Eindämmung von Insektenpopulationen ausgerichtet. Dabei stehen Insekten im Vordergrund, die Krankheiten des Menschen übertragen oder Schäden in der Landwirtschaft verursachen.

Biowissenschaftliche Forschung mit oder zu gentechnisch erzeugten Gene Drives findet in der Schweiz gegenwärtig kaum statt. Diese Situation könnte sich aber rasch verändern, beispielsweise wenn eine Person mit entsprechendem Forschungsschwerpunkt an eine Schweizer Hochschule wechselt.

Die konzeptionelle Machbarkeit von Gene Drives, die die Eigenschaften einer gesamten Population verändern, wurde für einzelne Arten in geschlossenen Systemen gezeigt. International herrscht weitgehende Einigkeit darüber, dass zu den gentechnischen Methoden, mit denen Gene Drives erzeugt werden, und zur Entwicklung von Gene Drives in natürlichen Populationen noch Ungewissheiten und Forschungsbedarf bestehen.

Akteure, Interessen und Regulierung

Gegenwärtig befassen sich vor allem Forschende sowie gemeinnützige und militärische Organisationen aktiv mit Gene Drives. Viele Akteure sind bestrebt, die gesellschaftliche Akzeptanz für Gene Drives zu beeinflussen. Gemeinnützige Organisationen engagieren sich sowohl für als auch gegen die Freisetzung von Gene Drives.

Angesichts der potentiell grenzüberschreitenden Wirkungen von Gene Drives sind internationale Regelungen, insbesondere zur Freisetzung von Gene Drives, erforderlich. Die bisherigen Versuche, solche Regelungen auf der Ebene der Vereinten Nationen und der Europäischen Union herbeizuführen, waren wenig erfolgreich.

Einschätzung und Beurteilung von Risiken

In der Schweiz sind Versuche mit Gene Drives durch die Einschliessungs- und die Freisetzungsverordnung geregelt. Manche Gene Drives sind in der Lage, ganze Populationen zu durchdringen, was bei Organismen mit kurzen Generationszeiten sehr rasch erfolgen kann. Angesichts dieser Eigenschaft erscheint es sinnvoll, Anpassungen an den Bestimmungen zu Risikoeinschätzung und -beurteilung im schweizerischen Gentechnikrecht für Gene Drives zu prüfen.

Einige Autoren schlagen zur Einschätzung und Beurteilung von Gene Drives alternative Methoden zur klassischen Risikoermittlung und -beurteilung vor, die sich beispielsweise an Verfahren der Technikfolgenabschätzung orientieren.

Aus politischer Perspektive liegt die Forderung nahe, gentechnisch erzeugte Gene Drives reversibel zu gestalten. Was unter Reversibilität zu verstehen ist und wie die Forderung nach Reversibilität umgesetzt werden soll, ist jedoch noch nicht geklärt.

## 2. Was sind Gene Drives?

Begriff «Gene Drives»

Für einen Organismus, der aus sexueller Fortpflanzung hervorgegangen ist, liegt die Wahrscheinlichkeit, eines der beiden Allele eines bestimmten Gens seiner Eltern zu erben, im Allgemeinen bei 0.5. Als Gene Drives werden «genetische Elemente bzw. Genkonstrukte» (ZKBS 2016, 1) bezeichnet, die sich mit einer Wahrscheinlichkeit vererben, die deutlich grösser als 0.5 ist.

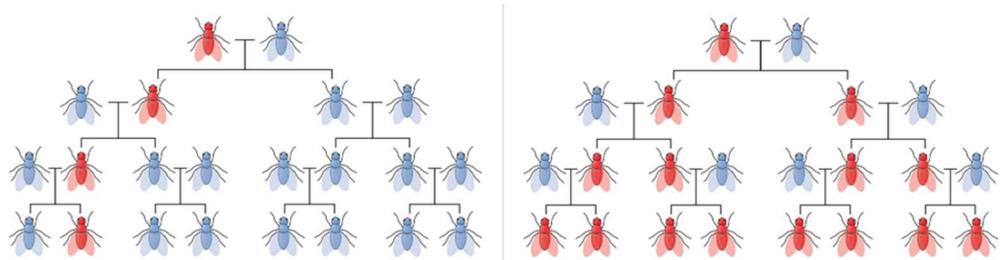


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Gene Drives. Links ist die Vererbung dargestellt, bei der ein Gen (rot markiert) an die Hälfte der Nachkommen weitergegeben wird. Rechts ist ein Gene Drive skizziert, bei dem sich das Gen an alle Nachkommen vererbt und damit schnell in der Population ausbreitet (scnat 2018).

Freisetzung

Werden Gene Drives in natürliche Populationen eingebracht, so breiten sich manche, aber nicht alle von ihnen in der Population aus (Bartsch et al. 2017). Entscheidend dafür, ob sich ein Gene Drive verbreitet, ist unter anderem die Wahrscheinlichkeit, mit der er an Nachkommen eines Organismus vererbt wird, und sein Einfluss auf die Fitness der Organismen, die den Gene Drive tragen (vgl. Kapitel 3.2).

Funktionsweise

Gene Drives werden durch natürliche Mechanismen verursacht, wie beispielsweise springende Gene (Transposons), den Maternal Effect Dominant Embryonic Arrest oder den Meiotic Drive (AAS 2017, 14; Champer et al. 2016). Einige dieser Mechanismen sind bereits seit langem bekannt. Transposons beispielsweise wurden 1948 entdeckt, der Meiotic Gene Drive erstmals in den 1950er Jahren beschrieben.

Ein erstes Konzept für technisch erzeugte Gene Drives, mit denen pathogene Eigenschaften von Organismen in wilden Populationen eingedämmt werden sollen, wurde 1968 entwickelt (AAS 2017, 3). Aufgrund von Fortschritten in der Gentechnik sind inzwischen verschiedene Verfahren und Werkzeuge verfügbar, um Gene Drives gentechnisch zu implementieren. Gegenwärtig steht dabei die Genom-Editierung im Vordergrund, die präzise Veränderungen im Genom erlaubt. Die Entdeckung der CRISPR/Cas9-Methode für gentechnologische Zwecke, die im Jahr 2012 veröffentlicht wurde, hat die Erforschung von Gene Drives stark stimuliert und in der Folge international auch den gesellschaftlichen Diskurs zu diesem Thema angeregt.

### 3. Forschung und Anwendung

Bei der Forschung zu gentechnisch erzeugten Gene Drives steht derzeit die Eindämmung von Populationen von Insekten im Vordergrund, die Krankheiten des Menschen übertragen oder Schäden in der Landwirtschaft verursachen. Die konzeptionelle Machbarkeit von Gene Drives, die die Eigenschaften einer gesamten Population verändern, wurde für einzelne Arten in geschlossenen Systemen gezeigt. International herrscht weitgehende Einigkeit darüber, dass zu den gentechnischen Methoden, mit denen Gene Drives erzeugt werden, und zur Entwicklung von Gene Drives in natürlichen Populationen noch Ungewissheiten und Forschungsbedarf bestehen.

#### 3.1. Stand der Forschung

##### Natürliche Gene Drives

Natürliche Gene Drives werden bereits seit Jahrzehnten erforscht (vgl. Kapitel 2). Wissenschaftliche Untersuchungen zum Verhalten natürlicher Gene Drives in der Umwelt (vgl. zum Beispiel Kapitel 9.1) liefern Erkenntnisse, die sich teilweise auf das Verhalten gentechnisch erzeugter Gene Drives<sup>1</sup> übertragen lassen.

##### Gentechnische Gene Drives

Die Machbarkeit gentechnisch erzeugter Gene Drives wurde im Labor an verschiedenen Arten gezeigt, beispielsweise in Hefen, Fruchtfliegen und Stechmücken. Dabei wurde auch nachgewiesen, dass sich ein Gene Drive unter Laborbedingungen in einer Population fast vollständig durchsetzen kann (NASEM 2016).

Viele Autoren (vgl. zum Beispiel Champer et al. 2016, 157; NASEM 2016, 3f) betonen allerdings, dass vor der Freisetzung von Gene Drives noch Wissenslücken zu schließen seien. Diese Wissenslücken betreffen die Molekularbiologie von Gene Drives und dort insbesondere auch die Wirksamkeit im zeitlichen Verlauf und vor dem Hintergrund verschiedener genetischer Konstellationen sowie die Sicherheit der eingesetzten gentechnischen Methoden. Zur Ausbreitung und zu den Auswirkungen von Gene Drives unter den in natürlichen Umgebungen herrschenden Rahmenbedingungen sind experimentelle Untersuchungen erforderlich. Dabei sind Forschungsgebiete wie Populationsgenetik, Evolutionsbiologie und Ökologie angesprochen. Offen sind zudem noch viele Fragen, die geistes- und sozialwissenschaftliche Forschung erfordern, zum Beispiel zur Akzeptabilität von Gene Drives, zur gesellschaftlichen Wahrnehmung und Akzeptanz, zu Governance und Regulierung.

#### 3.2. Voraussetzungen für die Anwendung von Gene Drives

Damit sich gentechnisch erzeugte Gene Drives in Populationen verbreiten können, müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein (vgl. zum Beispiel Liebert & Wölcher 2018; Meghani & Kuzma 2017; NASEM 2016, 49f; Champer et al. 2016; Di-Carlo et al. 2015; Esvelt et al. 2014):

<sup>1</sup> In der deutschsprachigen Literatur wird für gentechnisch erzeugte Gene Drives oft auch der Begriff «synthetische Gene Drives» verwendet.

Art der Vermehrung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Organismen, die gentechnisch verändert werden sollen, vermehren sich (überwiegend oder phasenweise) sexuell. Dies schliesst Viren, Bakterien, viele Pflanzen und einige Tierarten als Ziele für Gene Drives aus.</li> <li>• Falls sich die Zielorganismen sowohl sexuell als auch nicht-sexuell vermehren können, führt die nicht-sexuelle Vermehrung nicht dazu, dass beispielsweise ein Gene Drive, mit dem eine Population vermindert werden soll, ausgehebelt wird.</li> </ul>
Einführung und Weitergabe des Gene Drive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die natürlichen Polymorphismen in der Sequenz, bei der der Gene Drive einsetzen soll, sind nicht zu gross.</li> <li>• Der Gene Drive wird in Fällen, in denen ein Elternteil den Gene Drive trägt und der andere nicht, mit ausreichend hoher Wahrscheinlichkeit an die kommende Generation weitergegeben.</li> <li>• Das Gen oder Genkonstrukt, das vererbt werden soll, verhält sich im Genom stabil.</li> </ul>
Merkmale der zu verändernden Eigenschaft	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Eigenschaft, die verändert werden soll, wird auf einfache Art und Weise genetisch weitergegeben. Komplex vererbte Eigenschaften eignen sich für Gene Drives nicht.</li> <li>• Die Expression der Eigenschaft, die weitergegeben werden soll, wird nicht wesentlich durch Umwelteinflüsse bestimmt oder durch Einflüsse innerhalb des Organismus, die bisher nicht gut verstanden sind, beispielsweise epigenetischer Art.</li> </ul>
Auswirkungen des Gene Drive auf den Zielorganismus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Partnerwahl wird durch den Gene Drive nicht so beeinflusst, dass dies die Ausbreitung des Gene Drive in der Population entscheidend hemmt.</li> <li>• Die Fitness<sup>2</sup> von Organismen, die den Gene Drive tragen, ist aufgrund des Gene Drives im Vergleich zu Organismen ohne Gene Drive nicht zu stark beeinträchtigt.</li> <li>• Die Fitness von Organismen, die den Gene Drive tragen, ist im Vergleich zu Organismen ohne Gene Drive nicht zu stark durch benachbarte Gene, die mit dem Gene Drive weitergegeben werden, beeinträchtigt.</li> </ul>
Verhalten des Gene Drives in der Zielpopulation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die genetische Vielfalt und evolutionäre Anpassungsfähigkeit der Organismen der Zielpopulation ist nicht zu gross.</li> <li>• Der Gene Drives wird nicht innerhalb kurzer Zeit durch evolutionäre Anpassungen überspielt, beispielsweise weil sich Mutationen des Gene Drive durchsetzen, welche nicht – wie der ursprüngliche Gene Drive – letal sind.</li> <li>• In der Zielpopulation bilden sich keine wirksamen Resistenzen gegen den Gene Drive aus.</li> <li>• Es existieren keine genetischen Reserven des Wildtyps – wie beispielsweise langlebige Samen von Pflanzen, die im Boden überdauern – die dem Gene Drive künftig entgegenwirken.</li> </ul>

---

<sup>2</sup> Fitness bezeichnet die Fähigkeit eines Organismus, fruchtbare Nachkommen hervorzubringen.

Praktische Aspekte bei der Etablierung eines Gene Drives

- Die Generationsdauern der betreffenden Art sind kurz, damit sich die Population in einem überschaubaren Zeitrahmen verändert<sup>3</sup>.
- Die Schwelle zur Etablierung eines Gene Drive in einer Population ist tief, so dass die Menge der gentechnisch veränderten Organismen, die zu Beginn eingesetzt werden müssen, nicht unpraktikabel gross wird.

### 3.3. Mögliche Anwendungsgebiete von Gene Drives

Grundsätzliche Stossrichtungen

Im Hinblick auf mögliche zivile Anwendungen gentechnisch erzeugter Gene Drives werden heute international drei grundsätzliche Stossrichtungen verfolgt (vgl. unter anderem Champer et al. 2016):

- 1) Populationen verringern, zum Beispiel von
  - Krankheitserregern für Menschen, Tiere und Pflanzen
  - Überträgern von Krankheitserregern für Menschen, Tiere und Pflanzen
  - Schädlingen, vor allem von Schädlingen für die Landwirtschaft
  - invasiven Neophyten
- 2) Eigenschaften der Organismen in einer Population verändern, zum Beispiel
  - Fähigkeit zum Verursachen von Krankheiten verringern
  - Fähigkeit zur Übertragung von Krankheitserregern reduzieren
  - Resistenzen gegen Pestizide oder Herbizide rückgängig machen
  - Anfälligkeit für Agenzien oder Einflüsse erhöhen, mit denen sich die Grösse der Population kontrollieren lässt
- 3) Population vergrössern, zum Beispiel
  - vom Aussterben bedrohte Arten stärken, etwa durch Reduktion einer Krankheitsanfälligkeit

Wahrscheinliche erste Anwendungen

Bis Ende 2017 wurde weltweit noch kein gentechnisch erzeugter Gene Drive freigesetzt (Delborne et al. 2018, 2).

Gegenwärtig werden in den Medien und grossen Teilen der Fachliteratur vor allem Anwendungen von Gene Drives erwogen, mit denen schädliche Auswirkungen reduziert werden sollen, die von Lebewesen ausgehen. Dabei stehen die gesellschaftlich wenig umstrittene Ausrottung bzw. Veränderung von Organismen, die Krankheitserreger auf den Menschen übertragen, im Vordergrund: Die Anopheles-Mücke soll genetisch modifiziert werden, um die Verbreitung von Malaria einzugrenzen. Dies könnte beispielsweise durch eine genetische Modifikation der Mücke geschehen, welche die Entwicklung des Parasiten in ihrem Körper verhindert. Die Aedes-Mücke soll so verändert werden, dass sie das Denguefieber nicht mehr auf den Menschen überträgt. Ein weiteres gesellschaftlich wenig umstrittenes Ziel ist der Naturschutz: Neobiota sollen daran gehindert werden, sich in neuen Lebensräumen weiter auszubreiten und damit die dortige Biodiversität zu vermindern (NASEM 2016, 49f.).

<sup>3</sup> Die Zeit, die bis zur vollständigen Verbreitung eines Gene Drives in einer Malariamückenpopulation erforderlich ist, wird auf ein Jahr geschätzt. Das entspricht 11 Generationen von Mücken (Biotechnologierätet 2017, S. 4).

Für solche Anwendungen setzen sich einflussreiche Organisationen ein, wie beispielsweise die Bill & Melinda Gates Foundation, die ein Projekt zur Reduktion von Populationen der Anopheles-Mücke verfolgt (Latham 2017). Daher ist die Erwartung verbreitet, dass die Anwendung von Gene Drives zur Kontrolle von Stechmücken und Malaria die wahrscheinlich erste Anwendung von Gene Drives in einer natürlichen Umgebung darstellen wird. An einem internationalen Workshop, der 2017 im niederländischen Leiden stattfand, schätzten die Teilnehmer den zeitlichen Rahmen für die Anwendung von Gene Drives in der Umwelt folgendermassen ein (Bartsch et al. 2017):

- Erste Freisetzung eines Gene Drive zur Kontrolle von Malaria in Burkina Faso 2026 bis 2035 (Gene Drive in Stechmücken, insbesondere der Gattung Anopheles)
- Bekämpfung von Denguefieber und/oder Infektionen mit dem Zika-Virus mittels Gene Drives ab 2026 bis 2030 (Gene Drive in Stechmücken, insbesondere der Gattung Aedes)
- Einsatz zur Eindämmung der Lyme-Borreliose und weiterer Krankheiten, die durch Zecken übertragen werden, ab 2028 (Gene Drive in Zecken)
- Einsatz zur Eindämmung der Bilharziose ab 2033 bis 2036 (Gene Drive in Schnecken)
- Bekämpfung invasiver Wirbeltiere ab 2025 bis 2030 (Gene Drives beispielsweise in Aga-Kröten, Ratten, Mäusen, Katzen)

Weitere mögliche Anwendungen

Auffällig ist, dass Gene Drives für die Landwirtschaft in dieser Liste keine Erwähnung finden. Solche Gene Drives könnten zum Beispiel zur Kontrolle von Schädlingspopulationen eingesetzt werden. Forschungsarbeiten werden gegenwärtig unter anderem an Schmetterlingen und Motten durchgeführt, der Kirschessigfliege und Blattflöhen, die die Zitruspest verursachen (Brown 2017). Auch gentechnisch erzeugte Gene Drives in Pflanzenpopulationen sind auf der Liste nicht aufgeführt.

Dies dürfte zumindest teilweise darauf zurückzuführen sein, dass die Liste nicht nur eine Prognose der wissenschaftlich-technischen Entwicklung, sondern auch der politischen Akzeptanz und damit der Genehmigungsfähigkeit beinhaltet. Die Notwendigkeit der Bekämpfung von schweren Erkrankungen des Menschen wie der Malaria ist unbestritten, eine erste Zulassung von Gene Drives auf einem solchen Gebiet daher wahrscheinlich.

Deshalb ist es auch vorstellbar, dass ein Gene Drive erstmals in einer gesellschaftlichen Notsituation freigesetzt wird. Eine solche Notsituation würde beispielsweise dann eintreten, wenn sich eine neue vektorübertragene Krankheit herausbildet, die für den Menschen gefährlich ist und für die noch kein wirksamer Impfstoff oder kein wirksames Medikament in Aussicht sind (NASEM 2016, 1; vgl. Kapitel 5.5 zu den rechtlichen Voraussetzungen).

Möglich sind auch Anwendungen von Gene Drives, um nützliche Wirkungen von Populationen zu verstärken. Dazu zählen beispielsweise Gene Drives, die das Überleben vom Aussterben bedrohter Arten wie des Schwarzfussfrettchens in Nordamerika

oder des Tasmanischen Teufels in Tasmanien unterstützen und damit die Biodiversität fördern sollen. Dabei würde die Widerstandsfähigkeit des Schwarzfussfrettchens gegenüber Krankheitserregern mittels Gene Drives verstärkt (scnat 2017, 14) oder die Resistenz des Tasmanischen Teufels gegen eine Krebserkrankung verbessert, die das Gesicht befällt (Bioteknologierädet 2017, 5). In Populationen von Kulturpflanzen oder als nützlich beurteilten wilden Pflanzen könnten Gene Drives zur schnellen Ausbreitung von Resistenzen gegenüber Pathogenen beitragen (Rupecht & Stadler, 2017, 34).

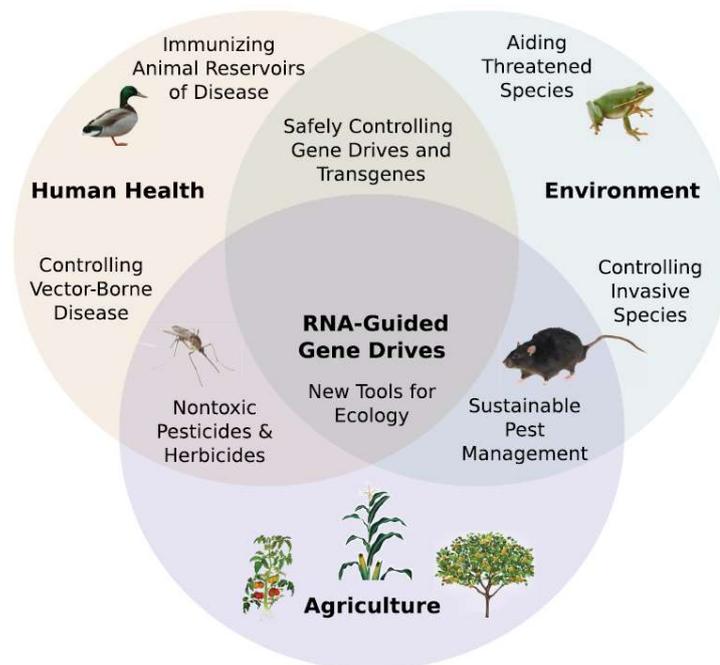


Abbildung 2: Mögliche und wahrscheinliche Anwendungen von gentechnisch erzeugten Gene Drives (Esvelt 2014, 15).

#### Gene Drives und biologische Waffen

Zudem sind Anwendungen denkbar, bei denen Gene Drives zur Herstellung biologischer Waffen beitragen und damit gezielt eingesetzt werden, um Schäden zu verursachen bzw. eine abschreckende Wirkung zu entfalten. So könnten Gene Drives etwa verwendet werden, um mit Hilfe von Insektenpopulationen Viruserkrankungen effizient auf Nutztiere oder -pflanzen zu übertragen. Angriffe durch Biohacker, Bioterroristen oder staatliche Akteure, die Gene Drives benutzen, sind daher bereits Gegenstand staatlicher Sicherheitsprogramme (Callaway 2017a.). Wie in anderen Bereichen der Biotechnologie stellt sich auch bei Gene Drives das Problem des Dual Use von Wissen und Informationen.

## 4. Akteure und Interessen

Gegenwärtig engagieren sich vor allem Forschende und gemeinnützige Organisationen auf dem Gebiet der Gene Drives. Verschiedene Akteure sind bestrebt, die gesellschaftliche Akzeptanz für Gene Drives zu beeinflussen. Forschung und Entwicklung zu Gene Drives sind auch von militärischem Interesse.

### 4.1. Forschungseinrichtungen

Finanzierung von  
Forschungsprojekten

Der grosse potenzielle Nutzen von Gene Drives, die beispielsweise zur Eindämmung der Malaria eingesetzt werden könnten, aber auch die mit Gene Drives verbundenen Risiken, vor allem ökologischer und militärischer Art, stimulieren die Finanzierung von Forschung, Entwicklung und Beratung zu Gene Drives. Für Forschende im Bereich der Gentechnik und synthetischen Biologie sowie für Personen und Institutionen, die in der geistes- und sozialwissenschaftlichen Forschung tätig sind, eröffnen Gene Drives ein neues Beschäftigungsfeld und neue Finanzierungsmöglichkeiten.

Eine international besonders hohe Präsenz in Fachliteratur und Medien weisen Omar Akbari und Kevin Esvelt auf. K. Esvelt ist Assistenzprofessor am Massachusetts Institute of Technology und Leiter der dortigen «Sculpting Evolution Group». O. Akbari, Assistenzprofessor an der Cell and Developmental Biology Section der University of California, San Diego, forscht an Gene Drives zur Kontrolle von Mückenpopulationen. Am Imperial College in London untersucht Austin Burt Gene Drives, die es erlauben sollen, Populationen der Anopheles-Mücke zu kontrollieren. Diese Forschung wird von der Gates Foundation unterstützt.

Neben biowissenschaftlichen Publikationen existiert bereits eine Vielzahl von sozial- und geisteswissenschaftlichen Veröffentlichungen, beispielsweise zu Fragen der Regulierung von Gene Drives. Gene Drives werden zudem zunehmend zum Gegenstand von Technikfolgenabschätzungen (Decker et al. 2018).

Ressourcen, die zur Erforschung und Entwicklung von Gene Drives eingesetzt werden, stehen nicht für andere Zwecke zur Verfügung. Daher ist zu erwarten, dass Forschende aufgrund der Konkurrenz mit Gene-Drive-Projekten auch Nachteile erleiden können. Beispiele sind Personen, die an Impfungen gegen vektorübertragene Krankheiten arbeiten oder an der Eindämmung von Insektenpopulationen mit neuartigen Pflanzenschutzmitteln.

Einnahmen aus Patenten

Die CRISPR/Cas9-Methode, die ein breites Spektrum an wirtschaftlich interessanten Anwendungen erwarten lässt, ist Gegenstand verschiedener Patentstreitigkeiten. In den USA findet seit Jahren insbesondere eine Auseinandersetzung zwischen dem Broad Institute in Cambridge, Massachusetts und der University of California in Berkeley statt (Sherkow 2018). Das Europäische Patentamt hat ein bereits an das Broad Institute erteiltes Patent Anfang 2018 aus formalen Gründen widerrufen.

Einnahmen aus kommerziellen Produkten, die Gene Drives nutzen

## 4.2. Biotechnologie-Unternehmen

Für Unternehmen versprechen Gene Drives – im Unterschied zu anderen Anwendungen der CRISPR/Cas9-Methode – nur bedingt wirtschaftlichen Erfolg. Anders als bei der Sterile-Insekten-Technik, bei der immer wieder grössere Mengen an gentechnisch veränderten Organismen freigesetzt werden müssen, verbreitet sich ein Gene Drive, der einmal freigesetzt wurde, in vielen Fällen von selbst. Gene Drives kommen daher nicht nur dem potentiell zahlenden Urheber, sondern auch anderen Nutznießern zugute. Ein Gene Drive, der Schadinsekten ausrottet beispielsweise, macht nicht an den Grenzen landwirtschaftlicher Betriebe Halt (Brown 2017). Dies gilt auch für unerwünschte Nebenwirkungen, die ein Gene Drive mit sich bringen kann. Solche Schäden sind mit schwer überschaubaren und potentiell sehr grossen Haftungsrisiken verbunden, welche die Attraktivität von Gene Drives für Anbieter aus der Privatwirtschaft reduzieren.

Auch die Entwicklung von Gene Drives, die in geschlossenen Systemen angewendet werden sollen, ist unter kommerziellen Gesichtspunkten nur bedingt erfolversprechend. Vorstellbar wäre etwa ein Gene Drive, der dazu führt, dass bestimmte Insekten in Gewächshäusern keine schädliche Wirkung entfalten. Da die Wahrscheinlichkeit, dass Insekten, die den Gene Drive tragen, aus Gewächshäusern oder anderen geschlossenen Systemen ins Freie gelangen, nicht vernachlässigbar ist, dürfte die Zulassung eines derartigen Gene Drives aus heutiger Sicht allerdings fraglich sein.

Dennoch gibt es vereinzelte Hinweise dafür, dass sich Chemie- und Biotechnologieunternehmen zumindest für diese Technologie interessieren. Dazu gehört die ehemalige Monsanto (Fuhr 2017), die Saatgut und Herbizide herstellt und 2018 in der deutschen Bayer AG aufgegangen ist. Aus diesem Interesse muss nicht unbedingt geschlossen werden, dass ein Unternehmen wie Bayer an der Entwicklung von Gene Drives interessiert ist. Ein wesentliches Interesse der Hersteller von Saatgut und Pestiziden ist es auch, Entwicklungen im Auge zu behalten, die das eigene Geschäftsfeld verändern. Für die Hersteller von Pestiziden wären allerdings Gene Drives wirtschaftlich interessant, die es erlauben, Resistenzen rückgängig zu machen und damit die Anwendung dieser Pestizide wieder attraktiver zu gestalten.

Zudem existieren offenbar in den USA erste Spin Offs von Hochschulen, die Gene Drives nutzen wollen (Regalado 2017). Diese Information konnten wir jedoch mit eigenen Recherchen nicht näher belegen.

Einnahmen aus Anwendungen der Sterile-Insekten-Technik

Einzelne Unternehmen entwickeln bereits Produkte, die ähnliche Eigenschaften wie Gene Drives aufweisen. Ein oft zitiertes Beispiel ist die Firma Oxitec, die sich im Besitz eines US-amerikanischen Unternehmens befindet. Oxitec bietet mit «Friendly™ Mosquitoes» eine gezielte «Vektor-Kontroll-Lösung für Mücken an, die Krankheiten übertragen». Dabei werden Stechmücken freigesetzt, deren Nachkommen sterben, bevor sie das Erwachsenenalter erreicht haben. Bei Pilotprojekten wurden die entsprechenden wilden Stechmückenpopulationen um bis zu 80% reduziert (Oxitec 2018). Da weibliche Mücken Menschen stechen, werden zur Freisetzung nur männliche Mücken verwendet (Meghani & Kuzma 2018, 9). Oxitec hat allerdings deklariert, kein Interesse an der Entwicklung von Gene Drives zu besitzen (Le Déau & Procaccia 2017, 118).

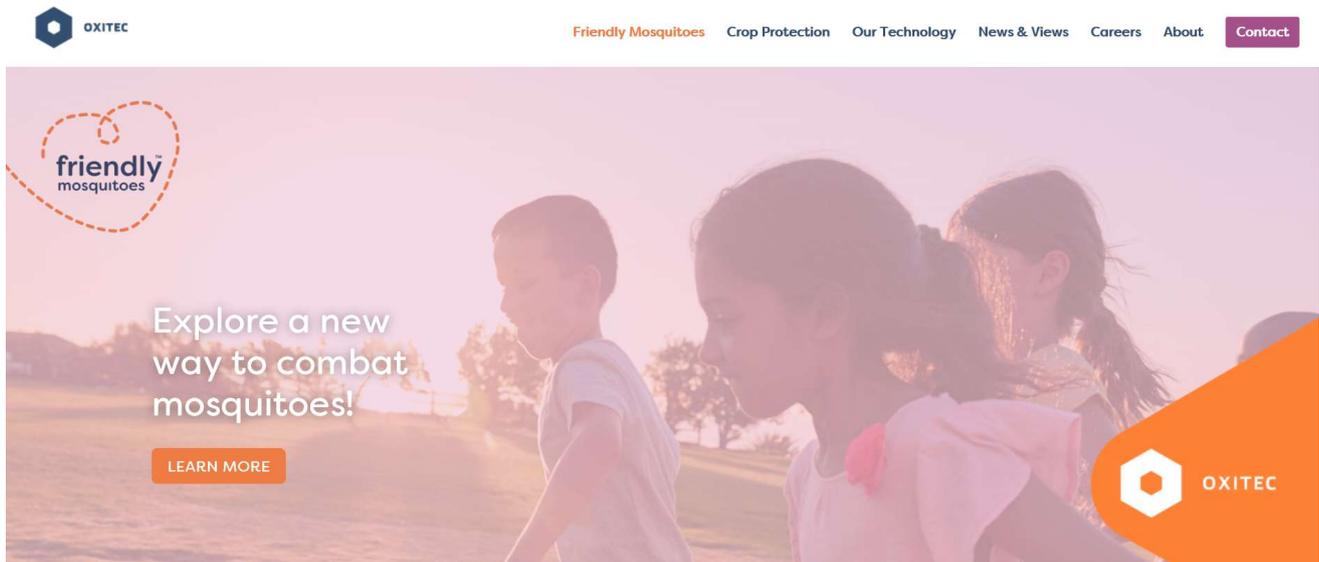


Abbildung 3: Ausschnitt aus der Website von Oxitec zu Friendly™ Mosquitoes (Oxitec 2018).

In den USA erteilte die zuständige Bewilligungsbehörde, die Food and Drug Administration (FDA), Oxitec 2016 eine Bewilligung Freisetzungsversuche mit gentechnisch veränderten *Aedes aegypti* (Meghani & Kuzma 2017, 2) (vgl. Kapitel 5.1).

### 4.3. Öffentliche Hand, gemeinnützige Organisationen und Interessengemeinschaften

#### Öffentliche Hand

Da die Entwicklung von Gene Drives für privatwirtschaftlich organisierte Unternehmen derzeit nur bedingt interessant ist, ist es naheliegend, dass zumindest Gene Drives, die der Gesundheit von Menschen, der Umwelt oder grossen Teilen der Landwirtschaft zugutekommen sollen, von der öffentlichen Hand entwickelt oder in Auftrag gegeben und finanziert werden.

Um einen Gene Drive vorzubereiten und freizusetzen, der dem Gemeinwohl oder geteilten wirtschaftlichen Interessen dient, können sich Regionen oder Staaten in gemeinsamen Initiativen zusammenschliessen (Brown 2017) und auf diese Weise auch vermeiden, dass die Verbreitung eines Gene Drives über Grenzen hinweg zu inner- oder zwischenstaatlichen Konflikten führt. Ein Vorbild für eine solche Initiative stellt das Programm zur Eindämmung der Schraubenwurmfliege in Nord- und Mittelamerika dar (vgl. Kapitel 7).

#### Gemeinnützige Organisationen

Andere potenzielle Auftraggeber von Gene Drives sind gemeinnützige Stiftungen und Nichtregierungsorganisationen, die sich für die Eindämmung von Krankheiten oder die Erhaltung von Ökosystemen oder gefährdeten Arten einsetzen (Simon et al. 2018, 2). Für das Engagement gemeinnütziger Organisationen für Gene Drives sprechen einige gewichtige Gründe:

- Gene Drives erlauben es, vektorübertragene Krankheiten mit geringem Einsatz von Ressourcen zu bekämpfen und kommen daher Menschen zugute, die nicht

über die notwendigen Ressourcen verfügen, um diese Krankheiten mit anderen Mitteln einzudämmen.

- Mit Gene Drives können landwirtschaftliche Kulturen geschützt werden, ohne dass Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen wie beispielsweise gesundheitliche Risiken für in der Landwirtschaft Beschäftigte und Konsumenten oder die Schädigung von Insekten, die nicht nachteilig oder sogar nützlich für landwirtschaftliche Kulturen sind.
- Gene Drives ermöglichen es, invasive Neobiota zurückzudrängen, ohne dass Tieren Leid zugefügt wird, wie dies beispielsweise beim Vergiften von Wirbeltieren der Fall ist.

Einen verhältnismässig hohen Bekanntheitsgrad hat das Engagement der Bill & Melinda Gates Foundation erreicht, die gegenwärtig 75 Millionen US\$ in Forschung am Imperial College in London investiert (Regalado 2016). Ziel dieser Forschung ist es, einen Gene Drive zu entwickeln, der Malaria-übertragende Stechmücken ausrottet. Ab 2029 soll der Gene Drive freigesetzt werden (Bioteknologierädet 2017, 16).

Die Bekämpfung der Malaria ist eines der obersten Ziele der Gates Foundation. Die Stiftung strebt an, die Krankheitserreger auszurotten, weil sie den blossen Schutz vor Krankheitsübertragung als nicht ausreichend beurteilt. Dabei werden Mittel für ein breites Spektrum an Massnahmen eingesetzt und ein besonderes Augenmerk auf die Resistenzentwicklung gegen Medikamente und Insektizide gerichtet. Bisher hat die Gates Foundation fast 2 Milliarden US\$ in die Bekämpfung der Malaria investiert (Gatesfoundation 2018). Die Zuwendungen für das Imperial College in London machen rund 4% dieser Fördersumme aus.

Das aktive Lobbying der Stiftung zugunsten von Gene Drives im Zusammenhang mit der UN Biodiversitätskonvention in Cancun im Dezember 2016 (vgl. auch Kapitel 5.3) wurde von Nichtregierungsorganisationen (NGO) kritisiert, die sich für ein Moratorium für Gene Drives eingesetzt hatten (Fuhr 2017). Die Bill & Melinda Gates Foundation finanziert weitere Organisationen, wie beispielsweise «Target Malaria» (TM 2018), um ihre Anliegen breiter bekannt zu machen und besser durchsetzen zu können.

Die Umweltorganisation «Island Conservation» setzt sich seit 1994 für den Erhalt der Biodiversität auf Inseln ein. Um dieses Ziel zu erreichen, spricht sie sich auch für die Nutzung von Gene Drives aus (IC 2018).

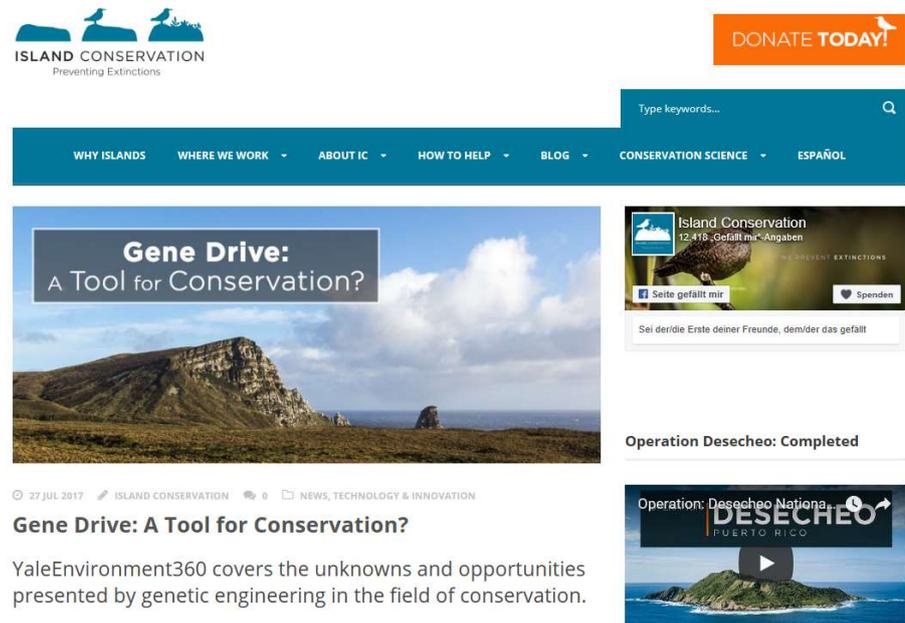


Abbildung 4: Ausschnitt aus der Website von Island Conservation (IC 2018).

Island Conservation ist Mitglied des Gene Drive Network, dem die Gates Foundation ebenfalls angehört und deren Kernaktivitäten von der Gates Foundation finanziert werden. Das Netzwerk beabsichtigt, den Nutzen von Gene-Drive-Forschung für das Gemeinwohl bekannter zu machen<sup>4</sup> (GDN 2018).

#### Interessengemeinschaften

Im Bereich der Landwirtschaft befassen sich erste Interessengemeinschaften mit Gene Drives. Das kalifornische Cherry Board beauftragte Forscher der University of California, Riverside damit, einen Gene Drive zu entwickeln, der die Kirschessigfliege unschädlich macht (Hay & Akbari 2018). Die Kirschessigfliege stammt ursprünglich aus Südostasien und verursacht heute in Nordamerika und Europa grosse Schäden im Obstlandbau. Da die Entwicklung und Vorbereitung einer Freisetzung erhebliche Ressourcen erfordert, sucht das Cherry Board nun die Zusammenarbeit mit anderen Interessenverbänden von Obstproduzenten (Regalado 2017).

#### 4.4. Organisationen mit Relevanz für die innere und äussere Sicherheit

Gene Drives lassen sich einsetzen, um gezielt Schäden hervorzurufen, beispielsweise um menschliche Krankheiten zu verbreiten, landwirtschaftliche Kulturen zu vernichten oder Ökosysteme zu destabilisieren. Daher wird die Entwicklung von Gene Drives international von Organisationen, die mit der Aufrechterhaltung der inneren und äusseren Sicherheit beauftragt sind, verfolgt.

<sup>4</sup> «to raise awareness of the value of gene drive research for the public good»

USA Die US-amerikanische Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA) befasst sich mit neuen Technologien von militärischem Interesse und investiert unter anderem in Forschung und Entwicklung zu Gene Drives. Dokumente, die 2017 veröffentlicht wurden, legen nahe, dass DARPA die Organisation ist, die weltweit am meisten finanzielle Ressourcen für Gene Drives aufwendet (Neslen 2017). Verschiedene Quellen sprechen von einem mit 75 bis 100 Mio. US\$ ausgestatteten Programm, mit dem unter anderem Antidota zu Gene Drives entwickelt werden sollen. DARPA weist darauf hin, dass die technologischen und finanziellen Schwellen zur Entwicklung von Gene Drives gegenwärtig bereits nicht mehr sehr hoch seien und in den kommenden Jahren tendenziell weiter sinken würden (Neslen 2017). Daher seien Gene Drives als Instrument staatlicher, terroristischer und krimineller Organisationen vorstellbar.

Schweiz In der Schweiz zielt das Forschungsprogramm «Technologiefrüherkennung» von armasuisse darauf ab, «die erforderlichen Kenntnisse für das Verständnis neuer Technologien zu erwerben, die Chancen und Gefahren für den militärischen Kontext im Allgemeinen und insbesondere für die Schweizer Armee mit sich bringen können». Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Synthetischen Biologie (armasuisse 2018).

#### 4.5. Gesellschaftliche Akzeptanz

Relevanz Als wegweisend für die künftige Entwicklung von Gene Drives dürfte sich die gesellschaftliche Akzeptanz erweisen, die unter anderem über die Regulierung von Gene Drives und die Vergabe von zivilen Forschungsmitteln entscheidet.

Kontext Gentechnologie Vor dem Hintergrund der in vielen Industriestaaten verbreiteten generellen Skepsis gegenüber Anwendungen der Gentechnologie und der potenziell weitreichenden Auswirkungen von Gene Drives ist zu erwarten, dass die Akzeptanz von Gene Drives in der Schweiz und anderen europäischen Ländern eher gering ausfallen wird.

Wahrnehmung von Risiken und Chancen Aufgrund der Eigendynamik, die ein freigesetzter Gene Drive entfalten kann, kursiert bereits der Vergleich mit einer «genetischen Atombombe» (Regalado 2017) oder einer «mutagenen Kettenreaktion» (etcGroup 2016). Es ist möglich, dass Gene Drives von erheblichen Teilen der Bevölkerung als inakzeptabel betrachtet werden, weil sehr grosse Schäden aufgrund freigesetzter Gene Drives denkbar sind. Diese Ablehnung lässt sich nur bedingt durch Sicherheitsmassnahmen beeinflussen, weil sie nicht auf das Risiko, sondern auf das Schadenpotenzial zielt, das mit einem Gene Drive verbunden ist.

Grössere Organisationen, die für die Freisetzung von Gene Drives eintreten, betonen dagegen die guten Zwecke, die mit dem Einsatz von Gene Drives erreicht werden sollen. Die Bill & Melinda Gates Foundation bekämpft Malaria in Ländern, in denen heute viele Menschen dieser schweren Erkrankung weitgehend hilflos ausgeliefert sind. Island Conservation setzt sich dafür ein, die Biodiversität auf Inseln, die oft eine grosse und einzigartige Artenvielfalt besitzen, zu erhalten oder wiederherzustellen.

#### Abwägung von Chancen und Risiken

In Industriestaaten können Ziele wie die Eindämmung von vektorübertragenen Krankheiten des Menschen oder der Schutz landwirtschaftlicher Kulturen vor Schadorganismen auch mit anderen Mitteln als Gene Drives erreicht werden, ohne dass dies Kostenfolgen bzw. Nutzungskonflikte nach sich zieht, die von erheblichen Teilen der Bevölkerung als nicht tragbar empfunden werden. Den Risiken, die mit Gene Drives eingegangen werden, stehen daher aus der Sicht vieler Menschen kein angemessener Nutzen oder keine angemessenen Chancen gegenüber.

Diese Einschätzung dürfte in manchen Entwicklungs- und Schwellenländern anders ausfallen. Verschiedene Initiativen, die in die Freisetzung von Gene Drives münden sollen, zielen denn auch auf Entwicklungs- und Schwellenländer ab. Dazu zählen die Aktivitäten der Bill & Melinda Gates Foundation zur Eindämmung von Malaria mit Gene Drives oder Vorarbeiten zur Eindämmung der Schraubenwurmfliege in Südamerika (vgl. Kapitel 7.3).

Das Committee on Gene Drive Research in non-human Organisms der National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine der USA beurteilt es als plausibel, dass ein Gene Drive erstmals in einer gesellschaftlichen Notsituation freigesetzt werden wird (NASEM 2016; vgl. Kapitel 3.3). Wenn eine Notsituation abgewendet werden muss, steigt die Toleranz gegenüber dem Gebrauch von Techniken, die mit Risiken verbunden sind, im Allgemeinen an.

#### Einfluss spezifischer Rahmenbedingungen

Die Interessengemeinschaft Cherry Board in Kalifornien rechnet dagegen mit Verständnis in der Bevölkerung für ihr spezifisches Anliegen. Sie erwartet Akzeptanz für einen Gene Drive zur Eindämmung der Kirschessigfliege, weil die Kirschessigfliege noch nicht lange in den USA verbreitet ist und keinen offensichtlichen Nutzen für die einheimischen Ökosysteme aufweist (Regalado 2017).

## 5. Regulierung von Gene Drives

Die Sicherheit von Experimenten mit gentechnisch erzeugten Gene Drives ist in der Schweiz vor allem mit der Einschliessungs- resp. der Freisetzungsverordnung geregelt. Aufgrund spezifischer Eigenschaften von Gene Drives sollte geprüft werden, ob Anpassungen an den Bestimmungen zur Risikoeinschätzung und -beurteilung im schweizerischen Gentechnikrecht für gentechnisch erzeugte Gene Drives erforderlich sind.

### 5.1. Grundlagen

Grundlagen der Regulierung  
in der Schweiz

Organismen, bei denen Gene Drives gentechnisch eingeführt oder hervorgebracht («erzeugt») wurden, zählen zu den gentechnisch veränderten Organismen (GVO). Daher sind auf Labor- und Freisetzungsversuche sowie das Inverkehrbringen von Organismen mit gentechnisch erzeugten Gene Drives (GD-GVO) die Regelungen zum Umgang mit GVO anwendbar.

In der Schweiz soll das Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich (GTG 2003) «den Menschen, die Tiere und die Umwelt vor Missbräuchen der Gentechnologie schützen» und «dem Wohl des Menschen, der Tiere und der Umwelt bei der Anwendung der Gentechnologie dienen» (Art. 1). Das Gesetz regelt sowohl Tätigkeiten in geschlossenen Systemen als auch Freisetzungsversuche und das Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen. GVO im Sinn dieses Gesetzes sind «Organismen, deren genetisches Material so verändert worden ist, wie dies unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt» (Art. 5). Mit GVO darf nur so umgegangen werden, dass « sie, ihre Stoffwechselprodukte oder ihre Abfälle [...] den Menschen, die Tiere oder die Umwelt nicht gefährden können» und «die biologische Vielfalt und deren nachhaltige Nutzung nicht beeinträchtigen» (Art. 6).

Internationale Dimension

Gentechnisch erzeugte Gene Drives, die freigesetzt werden, werden voraussichtlich darauf ausgerichtet sein, sich in Populationen auszubreiten und deren Eigenschaften zu verändern. Da sich die Grenzen von Populationen selten mit staatlichen Grenzen decken, ist davon auszugehen, dass freigesetzte Gene Drives grenzüberschreitende Auswirkungen nach sich ziehen können. Entsprechend stellt sich die Frage, wer die Verantwortung für die Freisetzung eines Gene Drives und deren Auswirkungen tragen darf und muss. In den letzten Jahren wurde vielfach gefordert, dass zunächst internationale Regelungen für Gene Drives geschaffen werden sollen, auf denen nationale Regelungen aufbauen (vgl. zum Beispiel Le Déau & Procaccia 2017, 122; AAS 2017 10f.; Westra et al. 2016, 5).

Organisationen der Vereinten Nationen (UNO), die solche Regelungen schaffen könnten, sind die World Health Organisation (WHO), die Food and Agriculture Organisation (FAO) und das United Nations Environment Programme (UNEP). Bei UNEP ist auch das Sekretariat der Biodiversitätskonvention angesiedelt (Brown 2017, 5). Das Cartagena-Protokoll, ein Folgeabkommen der Biodiversitätskonvention, regelt die Kontrolle gentechnisch veränderter Organismen. So dürfen beispielsweise keine

Organismen freigesetzt werden, die die Grenzen zu anderen Staaten überschreiten (Champer et al. 2016, 157). Speziell für Vektorkontrollprogramme hat die WHO einen Evaluationsprozess entwickelt (WHO 2017). Dieser Prozess ist auch auf Gene Drives anwendbar, die der Kontrolle von krankheitsübertragenden Vektoren dienen.

Bisher werden Experimente mit Gene Drives international in geschlossenen Systemen durchgeführt. In Brasilien, wo bereits Freisetzungversuche mit gentechnisch veränderten Insekten stattfanden (Le Déau & Procaccia 2017, 126), wurden jedoch auch Voraussetzungen zur legalen Anwendung von Gene Drives in der Umwelt geschaffen; in den USA scheint die Zulassung von Gene Drives in Reichweite. Anstrengungen, die Anwendung von Gene Drives in der Umwelt international zu regulieren, vor allem im Rahmen der Biodiversitätskonvention der Vereinten Nationen, waren bisher nicht erfolgreich. Auch in der Europäischen Union wurde bisher – trotz einiger Initiativen zur Klärung des Regulierungsbedarfs – keine Einigkeit zur Regulierung von Gene Drives erzielt.

Ähnlichkeiten zwischen Gene Drives und Steriler-Insekten-Technik könnten einen Weg zur Regulierung der Gene Drives ebnen (Champer et al. 2016, 157). In den USA liess die Federal Drug Administration (FDA) 2016 Freisetzungversuche mit einem gentechnisch veränderten Stamm von *Aedes aegypti* der Firma Oxitec (vgl. Kapitel 4.2) zu. Die männlichen Mücken dieses Stammes produzieren Nachkommen, die absterben, bevor sie das Erwachsenenalter erreicht haben. Auf diese Weise sollen Populationen der krankheitsübertragenden Mücken reduziert werden (Meghani & Kuzma 2018, 2f).

## 5.2. Laborversuche mit Gene Drives

### Regelung in der Schweiz

Versuche in geschlossenen Systemen erfordern eine Meldung, sofern von GVO und damit auch von GD-GVO höchstens ein geringes Risiko ausgeht (Risikoklasse 1 und 2). Versuche mit GVO, deren Vorkommen ein mässiges oder hohes Risiko darstellt, setzen eine Bewilligung voraus (Risikoklasse 3 und 4). Meldungen und Bewilligungsgesuche werden bei der Kontaktstelle Biotechnologie im Bundesamt für Umwelt (BAFU) eingereicht. Anhang 2.2 der Einschliessungsverordnung (ESV 2012) enthält nähere Angaben zur Einstufung von Organismen in die Risikoklassen. Demnach dürften Organismen mit gentechnisch erzeugten Gene Drives überwiegend den Risikoklassen 2 oder 3 zuzuordnen sein. Organismen mit natürlich entstandenen Gene Drives fallen in der Regel nicht unter die Verordnung. Ausnahmen sind beispielsweise dann vorstellbar, wenn Organismen mit natürlichen Gene Drives pathogen sind oder der Gene Drive die invasiven Eigenschaften einer gebietsfremden Art verstärkt. Entscheidend für die Beurteilung des Risikos ist nicht nur die Einstufung der Organismen gemäss Anhang 2.2 ESV, sondern auch die Einstufung der Tätigkeiten, die mit diesen Organismen geplant sind gemäss Anhang 2.1 ESV.

### Internationale Diskussion mit Relevanz für die Schweiz

*Generelle Bewilligungspflicht.* In den Niederlanden empfahlen Experten des zuständigen Ministeriums eine generelle Bewilligungspflicht für Laborversuche mit Gene Drives. Eine Meldepflicht alleine reiche nicht aus (Westra 2016, 5). Für Laborversuche

wurden Sicherheitsmassnahmen vorgeschlagen, die den Risiken aufgrund einer unbeabsichtigten Freisetzung des Gene Drive angepasst sind. Dazu sind Schadenausmass und Eintrittswahrscheinlichkeit von Auswirkungen auf die Umwelt entsprechend der EU-Richtlinie 2009/41/EC abzuschätzen und der Gene Drive anschliessend einer Risikoklasse zuzuordnen (van der Vlugt et al. 2018).

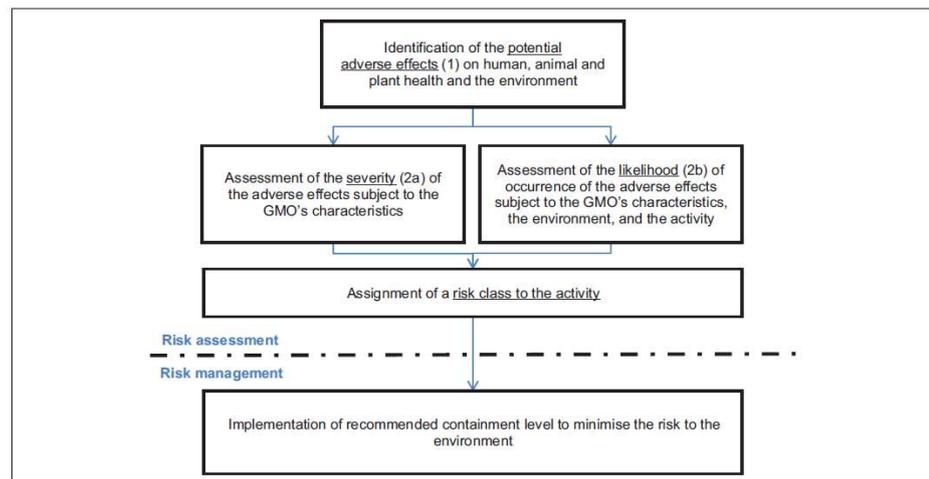


Abbildung 5: Prinzipielle Zuordnung eines Gene-Drive-Laborversuchs zu einer Risikoklasse (van der Vlugt et al. 2018, 26).

Die Einschätzung von Schadenausmass und Eintrittswahrscheinlichkeit setzt sowohl gute Kenntnisse über den GD-GVO als auch über die Ökosysteme voraus, in die der Organismus gelangen könnte.

In Australien wird der Vorschlag geprüft, Laborversuche mit Gen Drives einer generellen Bewilligungspflicht zu unterstellen (OGTR 2018). Gegenwärtig wird dort zwischen melde- und bewilligungspflichtigen Gene Drives unterschieden. Für die entsprechende Einstufung sind unter anderem Merkmale des Gene Drives und Massnahmen zur Begrenzung der Ausbreitung des Gene Drive von Bedeutung (OGTR 2016).

Eine generelle Bewilligungspflicht in der Schweiz liesse sich damit begründen, dass sich Gene Drives, die unbeabsichtigt in natürliche Populationen gelangen, dort weit ausbreiten können und die Rückholung eines Gene Drive unter Umständen nicht mehr möglich ist.

*Anforderungen an Risikoermittlung und -beurteilung.* Niederländische Experten wiesen darauf hin, dass die schnelle und dauerhafte Veränderung ganzer Populationen durch einen Gene Drive in den bestehenden Verfahren zur Risikoermittlung und -beurteilung nicht ausreichend berücksichtigt sei (Westra 2016, 5).

Entsprechend wäre zu prüfen, ob die Kriterien zur Risikoermittlung und -bewertung in der schweizerischen ESV in allen Fällen auf GD-GVO anwendbar sind oder ob andere resp. zusätzliche Kriterien auf GD-GVO angewendet werden sollen.

*Verwendung gentechnischer Elemente.* Bei gentechnischen Laborversuchen kann – wenn auch mit geringer Wahrscheinlichkeit – ein Gene Drive unbeabsichtigt hervorgerufen werden. Deshalb wurde in den Niederlanden vorgeschlagen, die Verwendung bestimmter genetischer Elemente, insbesondere regulierender Elemente, die zu Gene Drives beitragen können, explizit zu regeln (Westra 2016, 5f). Die deutsche Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) hielt dagegen fest, dass eine unabsichtliche oder unbemerkte Herstellung oder Verwendung von gentechnischen Gene-Drive-Systemen nicht zu erwarten sei (ZKBS 2016, 3).

Die ESV enthält keine spezifischen Regelungen für bestimmte genetische Elemente, sondern stützt sich auf generelle Anforderungen an die Risikoermittlung und -beurteilung. Damit wird Offenheit gegenüber neuen technologischen Entwicklungen gewahrt. Würde die Verwendung spezifischer genetischer Elemente in der ESV geregelt, so müsste angesichts der weiterhin schnellen Weiterentwicklung der Gentechnologie die Verordnung voraussichtlich immer wieder neu angepasst werden. Allenfalls wäre ein Verzeichnis entsprechender genetischer Elemente möglich, das beispielsweise vom BAFU geführt wird und auf das die Verordnung verweist.

### 5.3. Freisetzungsversuche mit Gene Drives

Regelung in der Schweiz

Freisetzungsversuche von GVO und damit auch von GVO mit gentechnisch erzeugten Gene Drives bedürfen gemäss (FrSV 2008) einer Bewilligung des BAFU. Der Umgang mit GVO in der Umwelt muss so erfolgen, «dass dadurch weder Menschen, Tiere und Umwelt gefährdet noch die biologische Vielfalt und deren nachhaltige Nutzung beeinträchtigt werden». Insbesondere ist festgehalten, dass sich «die gentechnisch veränderten Organismen [...] in der Umwelt nicht unkontrolliert verbreiten und vermehren können» dürfen. Mit GVO der Risikoklasse 3 oder 4 darf «nicht direkt in der Umwelt umgegangen werden» (Art. 7). Diese Bestimmungen werfen die Frage auf, ob und wenn ja inwiefern Freisetzungsversuche mit GD-GVO in der Schweiz bewilligungsfähig wären.

Internationale Diskussion  
mi Relevanz für die Schweiz

*Moratorium für Freisetzungen.* Der norwegische Bioteknologierådet empfahl ein Moratorium für Ausbringung von Gene Drives in freilebende Populationen, bis internationale Regelungen in Kraft sind und das Risiko besser eingeschätzt werden kann. Ausnahmen könnten gemäss einer Mehrheit der Mitglieder ggf. für klar umgrenzte Lebensräume erlaubt werden, etwa auf Inseln (Bioteknologierådet 2017). Auch The International Union for Conservation of Nature (IUCN), ein internationales Netzwerk von Umweltorganisationen, sprach sich für ein Moratorium bis zum Jahr 2020 aus, um Zeit für die Entwicklung internationaler Regulierungen zu gewinnen (Le Déau & Procaccia 2017, 126).

Die Gates Foundation investierte dagegen 1.6 Mio. US\$ in Öffentlichkeitsarbeit, um ein internationales Moratorium auf der Ebene der Vereinten Nationen zu verhindern. Eine wesentliche Rolle spielten dabei die Mobilisierung von Experten, die sich gegen das Moratorium aussprachen (etcGroup 2017). Im Kontext der Biodiversitätskonvention lehnten die Vereinten Nationen 2016 ein Moratorium für Freisetzungsversuche

mit Gene Drives ab. Eine wichtige Begründung für diesen Entscheid war, dass es notwendig sei, die Risiken, die sich mit Gene Drives verbinden, unter kontrollierten Bedingungen zu erforschen (Callaway 2016).

*Anforderung: Nachverfolgbarkeit.* In Grossbritannien forderte das House of Lords, Mechanismen zu etablieren, um die Verbreitung des genetischen Materials, das mittels von Gene Drives dauerhaft in Populationen eingebracht wird, nachzuverfolgen und zu überwachen (House of Lords 2015, 33).

*Anforderung: Reversibilität.* In Frankreich wurde die politische Forderung erhoben, dass Gene Drives<sup>5</sup>, die freigesetzt werden sollen, mit einem Mechanismus ausgestattet werden müssen, der Reversibilität ermöglicht (Le Déau & Procaccia 2017, 15). Diese Forderung wurde von einigen renommierten Wissenschaftlern, die zu Gene Drives forschen, unterstützt (Le Déau & Procaccia 2017, 125).

*Verbot der Ausrottung von Arten.* Gene Drives, die dazu führen, dass Arten ausgerottet werden, sollen gemäss einem Bericht des französischen Parlaments nicht zulässig sein (Le Déau & Procaccia 2017, 15).

#### 5.4. Inverkehrbringen von Gene Drives

Regelung in der Schweiz

GVO dürfen nur mit einer Bewilligung des Bundes in Verkehr gebracht werden. Zuständig für die Bewilligung des Inverkehrbringens von GMO können je nach der Art des Produktes verschiedene Behörden sein. Bei Gene-Drive-Produkten dürften das Bundesamt für Umwelt (BAFU), das Bundesamt für Landwirtschaft (BLW) und das Bundesamt für Gesundheit (BAG) in Vordergrund stehen.

Für Gene Drives besonders relevant sind die Bestimmungen in Art. 6 GTG, wonach GMO, die bestimmungsgemäss in der Umwelt verwendet werden sollen, nur dann in Verkehr gebracht werden dürfen, wenn auf Grund von Versuchen im geschlossenen System und von Freisetzungsversuchen belegt ist, «dass sie:

- a. die Population geschützter oder für das betroffene Ökosystem wichtiger Organismen nicht beeinträchtigen;
- b. nicht zum unbeabsichtigten Aussterben einer Art von Organismen führen;
- c. den Stoffhaushalt der Umwelt nicht schwerwiegend oder dauerhaft beeinträchtigen
- d. keine wichtigen Funktionen des betroffenen Ökosystems, insbesondere die Fruchtbarkeit des Bodens, schwerwiegend oder dauerhaft beeinträchtigen;
- e. sich oder ihre Eigenschaften nicht in unerwünschter Weise verbreiten.»

Der Nachweis, dass diese Anforderungen erfüllt sind, wird sich bei Gene Drives voraussichtlich als anspruchsvoll erweisen.

<sup>5</sup> Französische Bezeichnung für Gene Drive: forçage génétique

Internationale Diskussion  
mi Relevanz für die Schweiz

International besteht weitgehender Konsens, dass das Inverkehrbringen von Gene-Drive-Produkten Freisetzungsvorversuche voraussetzt, mit denen die Wirksamkeit und Sicherheit der Produkte geprüft wird. Daher werden gegenwärtig in erster Linie die regulatorischen Anforderungen an Freisetzungsvorversuche und nicht das Inverkehrbringen von GD-GVO diskutiert.

### 5.5. Einsatz von Gene Drives in Notsituationen

Epidemien und Pandemien

Gegenwärtig stellen vektorübertragene Krankheiten von Menschen in der Schweiz kein besonders gravierendes Problem dar. Einheimische Vektoren, beispielsweise Zecken, die Lyme Borreliose oder Frühsommer-Meningoenzephalitis übertragen, sind bekannt. Für die übertragenen Krankheiten stehen wirksame Vorsorgemassnahmen wie Impfungen und Insektensprays sowie Behandlungsoptionen, zum Beispiel Antibiotika, zur Verfügung.

Invasive Vektoren, etwa die asiatische Tigermücke, könnten gefährliche Erkrankungen übertragen, die aus tropischen oder subtropischen Regionen stammen und deren Behandlung aufwendig oder nur eingeschränkt möglich ist. Das BAG stellt jedoch fest, dass entsprechende Erkrankungen in der Schweiz bisher nur bei Reiserückkehrern beobachtet wurden (BAG 2018).

Das Bundesgesetz über die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten des Menschen (Epidemiengesetz) überträgt dem Bundesrat weitreichende Kompetenzen in besonderen und ausserordentlichen Lagen, um die Gesundheit von Menschen zu schützen. Der hypothetische Einsatz von Gene Drives in einer Situation, in der die Gesundheit von Menschen durch vektorübertragene Krankheiten stark bedroht ist, würde sich voraussichtlich auf diese Bestimmungen im Epidemiengesetz stützen.

Andere Notsituationen

Generell würde die Freisetzung von Gene Drives zur Bewältigung von gravierenden Notsituationen, beispielsweise aufgrund eines Angriffs mit biologischen Waffen, vermutlich auf Notrecht beruhen. Auf Bundesebene lässt sich das Notrecht auf die Bundesverfassung zurückführen; die kantonalen Verfassungen enthalten teilweise explizite Bestimmungen zum Notrecht (Hubler 2009).

## 6. Risikoermittlung und -bewertung

Für Labor- und Freisetzungsversuche mit Gene Drives sind Sicherheitskonzepte vorhanden. Die Wirksamkeit dieser Konzepte muss – vor allem im Hinblick auf Freisetzungsversuche – noch belegt werden. Die Risikoermittlung und -beurteilung von Experimenten mit Gene Drives sind mit grösseren Ungewissheiten, beispielsweise zum Schadenpotential, konfrontiert. Es besteht entsprechender Forschungsbedarf.

### 6.1. Grundlagen

Kontextabhängigkeit

Der Begriff «Risiko» wird in verschiedenen Kontexten unterschiedlich definiert. Im naturwissenschaftlichen Umfeld wird im Allgemeinen von Risiko gesprochen, wenn die Möglichkeit eines Schadens besteht. Risiken sind eine Funktion von Schadenausmass und Eintrittswahrscheinlichkeit. Häufig wird der Wert eines Risikos aus dem Produkt von Schadenausmass und Eintrittswahrscheinlichkeit berechnet. Risiken lassen sich einschätzen, wenn sowohl das Schadenausmass als auch die Eintrittswahrscheinlichkeit eingeschätzt werden können. Sind die Ungewissheiten, die sich mit Schadenausmass bzw. Eintrittswahrscheinlichkeit verbinden, zu gross, greift die klassische Regulierung von Risiken über Grenzwerte, mit denen das maximal tolerierte Risiko festgelegt wird, nicht mehr. Ungewissheiten sind ein Mangel an Information, der die Einschätzung von Risiken erschwert oder verunmöglicht (Eckhardt & Rippe 2016).

Einschätzung von Risiken

Zwischen dem Auslöser und dem Eintritt eines Schadens liegt eine Wirkungskette. Der Auslöser eines Risikos ist im vorliegenden Fall ein gentechnisch erzeugter Gene Drive. Der Schaden kann an einem oder mehreren zu schützenden Werten (vgl. Kapitel 6.3) auftreten und beispielsweise im unbeabsichtigten Aussterben einer Art liegen, deren Existenz vom Wildtyp des GD-GVO abhängig war. Die Vielzahl möglicher Wirkungsketten lässt sich durch ein – meistens vereinfachtes und konservativ gestaltetes – Wirkungsmodell abbilden. Bei probabilistischen Risikoanalysen, mit denen der Wert eines Risikos oder die Wahrscheinlichkeit eines bestimmten Schadens mathematisch ermittelt werden soll, kommt oft eine Kombination von Fehler- und Ereignisbaumanalyse zum Tragen, um das Risiko einzuschätzen.

Komplexität und Ungewissheiten

Bei komplexen Systemen wie beispielsweise Ökosystemen oder bei Systemen, die sich über längere Zeiträume entwickeln, kann die Vielfalt der möglichen Wirkungsketten, die zu Schäden führen, so gross werden, dass eine klassische quantitative oder semi-quantitative Risikoanalyse nicht mehr möglich ist. Gleichzeitig ist die Bewertung von Risiken in solchen Systemen oft durch Ungewissheiten erschwert. In derartigen Fällen wird vielfach mit Szenarien gearbeitet, die das gesamte Spektrum der möglichen Entwicklungen repräsentativ oder umhüllend abbilden sollen.

## 6.2. Risikorelevante Merkmale von Gene Drives

GVO	Die Anforderungen, die an die Risikoermittlung und -beurteilung von GVO gestellt werden, sind auch an Organismen mit gentechnisch erzeugten Gene Drives zu stellen.
GD-GVO	<p>Spezifische Eigenschaften von GD-GVO sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GD-GVO besitzen das Potenzial, den Genpool einer Population so zu verändern, dass sich bei bestimmten Genen ein einziges Allel in der gesamten Population durchsetzt.</li> <li>• Bei Organismen mit kurzer Generationszeit kann sich dieses Allel theoretisch innerhalb kurzer Zeit in der gesamten Population etablieren. Bei Populationen von Mücken, die den Malariaerreger übertragen, wird mit ca. einem Jahr gerechnet, bis die gesamte Population verändert worden ist (vgl. Kapitel 3.3).</li> <li>• Anders als viele andere gentechnische Veränderungen sind Gene Drives im Allgemeinen nicht dazu bestimmt, ausgewählte Individuen oder klar umgrenzte Populationen zu verändern. Mit GD-GVOs wird vielmehr explizit das Ziel verfolgt, Gene zu verbreiten. Dabei können räumliche Grenzen überschritten werden, beispielsweise zwischen Ländern.</li> <li>• Die Erzeugung von GD-GVO hat sich seit wenigen Jahren mit der CRISPR/Cas9-Methode vereinfacht.</li> </ul>
CRISPR/Cas9	Wird ein GD-GVO mit der CRISPR/Cas9-Methode erzeugt, sind bei der Risikoabschätzung auch methodenspezifische Aspekte von CRISPR/Cas9 zu berücksichtigen. Dieses Thema kann hier nicht erschöpfend abgehandelt werden. Beispielhaft soll darauf hingewiesen werden, dass derzeit Diskussionen darüber geführt werden, wie spezifisch die CRISPR/Cas9-Methode an bestimmten Orten des Genoms wirkt und inwieweit die relativ einfache Handhabbarkeit dieses Verfahrens Missbräuchen Vorschub leisten könnte.
Sterile-Insekten-Technik	Manche Gene Drives weisen, wie bereits erwähnt, Ähnlichkeiten mit der Sterile-Insekten-Technik (SIT) auf. Sowohl bei der Sterile-Insekten-Technik als auch bei diesen Gene Drives ist beabsichtigt, gentechnisch veränderte Insekten freizusetzen, deren Nachkommen nicht fortpflanzungsfähig sind, und die damit zum Aussterben der Zielpopulation führen. SIT-Organismen müssen allerdings immer wieder in grösseren Mengen freigesetzt werden. Bei Gene Drives reicht unter Umständen eine einzige Freisetzung von GD-GVO aus. Werden weitere Freisetzungen von SIT-Organismen unterlassen, erholt sich die Population wahrscheinlich von selbst. Das ist bei der Freisetzung von GD-GVOs nicht der Fall (Meghani & Kuzma 2018, 6f).
Dual Use	Gene Drives eignen sich für die Herstellung von Biowaffen (vgl. Kapitel 3.3). Besonders ausgeprägt ist die Eignung für hybride Waffen, die darauf ausgerichtet sind, Verunsicherung und Destabilisierung hervorzurufen. Bei hybriden Angriffen werden

konventionelle, irreguläre und terroristische Mittel und Methoden miteinander kombiniert (Lätsch 2013). Ein Merkmal hybrider Angriffe sind Bedrohungen, die zunächst schwer fassbar sind und deren Urheber im Dunklen bleiben.

Ein Gene Drive, der sich vorerst unbemerkt in Tier- oder Pflanzenpopulationen ausbreitet, könnte eine solche Bedrohung darstellen. Allerdings gilt für Gene Drives in verstärktem Mass, was Angreifer auch an der Verwendung anderer Biowaffen hindert: Biologische Waffen lassen sich schwer kontrollieren. Ihr Einsatz ist mit der Möglichkeit verbunden, dass sich die Angreifer selbst Schäden zufügen. Zudem stellt die Herstellung biologischer Waffen mit Gene Drives heute noch verhältnismässig hohe Anforderungen an das Fachwissen und die Erfahrung der Produzenten.

Die technologischen und finanziellen Schwellen zur Entwicklung von Gene Drives werden jedoch voraussichtlich in den kommenden Jahren weiter sinken (Kapitel 4.4). Daher muss die Gefahr, dass Erkenntnisse und Entwicklungen zu GD-GVO für Angriffe von Einzeltätern, kriminellen, terroristischen oder staatlichen Organisationen genutzt werden, im Auge behalten werden.

### 6.3. Schäden aufgrund von Gene Drives

Zu schützende Werte

Im schweizerischen Recht sind Leben und Gesundheit von Menschen, Würde und Wohlergehen von Tieren, natürliche Lebensgrundlagen sowie geschützte Objekte und Flächen wichtige Werte, die geschützt werden sollen.

Bei der Herstellung von GVO und beim Umgang mit GVO stehen in der Schweiz wie in vielen anderen Ländern der Schutz des Lebens und der Gesundheit von Menschen sowie der Schutz der Umwelt im Vordergrund. Da die Würde und das Wohlergehen von Tieren im Schweizer Recht einen hohen Stellenwert einnehmen, ist zusätzlich der Schutz von Tieren besonders zu beachten.

In Anhang 4 der Freisetzungsverordnung sind «Mensch», «Tier», «Umwelt», «biologische Vielfalt und deren nachhaltige Nutzung» sowie «langfristige Erhaltung der Produktion von Erzeugnissen ohne gentechnisch veränderte Organismen» als zu schützenden Werte festgehalten.

Gesundheit des Menschen

Bei der Herstellung und beim Umgang mit GD-GVO werden mögliche negative Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit, die spezifisch auf die Gene-Drive-Funktion zurückgehen, von der deutschen ZKBS als nach derzeitigem Kenntnisstand nicht relevant eingestuft (ZKBS 2016, 3). Bei der Freisetzung von GD-GVO sind jedoch indirekt verursachte Gesundheitsschäden vorstellbar (AAS 2017, 7; NASEM 2016, 68-69), beispielsweise aufgrund von:

- nachlassender Widerstandsfähigkeit von Menschen gegenüber Krankheitserregern, die mittels Gene Drive vorübergehend eingedämmt wurden, später aber beispielsweise aufgrund einer Resistenzentwicklung wieder auftreten
- der Entwicklung von vektorübertragenen Krankheitserregern, die Resistenz gegen einen Gene Drive entwickelt haben und dabei gefährlicher für den Menschen geworden sind als zuvor

- der zunehmenden Verbreitung eines vektorübertragenen Krankheitserregers B über Vektoren, die aufgrund von Gene Drives zur Eliminierung eines anderen Krankheitserregers A empfänglicher für den Krankheitserreger B geworden sind
- einer Art D, die neu die ökologische Nische besetzt, die eine mittels Gene Drive bekämpfte Art C ausfüllte, und die gefährlicher für die menschliche Gesundheit ist als es die ursprüngliche Art C war
- der Übertragung eines Gene Drives, mit dem schädliche Pflanzen eingedämmt werden sollen, auf Pflanzen, die für den Menschen nützlich sind, etwa als Nahrungs- oder Heilpflanzen
- der Verwendung von Gene Drives als oder in biologischen Waffen

#### Würde und Wohlergehen von Tieren

Die Bundesverfassung sieht vor, dass der Bund Vorschriften zum Schutz von Tieren erlässt (BV, Art. 80). Das Tierschutzgesetz bezweckt «die Würde und das Wohlergehen des Tieres zu schützen» (TSchG 2005, Art.1). Die Herstellung und Verbreitung von GD-GVO wirft daher die Frage auf, ob damit die Würde und das Wohlergehen von Tieren beeinträchtigt werden können.

Die Würde von Tieren wird beispielsweise beeinträchtigt, wenn Tiere instrumentalisiert, in Angst versetzt oder erniedrigt werden (TSchG 2005, Art. 3; EKAH & EKTU 2001). Das Wohlergehen von Tieren ist unter anderem beeinträchtigt, wenn Tiere Schmerzen empfinden oder sich nicht artgemäss verhalten können (TSchG 2005, Art. 3). Wer ein Bewilligungsgesuch für einen Freisetzungsversuch mit gentechnisch veränderten Organismen einreicht, muss gemäss Art. 19 FrSV eine Interessenabwägung vorlegen, «die zeigt, dass durch die gentechnische Veränderung des Erbmateriale bei Tieren und Pflanzen die Würde der Kreatur nicht missachtet worden ist».

Die Würde und das Wohlergehen von Tieren könnten durch Freisetzung von Gene Drives direkt beeinträchtigt werden, die beispielsweise

- zur Eindämmung einer Population führen, indem Individuen der Population unter Schmerzen oder Ängsten sterben
- zur Eindämmung einer Population führen, indem Individuen der Population in ihrem artgemässen Verhalten schwer beeinträchtigt werden und sich daher unter anderem nicht mehr fortpflanzen können
- generell Tiere der Zielpopulation daran hindern, ein artgemässes Verhalten zu zeigen
- dazu führen, dass die Nachkommen von Säugetieren oder Vögeln, die als invasive Neophyten eingestuft wurden, in einer frühen Entwicklungsphase nach der Geburt oder dem Schlüpfen absterben und damit Leiden bei den Eltern der Jungtiere hervorrufen

Indirekte Beeinträchtigungen sind ebenfalls denkbar – etwa wenn Tieren, zum Beispiel Vögeln, mittels Gene Drive eine wichtige Nahrungsgrundlage wie bestimmte Insekten, entzogen wird und diese Tiere daher vermehrt unter Krankheiten leiden oder aufgrund von Nahrungsmangel sterben.

## Umwelt

Das Bundesgesetz über den Umweltschutz (USG 1983) bezweckt, «Menschen, Tiere und Pflanzen, ihre Lebensgemeinschaften und Lebensräume gegen schädliche oder lästige Einwirkungen» zu schützen und die natürlichen Lebensgrundlagen dauerhaft zu erhalten. Da sich Lebensgemeinschaften und Lebensräume auch dann verändern, wenn sie keinen menschlichen Einflüssen ausgesetzt sind, und vor dem Hintergrund des Klimawandels, der ebenfalls zu ökologischen Veränderungen führt, kann es anspruchsvoll sein, festzustellen, wann eine Einwirkung tatsächlich als «schädlich» zu betrachten ist.

International werden zahlreiche mögliche Schäden an der Umwelt aufgrund von Gene Drives diskutiert. Beispiele sind (vgl. vor allem NASEM 2016, 72f; Nagel & Peveling 2005):

- Der Genpool einer Art wird beeinträchtigt, weil sich ein GD-GVO über die vorgesehenen räumlichen Grenzen hinaus ausbreitet.
- Die genetische Diversität der Art wird durch die wiederholte starke Reduktion von Populationen mittels GD-GVO beeinträchtigt.
- Ein Ökosystem wird beeinträchtigt, weil eine Population, die in diesem Ökosystem eine Schlüsselrolle einnahm, mittels eines Gene Drives ausgerottet oder verändert wurde.
- Eine Art stirbt aus, weil ein Gene Drive unbeabsichtigt mittels horizontalem Gentransfer auf diese Art übergesprungen ist<sup>6</sup>.
- Organismen, die sich an eine unerwünschte, zum Beispiel invasive Art angepasst hatten, werden geschädigt, weil diese Art mittels Gene Drive ausgerottet oder verändert wurde.
- Organismen, die ein Ökosystem schädigen, nehmen zu, weil sie nicht mehr durch den Wildtyp des GD-GVO unter Kontrolle gehalten werden.
- Eine Art wird in ihrem ursprünglichen Ökosystem ausgerottet, weil ein Gene Drive auf sie übergreifen hat, der zur Ausrottung in anderen Ökosystemen gedacht war, in denen sich diese Art invasiv verhielt.

Die folgende Tabelle vermittelt einen Überblick über unerwünschte Auswirkungen, die mit verschiedenen Stadien der Entwicklung und des Einsatzes von Gene Drives verbunden sein können und Mensch, Tier und Umwelt betreffen. Aufgelistet sind zudem Massnahmen, um entsprechende Risiken zu vermindern (vgl. das folgende Kapitel 6.4).

---

<sup>6</sup> Die Wahrscheinlichkeit eines horizontalen Gentransfers wird allerdings von einigen Autoren als gering eingestuft (Bioteknologierädet 2017, 6).

Herstellung eines GD-GVO	Laborversuche mit GD-GVO	Freisetzung: Direkte Auswirkungen	Freisetzung: Indirekte Auswirkungen
<p><u>Schädigende Auswirkungen</u></p> <p>Beeinträchtigung von Wohlergehen und Würde der veränderten Organismen</p> <p>Implementierung unwirksamer gentechnischer Massnahmen zur Kontrolle des GD-GVO</p> <p>Unbeabsichtigte Veränderungen an anderen Stellen im Genom des GD-GVO</p>	<p><u>Schädigende Auswirkungen</u></p> <p>Beeinträchtigungen der Gesundheit der im Labor Beschäftigten</p> <p>Unbeabsichtigte Übertragung des Gene Drives auf andere Organismen, die im Labor verwendet werden</p> <p>Unbeabsichtigte Freisetzung des GD-GVO</p> <hr/> <p><u>Sicherheitsmassnahmen</u></p> <p>Aktiv wirksam:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melde- resp. Bewilligungspflicht</li> <li>• Anforderungen an die Qualifikationen der am Versuch beteiligten Personen</li> <li>• Betriebliche Sicherheitskultur</li> <li>• Zugangskontrollen</li> <li>• Inaktivierung des GD-GVO vor Entsorgung</li> <li>• Identifikation und Beseitigung freigesetzter GD-GVO</li> </ul> <p>Teils passiv wirksam:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Physischer Einschluss des GD-GVO, bspw. in Käfigen oder in Behältern</li> <li>• Molekularbiologische Kontrolle, bspw. Überlebensfähigkeit von Nahrungszusatz abhängig</li> <li>• Ökologische Einschlussmassnahmen, bspw. Wildtyp kommt in Umgebung des Labors nicht vor</li> </ul>	<p><u>Schädigende Auswirkungen</u></p> <p>Nicht beabsichtigte schädigende Eigenschaften des GD-GVO für Mensch, Tier und Umwelt, die sich erst nach der Freisetzung zeigen</p> <p>Beeinträchtigung anderer Populationen der gleichen Art, da sich Gene Drives über die Zielpopulation hinaus verbreitet</p> <p>Schäden an Mensch, Tier und Umwelt durch Einsatz von Biowaffen, die Gene Drives nutzen</p>	<p><u>Schädigende Auswirkungen</u></p> <p>Indirekte Schäden bei Mensch, Tier und Umwelt aufgrund von veränderten Eigenschaften des GD-GVO im Vergleich zum Wildtyp</p> <p>Beeinträchtigung des Genpools anderer Arten durch horizontalem Transfer des Gene Drive; Schädigung von Individuen anderer Arten</p> <p>Indirekte Schäden bei Mensch, Tier und Umwelt, weil ausgefallene Funktionen des GD-GVO durch andere Organismen im Ökosystem übernommen werden, wodurch sich bspw. das Risiko vektorübertragener Krankheiten gegenüber der Ausgangssituation erhöht</p> <p>Schäden an Mensch, Tier und Umwelt, weil Rückkehr des Wildtyps, zum Beispiel aufgrund von Resistenzbildung gegen den Gene Drive, unerwartet eintritt</p>
<p><u>Sicherheitsmassnahmen</u></p> <p>Vorsorge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melde- resp. Bewilligungspflicht für entsprechende Versuche</li> <li>• Anforderungen an die Qualifikationen der am Versuch beteiligten Personen</li> </ul> <p>Schadenbegrenzung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifikation und Beseitigung von GD-GVO mit unerwünschten genetischen Merkmalen</li> </ul>	<p><u>Sicherheitsmassnahmen</u></p> <p>Bewilligungspflicht für entsprechende Versuche</p> <p>Verwendung kontrollierbarer Drives, Vorbereitung und ggf. Einsatz von biologischen Gegenmassnahmen</p> <p>Geografischer Einschluss, bspw. auf Inseln</p> <p>Monitoring des Gene Drive, Umweltüberwachung</p> <p>Biowaffenkontrollsysteme und Biowaffenverteidigung</p>	<p><u>Sicherheitsmassnahmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewilligungspflicht auf der Grundlage geeigneter Formen der Risikoermittlung und -beurteilung</li> <li>• Verwendung kontrollierbarer Drives, Vorbereitung und ggf. Einsatz von biologischen Gegenmassnahmen</li> <li>• Monitoring des Gene Drive, Umweltüberwachung</li> </ul>	<p><u>Sicherheitsmassnahmen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewilligungspflicht auf der Grundlage geeigneter Formen der Risikoermittlung und -beurteilung</li> <li>• Verwendung kontrollierbarer Drives, Vorbereitung und ggf. Einsatz von biologischen Gegenmassnahmen</li> <li>• Monitoring des Gene Drive, Umweltüberwachung</li> </ul>

## 6.4. Massnahmen zur Risikoverminderung

### 6.4.1 Experimente im Labor

Kombination von Barrieren

Um die Wahrscheinlichkeit, dass sich ein Gene Drive infolge eines Laborexperiments in der Umwelt ausbreitet, zu vermindern, werden im Allgemeinen verschiedene Massnahmen miteinander verbunden. Dazu gehören physische Barrieren zwischen dem Raum, in dem der Versuch abläuft, und der Umgebung aber auch gute Instruktionen für alle Personen, die mit den GD-GVO arbeiten. Versuche sollten bevorzugt in einer Umgebung durchgeführt werden, in der die GD-GVO keine Sexualpartner finden und nicht überlebensfähig sind. Empfohlen wird auch, für Versuche Laborstämme zu verwenden, die nicht in der Lage sind, mit dem Wildtyp überlebensfähige Nachkommen zu zeugen (Akbari et al. 2015).

Aktiv und passiv wirksame Massnahmen

Generell sollten neben Barrieren, die von menschlichem Handeln abhängig sind, auch Sicherheitsmassnahmen zum Einsatz kommen, die passiv wirken, wie beispielsweise Split Drives (DiCarlo et al., 2015, 4; siehe unten) oder Drives, die an einer neu eingeführten Sequenz im Genom der Labororganismen ansetzen, die in natürlichen Populationen nicht vorhanden ist (Min et al. 2017, 17).

### 6.4.2 Entweichen oder Freisetzung in die Umwelt

Spektrum der Sicherheitsmassnahmen

Bei der Beurteilung der von GD-GVO ausgehenden Risiken für die Umwelt ist zu beachten, dass Gene Drives den in Kapitel 3.2 erwähnten Begrenzungen unterliegen. Oft ist beispielsweise eine gewisse Häufigkeit der veränderten Organismen in der Population erforderlich, damit sich ein Gene Drive verbreitet. Es gibt einen Schwellenwert. Gewisse Rahmenbedingungen fördern oder hemmen die Ausbreitung des Gene Drives und bilden damit eine wichtige Voraussetzung für die Kontrolle von Gene Drives (Bartsch et al. 2017).

Zudem werden bio- und gentechnische Sicherheitsmassnahmen diskutiert und erforscht, die es erlauben sollen, die Verbreitung von GD-GVOs in der Umwelt zu kontrollieren. Das Spektrum dieser Massnahmen hat sich in den letzten Jahren verbreitert und einige Autoren befassen sich mit der Klassifikation denkbarer und plausibler Massnahmen sowie von Kombinationen von Massnahmen, die auf spezifische Situationen zugeschnitten sind (vgl. zum Beispiel Esvelt et al. 2014; Min et al. 2017). Dabei ist allerdings zu bedenken, dass die Wirksamkeit solcher Massnahmen – insbesondere in Kombination miteinander und unter natürlichen Umgebungsbedingungen – bisher kaum erforscht ist.

Im Folgenden werden einige bio- und gentechnische Sicherheitsmassnahmen vorgestellt.

Kontrollsequenzierung

Die Kontrollsequenzierung ist ein diagnostisches Instrument. Sie erlaubt es, Organismen, die einen Gene Drive tragen, zu identifizieren und daraufhin beispielsweise von der Wildpopulation zu isolieren.

Bei der Kontrollsequenzierung werden gentechnisch eingeführte Gene Drives identifiziert, indem das Genom eines Organismus oder Teile davon sequenziert werden. Da die Genomsequenzierung immer noch verhältnismässig aufwendig ist, eignet sich

diese Form der Kontrollsequenzierung heute primär zur Identifikation von Gene Drives in überschaubaren Gruppen von Wirbeltieren.

In den vergangenen Jahren hat sich die Genomsequenzierung dank technischer Fortschritte allerdings vereinfacht und ist laufend preisgünstiger geworden. Diese Entwicklung wird sich voraussichtlich in die Zukunft hinein fortsetzen und könnte dazu führen, dass die Genomsequenzierung bei der Überwachung der Ausbreitung von Gene Drives in Zukunft generell eine wichtige Rolle spielt.

Neben der Sequenzierung individueller Genome wird auch die metagenomische Sequenzierung von Umweltproben diskutiert (Esvelt et al. 2014, S. 16).

#### Biologische Markierungen

Ein weiterer Ansatz, um GD-GVO zu identifizieren und damit potentiell auch zu kontrollieren, liegt darin, GD-GVO mit einer biologischen Markierung («molecular marker») zu versehen.

Bei solchen Markierungen kann es sich um Gene handeln, die eine phänotypische Eigenschaft bestimmen und etwa eine neuartige Augenfarbe hervorrufen. Ein anderer Ansatz ist, GD-GVO mit fluoreszierenden Proteinen zu kennzeichnen.

Die Markierungen ermöglichen es, GD-GVO aufgrund ihres Erscheinungsbilds vom Wildtyp zu unterscheiden. Bisher ist allerdings noch nicht ausreichend geklärt, wie stabil biologische Markierungen gemeinsam mit einem Gene Drive vererbt werden (NASEM 2016, 112).

Ähnlich wie bei der Kontrollsequenzierung handelt es sich bei der biologischen Markierung um ein diagnostisches Instrument, das es ermöglichen kann, einen Gene Drive zu kontrollieren, selbst aber noch keine wirksame Sicherheitsmassnahme darstellt.

#### Inhibitoren

Inhibitoren der Cas9-Endonuklease können eingesetzt werden, um die Ausbreitung eines Gene Drive einzudämmen. Die natürliche Entstehung solcher Inhibitoren in Eukaryonten wird als unwahrscheinlich eingestuft, da die Cas9-Endonuklease aus Bakterien stammt (Esvelt et al. 2014, 8).

Im Zusammenhang mit der zunehmend breiten Anwendung von CRISPR/Cas9 wird gegenwärtig jedoch an wirksamen Inhibitoren für Cas9 geforscht, die sich einsetzen lassen, um die Aktivität von Cas9 in verschiedenen Typen von Zellen zu kontrollieren (vgl. zum Beispiel Maji et al. 2017).

#### Chemisch kontrollierte Drives

Chemisch kontrollierte Drives («Sensitizing Drives») machen sich nur dann bemerkbar, wenn der GD-GVO mit einer bestimmten Substanz in Berührung kommen. Der Kontakt mit dieser Substanz führt dann dazu, dass GD-GVO unfruchtbar werden oder absterben. Beim Wildtyp dagegen treten keine Auswirkungen auf (Esvelt et al. 2014, 12). Die Substanz kann daher eingesetzt werden, um die Verbreitung des Gene Drive zu kontrollieren.

#### Präzisionsdrives

Präzisionsdrives («Precision Drives») sind auf spezifische genetische Elemente einer bestimmten Population oder Subpopulation ausgerichtet. Auf diese Weise sollen sie es erlauben, beispielsweise selektiv nur bestimmte lokale Populationen auszurotten

oder eine Subpopulation mit unerwünschten Eigenschaften einzudämmen (Min et al. 2017, 9).

#### Instabile Drives

Instabile Drives («Unstable Drives») sollen einen Gene Drive zeitlich begrenzt in einer Population wirken lassen.

Ein Beispiel ist ein Gene Drive, der bei weiblichen Organismen zur Sterilität führt. In einer Population, in der sich dieser Gene Drive ausbreitet, erlangen weibliche Organismen, die – etwa aufgrund von Mutationen, die den Gene Drive wirkungslos werden lassen, oder weil sie von aussen in die Population eingewandert sind – fruchtbar sind, einen deutlichen Selektionsvorteil gegenüber den GD-GVO. Sie setzen sich daher im Lauf der Zeit mit ihren Nachkommen in der Population durch und verdrängen den Gene Drive – sofern dieser nicht durch erneutes Aussetzen von GD-GVO aufrechterhalten wird (Esvelt et al. 2014, S. 12).

#### Aufgespaltene Drives

Bei einem aufgespaltenen Drive («Split Drive») liegt das Gene Drive-System in mindestens zwei physisch getrennten Teilen vor.

Beispielsweise kann das Gen für die Cas9-Endonuklease auf einem Plasmid angesiedelt sein, das sich ausserhalb der Chromosomen repliziert (episomales Plasmid). Solche Plasmide sind nicht sehr stabil. Daher ist damit zu rechnen, dass sich ein Gene Drive nach seiner Freisetzung nicht weit und dauerhaft in der Umwelt ausbreitet (DiCarlo et al. 2015).

Die Gefahr, dass ein Gene Drive durch horizontalen Gentransfer auf andere Spezies, insbesondere auf Arten, die nahe mit den Zielorganismen verwandt sind, überspringt, wird durch Split Drives vermindert (Leitschuh et al. 2018, 9).

#### Korrekturdrives

Korrekturdrives («Override Drives» oder «Reversal Drives») sollen dazu dienen, einen bereits bestehenden Gene Drive zu überschreiben und damit auszuschalten. Mit solchen Korrekturdrives lässt sich der Wildtyp weitgehend wiederherstellen. Im Genom der Zielpopulation bleiben lediglich ein Cas9-Gen und die RNA-Sonde («Single Guide RNA») zurück (DiCarlo et al. 2015; Esvelt et al. 2014).

#### Immunisierende Drives

Immunisierende Drives («Immunizing Drives») sollen ihre Träger/innen dagegen schützen, bei der sexuellen Fortpflanzung mit einem GD-GVO nur Nachkommen hervorzubringen, die den Gene Drive tragen. Sie würden sich daher dazu eignen, räumlich begrenzte Populationen gegen einen Gene Drive zu schützen, der freigesetzt wurde, um Populationen in anderen Gebieten zu verändern (Esvelt et al. 2014).

#### Wirkungsketten-Drives

Wirkungskettendrives («Daisy Drives») beruhen auf einer Wirkungskette im Genom. Dort wird beispielsweise eine Sequenz A benötigt, um den Gene Drive B in Gang zu setzen, der seinerseits den Gene Drive C auslöst. Während B und C also Gene Drives darstellen, wird A normal vererbt. Wird davon ausgegangen, dass A die Fitness der Organismen, die A tragen, tendenziell vermindert, ist damit zu rechnen, dass A nach und nach aus der Population verschwindet. Damit erlöschen auch die Gene Drives B und C, die von A abhängig sind. Die Ausbreitung des Gene Drives wird dadurch begrenzt (Esvelt 2018; Min et al. 2017, 6).

Schwellenwert-Drives  
Schwellenwert Drives («Threshold Drives») verbreiten sich in einer Population nur dann, wenn bei der Freisetzung von GD-GVO ein bestimmter Schwellenwert überschritten wird. Andernfalls bleibt die Wirkung des Gene Drives zeitlich und räumlich beschränkt (Min et al. 2017, 3).

Resistenzbildung  
Resistenzen gegen einen Gene Drive bilden sich aus, wenn eine Gensequenzmodifikation in dem Bereich, bei dem die Genschere CRISPR angreifen soll, verhindert, dass der Gene Drive aufgenommen wird. Die Resistenzbildung kann durch Implementierung von Gene Drives, die an verschiedenen Stellen im Genom angreifen, reduziert werden (Esvelt et al. 2014, 8). Sie lässt sich aber auch nutzen, um die Ausbreitung von Gene Drives zu begrenzen.

### 6.5. Risikoermittlung und -beurteilung von Gene Drives

GD-GVO  
In der Schweiz und vielen weiteren Ländern gelten für GD-GVO grundsätzlich die gleichen Anforderungen an die Risikoermittlung und -beurteilung wie für andere GVO. Nach Ansicht vieler Experten sind die gegenwärtig verfügbaren Methoden zur Einschätzung und Beurteilung der Risiken von GVO für GD-GVO allerdings nicht ausreichend (vgl. zum Beispiel Westra et al. 2016). Dies gilt vor allem dann, wenn GD-GVO freigesetzt werden sollen. Spezifische Anforderungen an die Risikoermittlung und -beurteilung von Freisetzungsversuchen mit GD-GVOs sind (Simon et al. 2018):

- Im Vergleich zu anderen GVO sind wesentlich umfassendere Daten- und Informationsgrundlagen erforderlich, beispielsweise zur genetischen Konstitution der Zielpopulation und zu den Wirkungsgefügen in Ökosystemen, in denen Gene Drives freigesetzt werden sollen.
- Da freigesetzte Gene Drives im Allgemeinen nicht räumlich begrenzbar und rückholbar sind, ist ein schrittweises Vorgehen, bei dem Freisetzungsversuche zunehmend räumlich und zeitlich ausgedehnt werden, nicht angebracht. Alle wesentlichen Grundlagen für das Inverkehrbringen von Gene Drives müssen bereits vor dem ersten Freisetzungsversuch vorliegen.
- Ein freigesetzter Gene Drive kann Auswirkungen nach sich ziehen, die erst nach längerer Zeit erkennbar werden, beispielsweise wenn der Gene Drive Organismen mit längerer Generationsdauer durchdringt oder wenn sich erst mit zeitlicher Verzögerung Resistenzen gegen den Gene Drive ausbilden. Deshalb spielt bei der Ermittlung der Risiken eines GD-GVO die Langzeitperspektive eine besonders wichtige Rolle.

Die Schadensszenarien, die heute bei der Risikoermittlung zu überprüfen sind (FrSV, Anhang 4), sind tendenziell auf die Freisetzung von GVO ausgerichtet, die der Landwirtschaft zugutekommen sollen. Wenn die FrSV auch auf GD-GVO angewendet werden soll, müsste systematisch überprüft werden, ob und wenn ja, wie die Schadensszenarien anzupassen und zu ergänzen sind.

Innerhalb geschlossener Systeme geht von GD-GVO im Vergleich zu anderen GVO im Allgemeinen kein besonderes Risiko aus. Wenn ein Gene Drive unbeabsichtigt aus

dem geschlossenen System freigesetzt wird, kann er sich jedoch in wilden Populationen oder in Populationen von Nutztieren bzw. Nutzpflanzen ausbreiten. Deshalb muss bei der Risikoermittlung für die Herstellung von GD-GVO und den Umgang mit GD-GVO in geschlossenen Systemen genau untersucht werden, ob es möglich ist, dass der GVO in Kontakt mit anderen Organismen kommt, mit denen er sich kreuzen kann, und ob sich der Gene Drive anschliessend mit den Nachkommen ausbreiten würde (ZKBS 2016, 3f.).

Methodischer Ansatz:  
Umweltrisikoprüfung

Die US-amerikanische National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (NASEM) fordert, für die Freisetzung von Gene Drives ein Ecological Risk Assessment vorzunehmen (NASEM 2016). Das Ecological Risk Assessment ist ein Verfahren, um die Auswirkungen menschlicher Handlungen auf eine natürliche Ressource zu evaluieren (EPA 2018), das in den Grundzügen bereits 1992 festgelegt wurde (EPA 1992). Obwohl es sich dem Begriff nach um ein Verfahren zur Bewertung von Risiken handelt, werden beim Ecological Risk Assessment sowohl Chancen als auch Risiken, Nutzen und Kosten berücksichtigt. Wirkungsketten werden nachgezeichnet und die Wahrscheinlichkeit unterschiedlicher Auswirkungen quantifiziert (NASEM 2016, 7). Besonderer Wert wird auf die Informationsbeschaffung und die Identifikation von Wissenslücken gelegt. Das Ecological Risk Assessment ist spezifisch auf Situationen ausgerichtet, die eine Langzeitperspektive erfordern und bei denen mit einem hohen Grad an Ungewissheit umgegangen werden muss (Bioteknologierädet 2017, 8) und scheint daher für eine Anwendung bei der Freisetzung von Gene Drives gut geeignet. Für seine Anwendung bei Gene Drives müssten jedoch noch spezifische Grundlagen und Vorgaben entwickelt werden (NASEM 2016, 7).

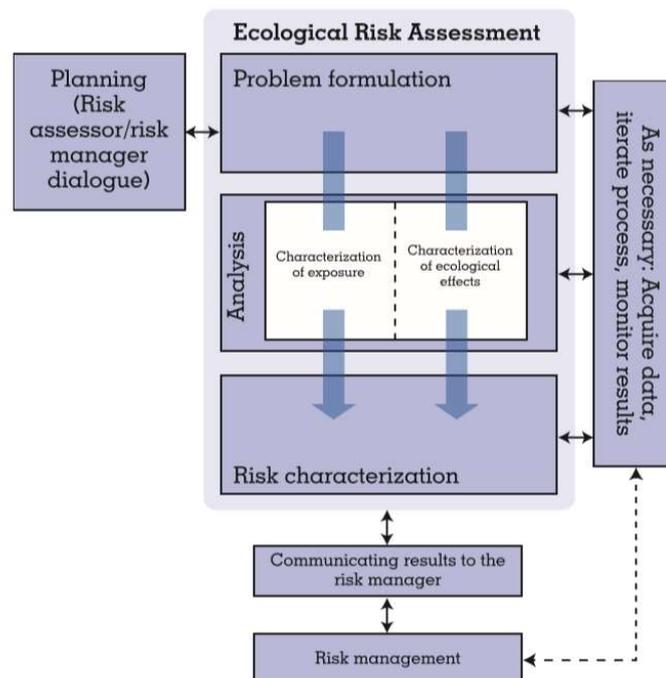


Abbildung 6: Schematische Darstellung des Vorgehens bei einem Ecological Risk Assessment (SETAC 1997 gemäss EPA 1992).

Einige Fragen zur Einschätzung der ökologischen Risiken, die mit der Freisetzung eines Gene Drive verbunden sind, lauten (vgl. unter anderem NASEM 2016, 5):

- Welche Rolle nimmt die Art, die mittels Gene Drive verändert werden soll, im Ökosystem ein?
- Welche Auswirkungen hat der Gene Drive auf Arten, die sich in wechselseitiger Anpassung mit der Art, die durch Gene Drive verändert wird, entwickelt haben?
- Gibt es andere Arten, die eine ähnliche ökologische Nische ausfüllen und damit Funktionen der durch Gene Drive veränderten Population übernehmen würden?
- Kann der Gene Drive zu Situationen führen, in denen ein System, vor allem ein Ökosystem, schnell von einem Zustand in einen anderen Zustand übergeht?
- Welche Auswirkungen würde eine Resistenzbildung gegen den Gene Drive im Ökosystem nach sich ziehen?
- Welche Auswirkungen würde ein Transfer des Gene Drive auf andere Arten im Ökosystem nach sich ziehen?

Vor der Freisetzung eines gentechnisch veränderten Organismus verlangt die Europäische Union ein «Environmental Risk Assessment». Dabei werden interdisziplinär Szenarien möglicher Entwicklungen gebildet und daraus abgeleitet, welche Daten und Informationen ggf. noch benötigt werden, bevor eine Entscheidung für oder gegen die Freisetzung getroffen werden kann (Bartsch et al. 2017).

In der Schweiz und der Europäischen Union sieht die Strategische Umweltprüfung (SUP) einen iterativen Prozess vor, um die Umweltauswirkungen von Plänen oder Programmen zu beschreiben und zu bewerten. Dabei werden auch Alternativen zum vorgesehenen Plan resp. Programm betrachtet (siehe «Methodischer Ansatz: Technikfolgenabschätzung»). Die SUP soll unter anderem eine gesamtheitliche Erfassung der Umweltauswirkungen über grössere Räume ermöglichen (BAFU 2013).

#### Methodischer Ansatz: Safety Case

Der Safety Case ist ein Verfahren, mit dem die Sicherheit eines Vorhabens strukturiert analysiert und abschliessend eine Bewertung aufgrund aller vorliegenden Ergebnisse und Argumente vorgenommen wird und stellt eine Erweiterung der klassischen Risikoanalyse dar. Das Verfahren ist vor allem auf Projekte mit potentiell weitreichenden Schadenausmassen und Langzeitauswirkungen ausgerichtet. Untersucht werden sowohl die Risiken als auch die Ungewissheiten, die mit einem Vorhaben einhergehen. Werden im Verlauf des Safety Case Wissenslücken identifiziert, müssen diese – ähnlich wie beim Ecological Risk Assessment – geschlossen und das Verfahren auf der Grundlage der neu gewonnenen Informationen wiederaufgenommen werden. Während die Umweltrisikoprüfung auf Risiken für die Umwelt zugeschnitten ist, lässt sich der Safety Case auf eine Vielzahl zu schützender Werte anwenden wie Leben und Gesundheit von Menschen, Würde und Wohlergehen von Tieren und Sachwerte. Derzeit sind Forschungsarbeiten im Gang, um den Safety Case um Elemente zu erweitern, die den komplexen gesellschaftlichen Anforderungen an Sicherheit stärker Rechnung tragen als dies bei den bisherigen stark natur- und ingenieurwissenschaftlich ausgerichteten Safety Cases der Fall war. In der Praxis wird der Safety Case unter

anderem angewendet, um die Sicherheit von Entsorgungslösungen für radioaktive Abfälle zu prüfen.

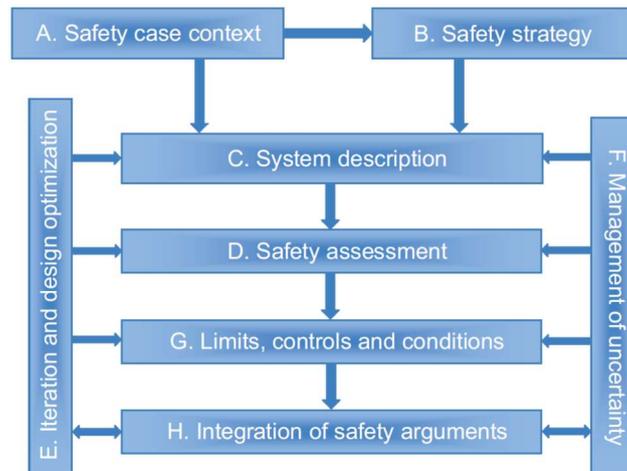


Abbildung 7: Elemente des Safety Case (IAEA 2012, 16).

Methodischer Ansatz:  
Risk Governance Framework

Hinweise auf Erweiterungen anderer Ansätze zur Risikoermittlung unter Berücksichtigung gesellschaftlich relevanter Aspekte liefert ein Modell, welches das International Risk Governance Center (IRGC) für den Umgang mit Risiken entwickelte und das verschiedene Dimensionen von Risiken abbildet.

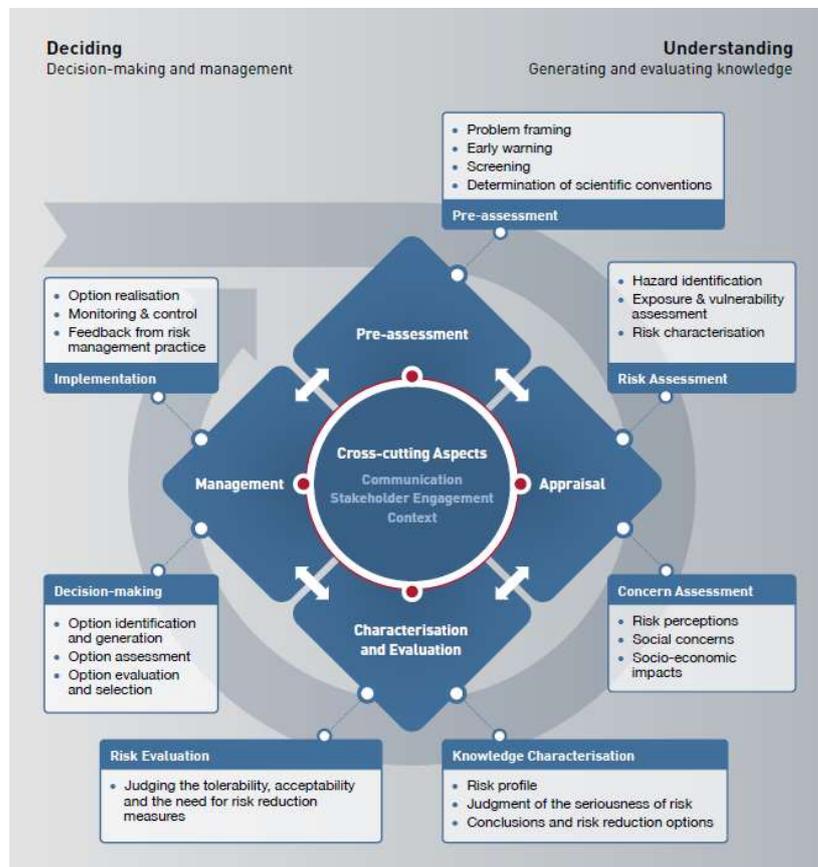


Abbildung 8: IRGC-Framework im Überblick (IRGC 2017, 10).

Methodischer Ansatz:  
Technikfolgenabschätzung

Alternativ kommt zur Einschätzung der Auswirkungen von Gene Drives und deren Beurteilung ein Technikfolgenabschätzungs-Ansatz in Frage, der im schweizerischen Gentechnikrecht allerdings neu verankert werden müsste. Simon et al. (2018) plädieren für einen solchen Ansatz, der eine weitere Perspektive als die klassische Risikoermittlung und -beurteilung eröffnet. Dabei sollen unter anderem auch die Zielsetzungen, die mit einem Gene Drive verfolgt werden, betrachtet und festgehalten werden, welche Ungewissheiten akzeptabel sind. Die vorgesehene GD-GVO-Lösung soll im Kontext alternativer Ansätze bewertet werden, die ebenfalls geeignet sind, um das gesteckte Ziel zu erreichen. Bei einem Technikfolgenabschätzungs-Ansatz könnten zudem soziale, wirtschaftliche und kulturelle Aspekte miteinbezogen werden. Eine Stärke dieses Vorschlags ist, dass er im Idealfall eine sehr differenzierte Untersuchung der mit der Freisetzung eines GD-GVO verbundenen Chancen und Risiken vorsieht und zu einer ganzheitlichen und zukunftsgerichteten Beurteilung führt. Die regulatorische Umsetzung dürfte allerdings anspruchsvoll sein. In vielen Ländern sind Institutionen zur Technikfolgenabschätzung nahe bei den Parlamenten angesiedelt. Die Technikfolgenabschätzung als Instrument folgt hier nicht einem festen Regelwerk, sondern wird von Fall zu Fall situativ ausgestaltet.

Aktuelle rechtliche Situation

Wer eine Bewilligung für einen Freisetzungsvorhaben mit GVO erhalten will, muss heute mit dem Bewilligungsgesuch die in Art. 19 FrSV aufgeführten Unterlagen einreichen. Zu diesen Unterlagen gehören neben der Risikoermittlung und -bewertung unter anderem auch Angaben zum mit dem Versuch angestrebten Nutzen, zu bisherigen Erkenntnissen, die für die Sicherheit des Versuchs relevant sein können, und eine Interessenabwägung, die zeigt, dass durch die gentechnische Veränderung des Erbmateri als bei Tieren und Pflanzen die Würde der Kreatur nicht missachtet worden ist. Die Bewilligung setzt also nicht nur eine Risikoermittlung und -beurteilung, sondern auch eine umfassendere Untersuchung voraus.

## 7. Fallbeispiel Schraubenwurmfliege

Die Neuwelt-Schraubenwurmfliege ist ein Parasit von Menschen und Tieren, der insbesondere auf dem amerikanischen Kontinent vorkommt. In Nord- und Mittelamerika wurde erfolgreich ein Programm zur Eindämmung der Populationen der Schraubenwurmfliege mit der Sterilen-Insekten-Technik implementiert. Der Einsatz von Gene Drives zur Bekämpfung der Schraubenwurmfliege in Südamerika wird diskutiert.

### 7.1. Ausgangslage

Merkmale  
der Schraubenwurmfliege

Schraubenwurmfliegen zählen zu den Schmeissfliegen und sind Parasiten warmblütiger Tiere, die auch den Menschen befallen können. Weibliche Schraubenwurmfliegen legen ihre Eier in Wunden ab, gelegentlich auch in weiches Gewebe oder Körperöffnungen. Die Maden («Schraubenwürmer»), die aus den Eiern schlüpfen, ernähren sich vom Gewebe des Wirtsorganismus. In manchen Fällen endet der Befall mit Schraubenwürmern tödlich. Bei kleineren Tieren reicht dafür der Befall selbst aus, grössere Tiere sterben aufgrund von Sekundärinfektionen (Wikipedia 2018; Krafur et al. 1987). Meistens sind die Folgen für Leben und Gesundheit der befallenen Warmblüter weniger schwerwiegend. Bei Nutztieren, zum Beispiel Rindern, Schafen und Ziegen, können die Schäden jedoch von erheblicher wirtschaftlicher Bedeutung sein (Scott et al. 2017b, 4). Die Schraubenwurmfliege ist zudem in der Lage, Krankheitserreger wie die Maul-und-Klauenseuche oder die Schweinepest zu übertragen (Wikipedia 2018; Krafur et al. 1987).



Abbildung 9: Neuwelt-Schraubenwurmfliege (FAO/IAEA 2018) und Larven der Schraubenwurmfliege (USDA 2018).

Vorkommen  
der Schraubenwurmfliege

Neuwelt-Schraubenwurmfliegen (*Cochliomyia hominivorax*) kommen vor allem in Nord- und Südamerika, Altwelt-Schraubenwurmfliegen (*Chrysomya bezziana*) vor allem in Asien und Afrika vor. Beide Arten von Schraubenwurmfliegen sind nicht frostresistent und bevorzugen wärmere Regionen, beispielsweise in Mittelamerika und Nordafrika, als Lebensraum. In tropischen und subtropischen Regionen sind Schraubenwurmfliegen endemisch. Saisonal können sie bis weit in gemässigte Klimazonen hinein vorstossen. So erreichten Schraubenwurmfliegen auf dem nordamerikanischen Kontinent in der Vergangenheit schon die kanadische Grenze (Wikipedia 2018; Concha et al. 2016; Krafur et al. 1987).

Eindämmung  
der Schraubenwurmfliege

Wegen ihrer schädigenden Auswirkungen auf Menschen und Nutztiere werden die Schraubenwurmfliegen in vielen Regionen der Erde bekämpft. Seit kurzem wird dabei die Ausrottung der Neuwelt-Schraubenwurmfliege mit Hilfe von Gene Drives untersucht und diskutiert.

## 7.2. Anwendung der Sterile-Insekten-Technik

Bisherige Erfahrungen

Mit der Ausrottung der Schraubenwurmfliege in den USA mittels Steriler-Insekten-Technik wurde in den 1950er Jahren begonnen. Dazu wurden systematisch grosse Mengen an Schraubenwürmern produziert. Nach der Verpuppung wurden die Larven ionisierender Strahlung ausgesetzt, was zum Schlüpfen steriler Fliegen führt. Die Sterilität geht auf Schäden an den Chromosomen der Fliegen zurück, welche die ionisierende Strahlung verursacht. Die sterilen Fliegen wurden mit Lastwagen und Flugzeugen zu den Zielorten transportiert und dort freigesetzt. Bei der Planung der Freisetzungen wurden unter anderem die topografischen Verhältnisse und typische saisonale Entwicklungen berücksichtigt. Das Ausrottungsprogramm, das die USA seit den 1970er Jahren gemeinsam mit Mexiko betrieb, beruhte auf Erkenntnissen aus dem Monitoring der Schraubenwurmfliege und wurde auch von entsprechenden Überwachungsmaßnahmen begleitet (Scott et al. 2018; Krafur et al. 1987). 2005 galt die Neuwelt-Schraubenwurmfliege auf dem amerikanischen Kontinent in den USA, Mexiko, Belize, Guatemala, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica, dem nördlichen Panama und auf einigen karibischen Inseln als ausgerottet oder unter Kontrolle (Vargas-Terán et al. 2005).



Abbildung 10: Auszug aus einem Informationsbulletin zur Ausrottung der Schraubenwurmfliege in Florida aus dem Jahr 1958 (NAL 2018a).



Abbildung 11: Titelblatt einer Broschüre des Animal and Plant Health Inspection Service, United States Department of Agriculture zur Verhütung von Schäden durch Schraubenwurmfliegen aus dem Jahr 1972 (NAL 2018b).

In Panama produziert ein Betrieb der Comisión Panamá–Estados Unidos para la Eradicación y Prevención del Gusano Barrenador del Ganado (COPEG) heute ungefähr 15 Mio. sterile Schraubenwurmfliegen wöchentlich (Scott 2018). Diese Fliegen werden in einer Pufferzone in Panama, insbesondere entlang der kolumbianischen Grenze, freigesetzt um die erneute Ausbreitung der Schraubenwurmfliege von Süd nach Nordamerika zu verhindern (Scott et al. 2017b, 4; Concha et al. 2016, 2).

#### Volkswirtschaftlicher Nutzen

Die Anwendung der Sterilen-Insekten-Technik hat sich unter volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten bewährt. Der jährliche Nutzen wurde für die USA im Jahr 2005 auf rund 900 Mio. Dollar geschätzt. Die Ausgaben für das Programm des United States Department of Agriculture betragen – auf den Stand des Jahres 2005 hochgerechnet – zwischen 1958 bis 1986 650 Mio. Dollar. Bei letzterem Wert ist allerdings zu berücksichtigen, dass es zusätzliche Kostenträger gab (Vargas-Terán et al. 2005, 632).

#### Internationale Programme

Im Rahmen der Vereinten Nationen wird die Sterile-Insekten-Technik von der Internationalen Atomenergie Organisation (IAEA) gefördert und durch das Internationale Pflanzenschutzübereinkommen (IPPC) gestützt. Die Insekten werden mit Gamma- oder Röntgenstrahlen behandelt. Diese Technik wird seit mehr als 60 Jahren praktiziert und gegenwärtig auf sechs Kontinenten eingesetzt, unter anderem auch zur Eindämmung von Populationen von Fruchtfliegen und Motten (IAEA 2018). Generell wird die Sterile-Insekten-Technik als umweltfreundlich eingestuft (IAEA 2018; Concha et al. 2016, 1), vor allem, da sie spezifisch auf die Zielpopulation ausgerichtet ist und – anders als der Einsatz von Insektiziden – keine weiteren Organismen schädigt.

#### Einsatz gentechnisch veränderter Stämme

Ein Spezialfall ist die Anwendung der Sterilen-Insekten-Technik mit gentechnisch veränderten Schraubenwurmfliegen: An der University of North Carolina wurden in den vergangenen Jahren Schraubenwurmfliegen entwickelt, die sich in der Gegenwart des Antibiotikums Tetrazyklin normal vermehren. Fehlt Tetrazyklin, sterben die weiblichen Nachkommen der Fliegen noch im Larvenstadium ab. Unter verschiedenen Stämmen gentechnisch veränderter Schraubenwurmfliegen wurde ein Stamm identifiziert, der sowohl eine hohe Fitness bei der industriellen Massenproduktion

der Fliegen als auch eine hohe Vermehrungsrate der männlichen Schraubenwurmfliegen verspricht. Dieser Stamm könnte es ermöglichen, die Anwendung der Sterilen-Insekten-Technik bei der Schraubenwurmfliege effizienter zu gestalten. Werden nur sterile männliche Fliegen freigesetzt, unterbleiben Paarungen zwischen sterilen männlichen und sterilen weiblichen Fliegen, welche für die Eindämmung von Populationen an Schraubenwurmfliegen nutzlos sind. Zudem lassen sich männliche Schraubenwurmfliegen mit geringeren Strahlendosen sterilisieren als weibliche, was die Produktion steriler Fliegen vereinfacht (Concha et al. 2016).

### 7.3. Risiken der Sterile-Insekten-Technik

Grundlagen der Sterile-Insekten-Technik

Die Sterile-Insekten-Technik basiert auf einer Forschungsarbeit von H.J. Muller aus dem Jahr 1927. In dieser Forschungsarbeit wurde gezeigt, dass ionisierende Strahlung bei der Taufliege *Drosophila* zu einer grossen Anzahl von dominant vererbten tödlichen Mutationen führt. Aus Eiern, die von mit ionisierender Strahlung behandelten weiblichen Taufliegen stammen oder von mit ionisierender Strahlung behandelten männlichen Taufliegen befruchtet wurden, schlüpfen entsprechend deutlich weniger Larven als aus den Eiern unbehandelter Fliegen. Für seine Entdeckung, dass sich mit ionisierender Strahlung Mutationen hervorrufen lassen, erhielt Muller im Jahr 1946 den Nobelpreis für Medizin (Klassen & Curtis 2005). Später zeigte Muller, dass die dominant vererbten letalen Mutationen auf Chromosomenbrüchen beruhen (Klassen 2005, 51).

Deterministische Strahlenwirkung

Die Strahlendosen, die bei der Sterilen-Insekten-Technik zur Anwendung kommen, sind so gross, dass sowohl alle weiblichen als auch alle männlichen bestrahlten Fliegen dauerhaft steril werden. Weibliche Schraubenwurmfliegen sind nicht mehr in der Lage, Eier zu legen, weil die Bestrahlung ihre Reproduktionsorgane schwer schädigt. Bei den männlichen Fliegen werden dominant letale Mutationen induziert, die in allen Stammzellen vorhanden sind und sich auf die aus den Stammzellen gebildeten Spermien übertragen. Die Bestrahlung wird in einem Entwicklungsstadium und unter Bedingungen vorgenommen, bei denen die Fliegen die Behandlung erfahrungsgemäss überleben und sich in der Umwelt noch mit anderen Fliegen paaren können. Dennoch sind die Fliegen durch die Bestrahlung gesundheitlich deutlich beeinträchtigt und ihre Überlebensdauer im Vergleich zum Wildtyp reduziert (Klassen 2005). Die Sterile-Insekten-Technik beruht also darauf, dass deterministische Strahlenschäden hervorgerufen werden. Deterministische Strahlenschäden treten ab einer bestimmten Schwellendosis auf. Aufgrund der starken Bestrahlung sterben viele Zellen ab, was bei den betroffenen Organen und Geweben bis zum Funktionsverlust führen kann.

Stochastische Strahlenwirkung

Stochastische Strahlenschäden sind Veränderungen im Erbmateriale, deren Wahrscheinlichkeit von der Strahlendosis abhängig ist. Geringe Dosen ionisierender Strahlung könnten bei Anwendung der Sterile-Insekten-Technik unerwünschte Mutationen induzieren, die sich dann in Wildpopulationen verbreiten. Diesem Effekt wird

jedoch durch die hohen verwendeten Strahlendosen entgegengewirkt. Falls unerwünschte Mutationen auftreten, können sie nur wenig Wirkung in der Umwelt entfalten, weil die Vitalität der bestrahlten Fliegen beeinträchtigt ist. Zudem können diese Mutationen von den betreffenden Individuen auch nicht an ihre Nachkommen weitergegeben werden, weil die bestrahlten Fliegen steril sind. Die deterministische Strahlenwirkung führt also dazu, dass stochastische Effekte nicht zum Tragen kommen können.

#### Risiken der Bestrahlungsanlagen

Die Risiken der Sterilen-Insekten-Technik für die Umwelt werden im Vergleich zu anderen Verfahren der Schädlingsbekämpfung als gering eingestuft. Anlagen zur Massenaufzucht und Sterilisierung von Insekten können so betrieben werden, dass die Risiken für Mensch und Umwelt zumutbar und klein sind. Um zu verhindern, dass eine unbeabsichtigte Freisetzung nicht sterilisierter Insekten zu Schäden führt, sind in den USA entsprechende Anlagen nur in Gebieten erlaubt, wo die Insekten auch natürlicherweise vorkommen. Das Regelwerk der IAEA erlaubt den Betrieb von Bestrahlungsanlagen nur in Ländern, die über eine angemessene Regulierung und Infrastruktur im Nuklearbereich verfügen (Nagel & Peveling 2005).

#### Risiken und Chancen der Freisetzung

Die Umweltbelastung durch das Ausbringen der Insekten ist generell gering, weil weder fremde Arten noch Gifte in ein Ökosystem eingebracht werden. Bisher wird die Sterile-Insekten-Technik eingesetzt, um Schädlingspopulationen einzudämmen oder Populationen invasiver Arten in neuen Lebensräumen auszurotten. Wie die Risiken für die Umwelt einzustufen wären, wenn die Sterile-Insekten-Technik eingesetzt würde, um eine Art in ihrer natürlichen Umgebung gänzlich auszurotten, ist noch nicht ausreichend untersucht. In jedem Fall würde dadurch das derzeitige Ungleichgewicht zwischen der Entstehung neuer Arten und der Ausrottung bestehender Arten verstärkt (Nagel & Peveling 2005).

Neben den Risiken zeigen sich auch Chancen für die Umwelt. Von der Eindämmung der Schraubenwurmfliege in den südlichen USA profitierten nicht nur Nutz-, sondern auch Wildtiere. So nahmen etwa die Bestände an Weisswedelhirschen, die zuvor oft von Schraubenwürmern befallen worden waren, zu. Diese Entwicklung beeinflusste Populationen von Raubtieren, indem sich beispielsweise die Bestände des vom Aussterben bedrohten Florida-Panthers erholten. Ein unerwünschter Effekt war dagegen, dass mit dem Verschwinden der Schraubenwurmfliege auch die Zahl der streunenden Hunde in den südlichen USA zunahm, die zuvor zu ca. 40% mit Schraubenwürmern infiziert waren (Nagel & Peveling 2005).

#### Kombination mit anderen Techniken

Damit die Sterile-Insekten-Technik wirtschaftlich tragbar und effektiv eingesetzt werden kann, müssen die Populationen, die reduziert werden sollen, in vielen Fällen zuvor mit anderen Methoden eingedämmt werden. Dabei kommen zum Beispiel Leimfallen oder Insektizide zum Einsatz. Solche Behandlungen, die der Sterilen-Insekten-Technik vorausgehen, können mit deutlich grösseren Schäden und Risiken für die Umwelt verbunden sein als die Sterile-Insekten-Technik selbst. Im speziellen Fall der Schraubenwurmfliege werden die Wunden infizierter Nutztiere mit chemischen Larvenbekämpfungsmitteln behandelt, um die Populationen der Schraubenwurmfliege

gering zu halten. Diese Behandlung schadet den betroffenen Tieren und der Umwelt nicht (Nagel & Peveling 2005).

#### 7.4. Anwendung von Gene Drives

Geeignete Gene Drives

Statt der Sterile-Insekten-Technik könnte die Schraubenwurmfliege auch mit Gene Drives kontrolliert werden. Dafür kommt etwa ein Gene Drive in Frage, der dazu führt, dass Schraubenwurmfliegen nur noch männlichen Nachwuchs hervorbringen. Als Angriffspunkt für einen Gene Drive eignet sich insbesondere das «Transformer-Gen». Wird dieses Gen inaktiviert, verwandeln sich weibliche Schraubenwurmfliegen in männliche. Da zu erwarten ist, dass sich solcher Gene Drive wesentlich effizienter auf die Zielpopulation auswirkt als die Sterile-Insekten-Technik, könnte die Eindämmung der Schraubenwurmfliege mittels Gene Drive vor allem in Südamerika volkswirtschaftlich sinnvoll werden, wo Schraubenwurmfliegen endemisch sind (Scott et al. 2017a, 233). An verschiedenen Techniken, um Gene Drives bei der Schraubenwurmfliege zu kontrollieren, wird geforscht.

Kombination mit der Sterile-Insekten-Technik

Denkbar ist auch, Gene Drives und Sterile-Insekten-Technik miteinander zu verbinden. So könnte eine Population von Schraubenwurmfliegen zunächst mittels Gene Drive stark eingedämmt und anschliessend mittels Steriler-Insekten-Technik weiter kontrolliert werden, um einer Resistenzbildung gegen den Gene Drive vorzubeugen (Scott et al. 2017a, 233).

Lehren aus der Sterile-Insekten-Technik

Aus der erfolgreichen Eindämmung der Schraubenwurmfliege in Nord- und Mittelamerika mit Steriler-Insekten-Technik lassen sich einige Lehren ziehen, die auch für die potentielle Freisetzung von Gene Drives nützlich sein können (Scott et al. 2017b, 4): Die eingesetzte Technik ist in ein umfassendes Programm eingebunden, das international auch andere Aktivitäten wie beispielsweise ein Monitoring der Verbreitung der Schraubenwurmfliege umfasst. Das Ausrottungsprogramm wird durch ein Team gemanagt, das sich ausschliesslich dieser Aufgabe widmet, und die Bevölkerung wurde von Anfang an in das Programm eingebunden.

#### 7.5. Sterile-Insekten-Technik vs. Gene Drives

Pro und Contra: Übersicht

Die folgende Tabelle vermittelt eine Übersicht von Argumenten, die für und gegen den Einsatz der Sterilen-Insekten-Technik und von Gene Drives sprechen.

Bei der Abwägung dieser Argumente gegeneinander ist zu bedenken, dass die Chancen und Risiken, die sich mit der Sterilen-Insekten-Technik verbinden, gut bekannt und daher einschätzbar sind. Eine wichtige Grundlage dafür bildet der jahrzehntelange Einsatz in mehreren Ländern, der von Monitoring-Programmen begleitet war und ist. Chancen und Risiken von Gene Drives sind dagegen noch mit erheblichen Ungewissheiten verbunden und lassen sich daher in den meisten Fällen nicht verlässlich einschätzen.

Grundsatz	Sterile-Insekten-Technik	Gene Drive
Sicherheit	<p><i>Reversibilität.</i> Die Sterile-Insekten-Technik erfordert auf Dauer aktives menschliches Handeln. Wird dieses Handeln unterlassen, kann davon ausgegangen werden, dass sich in der Umwelt wieder der Ausgangszustand einstellt.</p> <p><i>Ungewissheiten.</i> Die Sterile-Insekten-Technik ist seit mehreren Jahrzehnten im Einsatz. Die Risiken, insbesondere für die Umwelt, sind gut bekannt.</p>	<p><i>Reversibilität.</i> Ein einmal freigesetzter Gene Drive breitet sich von selbst weiter aus. Die Umweltsituation verändert sich potentiell auf Dauer.</p> <p><i>Ungewissheiten.</i> Gene Drives sind eine neue Technik, deren Risiken noch nicht vollständig bekannt sind. Viele Auswirkungen von Gene Drives dürften denjenigen der Sterilen-Insekten-Technik entsprechen. Dazu treten jedoch möglich neue Auswirkungen, bspw. infolge von horizontalem Gentransfer.</p>
Gerechtigkeit	<p><i>Entscheidungsfreiheit der Betroffenen.</i> Der Einsatz von Steriler-Insekten-Technik kann eingestellt werden, wenn ihn die Bevölkerung einer Region oder Nation ablehnt.</p> <p><i>Handlungsfreiheit künftiger Generationen.</i> Falls künftige Generationen den Einsatz der Sterilen-Insekten-Technik ablehnen, können deren Folgen leicht rückgängig gemacht werden.</p> <p><i>Verfügbarkeit und Anwendbarkeit der Technik.</i> Die Sterile-Insekten-Technik ist verhältnismässig einfach anzuwenden. Auf der Ebene der Vereinten Nationen bietet die IAEA Unterstützung bei der Anwendung dieser Technik. Der Einsatz von Steriler-Insekten-Technik benötigt Ressourcen, die nicht in allen potentiellen Einsatzgebieten gleichermaßen vorhanden sind. Das Monitoring der mittels Steriler-Insekten-Technik kontrollierten Verbreitung der Schraubenwurmflye ist technisch nicht sehr anspruchsvoll.</p>	<p><i>Entscheidungsfreiheit der Betroffenen.</i> Ein Gene Drive kann sich über räumliche Grenzen hinweg ausbreiten, selbst wenn die die Bevölkerung einer Region oder Nation ihn ablehnt.</p> <p><i>Handlungsfreiheit künftiger Generationen.</i> Falls künftige Generationen den Einsatz des Gene Drives ablehnen, können dessen Folgen nicht oder nur schwer rückgängig gemacht werden, falls nicht rechtzeitig entsprechende Kontrollmassnahmen ergriffen werden.</p> <p><i>Verfügbarkeit und Anwendbarkeit der Technik.</i> Die Erforschung und Entwicklung von Gene Drives setzt Fachwissen und Infrastrukturen voraus, die nicht in allen Ländern und Regionen gleichermaßen vorhanden sind. Es existieren noch keine internationalen Programme. Der Einsatz eines bereits gentechnisch erzeugten Gene Drives ist vermutlich einfacher und auf Dauer kostengünstiger als jener der Sterilen-Insekten-Technik. Das differenzierte Monitoring von gentechnisch veränderten und nicht gentechnisch veränderten Schraubenwurmflyen ist anspruchsvoller als das alleinige Monitoring des Wildtyps.</p>

Grundsatz	Sterile-Insekten-Technik	Gene Drive
Effizienz	<p><i>Kosten-Nutzen-Verhältnis.</i> Unter volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten hat sich der Einsatz der Sterilen-Insekten-Technik als sinnvoll erwiesen. Die Technik weist ein günstiges Nutzen-Kosten-Verhältnis auf.</p> <p><i>Dauerhaftigkeit.</i> Die Eindämmung von Populationen mittels Steriler-Insekten-Technik erfordert auf Dauer menschliches Handeln und den Einsatz von Ressourcen. In den Zielpopulationen bilden sich keine Resistenzen gegen die Sterile-Insekten-Technik aus.</p>	<p><i>Kosten-Nutzen-Verhältnis.</i> Unter volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten und bezogen auf das Nutzen-Kosten-Verhältnis ist der Einsatz von Gene Drives der Sterilen-Insekten-Technik voraussichtlich überlegen, sofern keine neuartigen ungünstigen Nebenwirkungen auftreten.</p> <p><i>Dauerhaftigkeit.</i> Die Eindämmung von Populationen mittels Gene Drives erfordert voraussichtlich nur wenig aktives menschliches Handeln und einen geringeren Einsatz von Ressourcen. In den Zielpopulationen können sich Resistenzen gegen die Gene Drives ausbilden.</p>

## 8. Fallbeispiel invasive Mäuse

Grundlagen	Das folgende Fallbeispiel basiert, wenn nicht anders vermerkt, auf (Leitschuh et al. 2017). Es bezieht sich in erster Linie auf Mäuse, die als gebietsfremde invasive Arten Inseln besiedeln.
Invasive Mäuse und Ratten	Invasive Arten tragen wesentlich zur Ausrottung von Tierarten bei. Dies gilt in besonderem Mass für Inseln. Obwohl Inseln nur 5% der Landfläche der Erde ausmachen, beherbergen sie 20% der an Land lebenden Tierarten. Zu den grössten Bedrohungen für Tier- und Pflanzenarten auf Inseln zählen vom Menschen eingeschleppte Mäuse und Ratten. Mäuse und Ratten sind Allesfresser, die sich gut an unterschiedliche Lebensräume anpassen können. Dabei werden sie zur Bedrohung für einheimische Arten, wenn sie beispielsweise deren Eier oder Jungtiere fressen. Zudem führen Mäuse und Ratten zu Schäden in der Landwirtschaft und können Krankheiten auf Menschen und Nutztiere übertragen.
Bekämpfung von Mäusen und Ratten	<p>Zur Bekämpfung der Nagetiere stehen heute Gifte im Vordergrund. Die verwendeten Gifte sind jedoch nicht artspezifisch und schaden potenziell auch anderen Tieren und dem Menschen. Zudem sterben Mäuse und Ratten, die vergiftet werden, oft langsam und qualvoll. Die häufig verwendeten Superwarfarine führen dazu, dass die Tiere über Tage hinweg innerlich verbluten.</p> <p>Gentechnisch erzeugte Gen Drives versprechen dagegen, spezifisch Populationen von Mäusen und Ratten einzudämmen. Dies soll – ähnlich wie bei der Schraubenvormfliege – durch Gene Drives geschehen, die dazu führen, dass Mäuse und Ratten nur noch männliche Nachkommen hervorbringen. Weibliche Mäuse und Ratten sterben bereits im Embryonalstadium ab. Dadurch lassen sich Populationen eindämmen, ohne dass Tiere dabei Schmerzen und Ängste empfinden.</p>
Einsatz von Gene Drives	<p>Die Erforschung und Entwicklung von Gene Drives konzentriert sich gegenwärtig vor allem auf Mäuse, da das Mausgenom einfacher verändert werden kann als das Genom von Ratten. Von besonderem Interesse ist dabei ein natürlich vorkommender Gene Drive, der t-Haplotyp (vgl. Kapitel 9.1). Eine Variante des t-Haplotyps führt dazu, dass entsprechend homozygote männliche Mäuse steril sind, während die weiblichen Mäuse eine normale Fruchtbarkeit aufweisen. Durch Einfügen einer spezifischen Gensequenz in den t-Haplotyp können Mäuse erzeugt werden, die keine weiblichen Nachkommen haben. Unabhängig von ihrem chromosomal definierten Geschlecht sind diese Mäuse phänotypisch männlich. Eine Alternative stellen Gene Drives dar, die mit Hilfe des CRISPR/Cas9-Systems erzeugt werden.</p> <p>Die Verbreitung gentechnisch erzeugter Gene Drives wird potentiell durch Resistenzbildung limitiert. Dabei sind nicht nur Resistenzen relevant, sie sich auf der molekularbiologischen Ebene ausbilden, sondern auch solche, die auf die Fitness der gentechnisch veränderten Mäuse und auf Verhaltensweisen in der Gesamtpopulation zurückgehen (vgl. Kapitel 9.1).</p>

Offene Fragen bestehen noch dazu, wie sich GD-Labormäuse unter den komplexeren Lebensbedingungen ausserhalb des Labors verhalten und wie gut ihre Chancen sind, sich mit freilebenden Mäusen zu paaren.

#### Umweltauswirkungen

Welche Auswirkungen die Anwendung von Gene Drives zur Ausrottung von Mauspopulationen nach sich ziehen kann, lässt sich unter anderem mit Modellierungen ermitteln. Beispielsweise kann der schnelle Zusammenbruch einer Population dazu führen, dass sich Raubtiere, die durch die Verfügbarkeit von Mäusen angezogen wurden, stattdessen anderen Beutetieren zuwenden und dabei schützenswerten Populationen im Ökosystem schaden. Eine andere Möglichkeit ist, dass die entstehende Lücke im Ökosystem durch eine andere (invasive) Art gefüllt wird, die ebenfalls zu Schäden führt. Vor einer möglichen Freisetzung von GD-Mäusen sind noch eingehendere Abklärungen zu den Umweltauswirkungen erforderlich.

## 9. Fallbeispiele in der Schweiz

In der Schweiz findet kaum biowissenschaftliche Forschung mit oder zu gentechnisch erzeugten Gene Drives statt. Forschungsarbeiten zu natürlich vorkommenden Gene Drives zeigen, dass es anspruchsvoll ist, deren tatsächliche Ausbreitung in Populationen zu verstehen.

### Zielsetzung und Methode

Um den Stand der Forschung zu Gene Drives in der Schweiz aufzuzeigen, wurde nach biowissenschaftlichen Forschungsprojekten in der Schweiz gesucht. Dabei wurde die Datenbank p3 des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) nach den Stichworten «Gene Drive» und «Gene Drives» durchsucht.

Ergänzend wurden auf der Suche nach Forschungsprojekten drei alternative Wege beschritten: 1. Es wurde eine Suche im Bibliothekskatalog NEBIS durchgeführt, die zur Dissertation von A. Manser führte (Kapitel 9.1). 2. Über Google wurde eine Suche mit den Stichworten «Gene Drives» und «forçage génétique» in Kombination mit den Standorten der schweizerischen Hochschulen durchgeführt. Diese Suche erbrachte kein Ergebnis. 3. Während der Erarbeitung des Kurzberichts wurde nach Hinweisen auf Bezüge internationaler Forschungsarbeiten und Publikationen zur Schweiz gesucht. Dieser Schritt wies auf die Mitarbeit von J. Soichot an der Universität Zürich hin (Kapitel 9.2) und auf die Arbeiten von P. Nagel und R. Peveling an der Universität Basel (Kapitel 9.3).

### 9.1. Dissertation «Kontrolle von Gene Drives bei Hausmäusen» (Universität Zürich)

### Forschungsgegenstand

In seiner Dissertation am Institut für Evolutionsbiologie und Umweltwissenschaften der Universität Zürich untersuchte Andri Manser, wie Hausmäuse einem natürlichen Gene Drive durch angepasstes Verhalten entgegenwirken (Manser 2016).

Hausmäuse (*Mus musculus domesticus*) stammen aus Asien und haben sich im Gefolge des Menschen über grosse Teile der Erde verbreitet. In Populationen der Hausmaus findet sich weltweit ein Gene Drive, der das Chromosom 17 betrifft. Dieses Chromosom umfasst eine Region, die t Haplotyp genannt wird. Etwa 5 bis 15 % aller Hausmäuse besitzen den t Haplotyp.

Männchen, die heterozygot den t Haplotyp tragen, vererben diesen an bis zu 90% ihrer Nachkommen – also deutlich häufiger als es mit 50% aufgrund der Mendelschen Regeln zu erwarten wäre. Dies ist auf die Spermienbeschaffenheit zurückzuführen: Spermien, die den t Haplotyp tragen, schwimmen schneller und zielgerichteter zur Eizelle als die Spermien, die nicht über den t Haplotyp verfügen. Im Vergleich zu den Spermien von Männchen ohne t Haplotyp weisen die Spermien heterozygoter Männchen, die den t Haplotyp tragen, aber keinen Vorteil auf.

Heterozygote Mäuse, die den t Haplotyp tragen, vererben diesen also bevorzugt an ihre Nachkommen. Homozygote Mäuse mit dem t Haplotypen sterben dagegen noch im Mutterleib ab. Für weibliche Mäuse ist es daher bei der Fortpflanzung von Vorteil, die Befruchtung durch Männchen mit dem t Haplotyp zu vermeiden, weil sie auf diese Weise mehr überlebensfähige Nachkommen zur Welt bringen können.

Ergebnisse der Forschungsarbeit	A. Manser verfolgte in seiner Dissertation die Hypothese, dass dies vor allem durch Polyandrie geschieht. Indem sich die Weibchen mit mehreren Männchen paaren, verhindern sie, dass sich der t Haplotyp unter ihren Nachkommen stark ausbreitet. Die Dissertation zeigte jedoch, dass es unwahrscheinlich ist, dass sich die Polyandrie bei Hausmäusen als Reaktion auf den t Haplotyp entwickelt hat.
Relevanz für die ethische Beurteilung von Gene Drives	Die Dissertation vermittelt einen Eindruck davon, wie anspruchsvoll es sein kann, die Verbreitung von Gene Drives in natürlichen Populationen zu verstehen und nachzuvollziehen, insbesondere auch deshalb, weil sich in natürlichen Populationen viele Konstellationen entwickeln können, die einen Gene Drive befördern oder ihm entgegenwirken.
Ausblick	A. Manser forscht gegenwärtig mit einem Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds am Institute of Integrative Biology der University of Liverpool zur Ökologie von Gene Drives in natürlichen Populationen einer Fruchtfliege (SNF 2018).

## **9.2. Mögliches Forschungsthema «Gene Drives mit antiparasitischen Genen im Bereich der Veterinärmedizin» (Universität Zürich)**

Forschungsgegenstand	<p>Malaria ist eine Infektionskrankheit des Menschen, die durch einzellige Parasiten der Gattung Plasmodium hervorgerufen wird. Die Krankheit wird durch Mückenstiche auf den Menschen übertragen. Überträger der Plasmodien sind vor allem Stechmücken der Gattung Anopheles.</p> <p>Die Zahl der Infektionen mit Malaria liesse sich vermindern, wenn die Populationen von Anopheles stark reduziert würden. Ein anderer Ansatz besteht darin, die Stechmücken genetisch so zu modifizieren, dass sie keine Plasmodien mehr auf den Menschen übertragen. Mittels Gene Drives könnten sowohl die Verminderung von Populationen der Stechmücken als auch deren Resistenz gegen Plasmodium voraussichtlich schnell und effizient vorangetrieben werden.</p> <p>Analog zur Malaria ist es gut vorstellbar, auch Infektionskrankheiten von Tieren, die durch Parasiten hervorgerufen werden, mit Gene Drives einzudämmen.</p>
Spezifische Forschungserfahrung in der Schweiz	<p>Die Gruppe für Veterinärparasitologie am Institut für Parasitologie der Universität Zürich befasst sich vor allem mit Parasiten von Haustieren wie Hunden und Katzen sowie mit Parasiten, die Wiederkäuer und Pferde befallen (UZH 2018).</p> <p>Seit November 2017 arbeitet Julien Soichot an diesem Institut, der zuvor technisch-wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Eric Marois am Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire des Centre National de la Recherche Scientifique in Strassburg war. Eric Marois gilt als international führender Forscher im Bereich der Gene Drives bei Insekten (Le Déau &amp; Procaccia 2017, 52).</p> <p>In Strassburg befasste sich J. Soichot mit der Expression des Faktors TEP1, der in <i>Anopheles gambiae</i> die Ansiedlung von Plasmodium verhindert (ResearchGate 2018). Das Protein TEP1 ist Teil des Immunsystems von Anopheles. Es zirkuliert in der Hämolymphe der Insekten und trägt zur Elimination von Plasmodien bei. Eine verstärkte Expression von TEP1 sollte die Immunantwort der Insekten auf Plasmodien</p>

intensivieren und damit auch die Übertragung von Plasmodien auf den Menschen eindämmen (Volohonsky et al. 2017). In Verbindung mit einem Gene Drive liessen sich so die Infektionen mit Malaria reduzieren, ohne dass die Mückenpopulation verringert werden müsste.

Die bisherigen Forschungsarbeiten zeigen jedoch, dass schwierig ist, die auf TEP1 beruhende Plasmodium-Resistenz zu beeinflussen. So verliefen beispielsweise Versuche, die Expression von TEP1 in vivo zu erhöhen, wenig erfolgreich. Wo eine vermehrte Expression von TEP1 gelang, führte diese nicht zu einer grösseren Plasmodium-Resistenz (Volohonsky et al. 2017).

Relevanz für die ethische  
Beurteilung von Gene Drives

Auch diese Arbeit zeigt, dass es derzeit anspruchsvoll ist, konzeptionell überzeugende Ansätze in wirksame Gene-Drive-Produkte zu übersetzen. Im vorliegenden Fallbeispiel scheiterte die Umsetzung bisher am komplexen Wirkungsgefüge innerhalb des Organismus, der mit einem Gene Drive ausgestattet werden könnte. Wie sich ein entsprechender Gene Drive in natürlichen Populationen verhalten würde, ist noch unbekannt.

### 9.3. Forschungsthema «Sterile-Insekten-Technik in der Umwelt» (Universität Basel)

Forschungsgegenstand

Im Rahmen einer Publikation der IAEA haben Peter Nagel und Ralf Peveling einen Beitrag zur Auswirkung der Sterilen-Insekten-Technik in der Umwelt verfasst. P. Nagel ist emeritierter Professor für Biogeographie, R. Peveling Lehrbeauftragter aus dem Departement für Umweltwissenschaften der Universität Basel. In der Publikation wird ein breites Spektrum möglicher Umweltauswirkungen betrachtet und anhand von Fallbeispielen beleuchtet, die teilweise aus Erfahrungen mit der Eindämmung der Schraubenwurmfliege mittels Steriler-Insekten-Technik stammen (Nagel & Peveling 2005). P. Nagel hat sich seit den 1980er Jahren damit befasst, welche Umweltauswirkungen die Ausrottung der Tsetsefliege nach sich zieht und unter anderem ein «Environmental Monitoring Handbook for Tsetse Control Operations» (Nagel 1995) verfasst. Tsetsefliegen übertragen parasitische Einzeller, die Trypanosomen. Diese Einzeller verursachen verschiedene Krankheiten bei Menschen und Tieren, unter anderem die Schlafkrankheit.

Relevanz für die ethische  
Beurteilung von Gene Drives

Da Gene Drives, die auf die Eindämmung oder Ausrottung von Populationen abzielen, ähnliche Auswirkungen nach sich ziehen wie die Anwendung der Sterilen-Insekten-Technik zum gleichen Zweck, sind die Forschungsergebnisse von P. Nagel und R. Peveling auch für Gene Drives von Interesse.

## 10. Literatur

- AAS 2017: *Synthetic gene drives in Australia*. Implications of emerging technologies. Australian Academy of Science. Canberra.
- Akbari OS; Bellen HJ; Bier E; Bullock SL; Burt A; Church GM; Cook KR; Duchek P; Edwards OR; Esvelt KM; Gantz VM; Golic KG; Gratz SJ; Harrison MM; Hayes KR; James AA; Kaufman TC; Knoblich J; Malik HS; Matthews KA; O'Connor-Giles KM; Parks AL; Perrimon N; Port F; Russell S; Ueda R; Wildonger J 2015: *Safeguarding gene drive experiments in the laboratory*. Science Vol 349 issue 6251. DOI: 10.1126/science.aac7932.
- armasuisse 2018: *Technologische Trends und Herausforderungen*. armasuisse, Wissenschaft und Technologie, Thun.
- BAFU 2013: *Strategische Umweltprüfung (SUP) für Pläne und Programme*. Grundlagenpapier (Stand Mai 2013). Bern.
- BAG 2018: *Vektorübertragene Krankheiten*. Stand 28.08.2018. <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/vektorieubertragen.html>. Abgerufen am 30.10.2018.
- Bartsch D; Bonsall M; de Jong T; Schenkel W 2017: *Challenges for the regulation of gene drive technology*. <http://www.lorenzcenter.nl/lc/web/2017/872/info.php3?wsid=872&venue=Oort>. Abgerufen am 31.5.2018.
- Bioteknologierådet 2017: *Statement on gene drives*. The Norwegian Biotechnology Advisory Board. Oslo.
- Brown Z 2017: *Economic, regulatory and international implications of gene drives in agriculture*. CHOICES 32 (2).
- BV 2018: *Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft* vom 18. April 1999 (Stand am 1. Januar 2018). SR 101.
- Callaway E 2017a: *U.S. Defense agencies grapple with gene drives. The technology can quickly spread genetic modifications*. Nature, 24.7.2017. <https://www.scientificamerican.com/article/u-s-defense-agencies-grapple-with-gene-drives/>. Abgerufen am 24.4.2018.
- Callaway E 2017b: *U.S. Gene drives meet the resistance. Evolution could weaken technique's potential in the wild*. Nature Vol 542, 27.2.2017. [https://www.nature.com/polopoly\\_fs/1.21397!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/542015a.pdf](https://www.nature.com/polopoly_fs/1.21397!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/542015a.pdf). Abgerufen am 31.5.2018.
- Callaway E 2016: *Gene Drive Moratorium Shot Down at UN Meeting*. Freezing the genetic technology would have been a disaster, scientists say; activists plan to renew the fight. Nature. <https://www.nature.com/news/gene-drive-moratorium-shot-down-at-un-biodiversity-meeting-1.21216>. Abgerufen am 16.6.2018.

- Champer, J; Buchmann A; Akhbari OS 2016: *Cheating evolution: engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations*. Nature Reviews. Genetics. Volume 17, March 2016. S. 146 -159.
- Concha C; Palavesam A; Guerrero FD; Sagel A; Li F; Osborne JA; Hernandez Y; Pardo T; Quintero G; Vasquez M; Keller GP; Phillips PL; Welch JB; McMillan WO; Skoda ST; Scott MJ 2016: *A transgenic male-only strain of the New World screwworm for an improved control program using the sterile insect technique*. BMC Biology (2016) 14:72. DOI 10.1186/s12915-016-0296-8.
- Decker M; Lindner R; Scherz C; Sotoudeh M (Hrsg.) 2018: «Grand Challenges» meistern. *Der Beitrag der Technikfolgenabschätzung*. Nomos Verlagsgesellschaft. Baden-Baden.
- De Jong TJ 2017: *Gene drives do not always increase in frequency: from genetic models to risk assessment*. J Consum Prot Food Saf (2017) 12:299–307. DOI 10.1007/s00003-017-1131-z.
- Delborne J; Kuzma J; Gould F; Frow E; Leitschuh C; Sudweeks J 2018: 'Mapping research and governance needs for gene drives', Journal of Responsible Innovation, DOI: 10.1080/23299460.2017.1419413
- DiCarlo JE; Chavez A; Dietz SL; Esvelt KM; Church GM 2015: *Safeguarding crisPr-cas9 gene drives in yeast*. Natur Biotechnology. doi:10.1038/nbt.3412.
- Eckhardt A, Rippe KP (2016): *Risiko und Ungewissheit bei der Entsorgung hochradioaktiver Abfälle*. Vdf. Zürich.
- EKAH/EKTV 2001: *Die Würde des Tieres*. Eine gemeinsame Stellungnahme der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) und der Eidgenössischen Kommission für Tierversuche (EKTV) zur Konkretisierung der Würde der Kreatur beim Tier. Bern.
- EPA 2018: *Ecological Risk Assessment*. <https://www.epa.gov/risk/ecological-risk-assessment#self>. Abgerufen am 1.6.2018.
- EPA 1992: *Framework for ecological risk assessment*. Risk Assessment Forum. U.S. Environmental Protection Agency Washington DC.
- ESV 2012: *Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen (Einschliessungsverordnung)* vom 9. Mai 2012 (Stand am 1. Juni 2015). SR 814.912.
- Esvelt KM 2018: *Sculpting Evolution*. <http://www.sculptingevolution.org>. Abgerufen am 29.7.2018.
- Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, Church GM 2014: *Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations*. eLife 2014;3:e03401. DOI: 10.7554/eLife.03401.
- etcGroup 2017: *The Gene Drive Files*. Disclosed emails reveal military as top funder; Gates Foundation paying \$1.6 million to influence UN expert process. <http://www.etcgroup.org/content/gene-drive-files>. Abgerufen am 30.10.2018.

- etcGroup 2016: *Reckless Driving: Gene Drives and the End of Nature*. A briefing from the Civil Society Working Group on Gene Drives. <http://www.etcgroup.org/content/reckless-driving-gene-drives-and-end-nature>. Abgerufen am 30.10.2018.
- FAO/IAEA 2018: *Screwworm Flies*. <http://www-naweb.iaea.org/nafa/ipc/screwworm-flies.html>. Abgerufen am 1.9.2018.
- FrSV 2008: *Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt* (Freisetzungsverordnung) vom 10. September 2008 (Stand am 1. Februar 2016). SR 814.911.
- Fuhr L 2017: *Die Gene Drive Files*. Heinrich Böll Stiftung. <https://www.boell.de/de/die-gene-drive-files>. Abgerufen am 22.8.2018.
- Gatesfoundation 2018: *What We Do. Malaria. Strategy Overview*. <https://www.gatesfoundation.org/What-We-Do/Global-Health/Malaria#Our-Strategy>. Abgerufen am 30.10.2018.
- GDN 2018: *Outreach network for gene drive research*. <https://genedrivenetwork.org>. Abgerufen am 22.8.2018.
- GTG 2003: *Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich* (Gentechnikgesetz) vom 21. März 2003 (Stand am 1. Januar 2018). SR 814.91.
- Hay BA; Akbari OS 2018: *Spotted Wing Drosophila 2017 Progress Report*. California Cherry Research Review. January 10, 2018. S. 34f.
- House of Lords 2015: *Genetically Modified Insects*. Science and Technology Select Committee. 1st Report of Session 2015–16. London.
- Hubler L 2009: Notrecht. Historisches Lexikon der Schweiz.
- IAEA 2018: *Sterile insect technique*. <https://www.iaea.org/topics/sterile-insect-technique>. Abgerufen am 24.7.2018.
- IAEA 2012: *The safety case and safety assessment for the disposal of radioactive waste*. Specific Safety Guide. IAEA Safety Standards Series. No SSG-23. Vienna.
- IC 2018: *Island Conservation*. <https://www.islandconservation.org/>. Abgerufen am 22.8.2018.
- IRGC 2017: *Introduction to the IRGC Risk Governance Framework*. Revised version. EPFL International Risk Governance Center. Lausanne.
- Klassen W 2005: Area-wide integrated pest management and the sterile insect technique. In Dyck VA, Hendrichs J, Robinson, AS (Eds.): *Sterile Insect Technique Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management*. Springer. Dordrecht.
- Klassen W, Curtis CF 2005: History of the sterile insect technique. In Dyck VA, Hendrichs J, Robinson, AS (Eds.): *Sterile Insect Technique Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management*. Springer. Dordrecht.
- Krafsur ES; Whitten CJ; and Novy JE 1987: *Screwworm Eradication in North and Central America*. *Parasitology Today*, vol. 3, no. 5, 1987. 131-137.

- Latham J 2017: *Gates Foundation Hired PR Firm to Manipulate UN Over Gene Drives*. <https://www.independentsciencenews.org/news/gates-foundation-hired-pr-firm-to-manipulate-un-over-gene-drives/>. Abgerufen am 31.5.2018.
- Lätsch D. 2013: *Hybride Kriege – was nun?* ASMZ : Sicherheit Schweiz : Allgemeine schweizerische Militärzeitschrift. 179: 7
- Le Déau JY; Procaccia C 2017: *Rapport au nom de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologies sur les enjeux économiques, environnementaux, sanitaires et éthiques des biotechnologies à la lumière des nouvelles pistes de recherche*. N°4618 Assemblée Nationale / N° 507 Sénat. Paris.
- Leitschuh CM; Kanavy D; Backus GA; Valdez RX; Serr M; Pitts EA; Threadgill D; Godwin J 2017: *Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands*, Journal of Responsible Innovation, DOI:10.1080/23299460.2017.1365232.
- Liebert W; Wölcher J 2018: *Gene Drive – Auf CRISPR/Cas9 basierende mutagene Kettenreaktion als Ultima Ratio zur Bekämpfung von Malaria?* In Decker M; Lindner R; Scherz C; Sotoudeh M (Hrsg.): «Grand Challenges» meistern. Der Beitrag der Technikfolgenabschätzung. Nomos Verlagsgesellschaft. Baden-Baden.
- Maji B; Moore CL; Zetsche B; Volz SE; Zhang F; Shoulders MD; Choudhary A 2017: *Multidimensional chemical control of CRISPR–Cas9*. Nat Chem Biol. 2017 Jan; 13(1): 9–11. DOI: 10.1038/nchembio.2224.
- Manser A 2016: *Gene drive and sexual selection in house mice*. Dissertation zur Erlangung der naturwissenschaftlichen Doktorwürde (Dr. sc. nat.) vorgelegt der Mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Zürich. Zürich.
- Meghani Z; Kuzma J 2017: *Regulating animals with gene drive systems: lessons from the regulatory assessment of a genetically engineered mosquito*. Journal of Responsible Innovation. DOI: 10.1080/23299460.2017.1407912.
- Min J; Smidler AL; Najjar D; Esvelt KM 2017: *Harnessing gene drive*. Journal of Responsible Innovation. DOI: 10.1080/23299460.2017.1415586
- Nagel P, Peveling R 2005: *Environment and the sterile insect technique*. In Dyck VA, Hendrichs J, Robinson, AS (Eds.): *Sterile Insect Technique Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management*. Springer. Dordrecht.
- Nagel P 1995: *Environmental Monitoring Handbook for Tsetse Control Operations*. Margraf Verlag. Weikersheim.
- NAL 2018a: *Screwworm Eradication Program: Field Reports and Surveys Key to Final S. E. Screwworm Eradication*. United States Department of Agriculture. National Agricultural Library. Special Collections Exhibits. <https://www.nal.usda.gov/exhibits/speccoll/exhibits/show/stop-screwworms--selections-fr/item/7383>. Abgerufen am 1.9.2018.
- NAL 2018b: *Stop Screwworms*. United States Department of Agriculture. National Agricultural Library. Special Collections Exhibits.

- <https://www.nal.usda.gov/exhibits/speccoll/exhibits/show/stop-screwworms--selections-fr/item/7287>. Abgerufen am 1.9.2018.
- NASEM 2016: *Gene Drives on the horizon: advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values*. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Washington, DC.
- Neslen A 2017: *US military agency invests \$100m in genetic extinction technologies*. The Guardian. 4.12.2017. <https://www.theguardian.com/science/2017/dec/04/us-military-agency-invests-100m-in-genetic-extinction-technologies>. Abgerufen am 10.6.2018.
- OGTR 2018: *Technical Review of the Gene Technology Regulations 2001 – 2017-18 Amendment Proposals Consultation*. <http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/Content/amendment%20proposals-1>. Abgerufen am 15.6.2018.
- OGTR 2016: *Guidance for IBCs: Regulatory requirements for contained research with GMOs containing engineered gene drives*. Canberra.
- Oxitec 2018: *Friendly™ Mosquitoes. Explore a new way to combat mosquitoes!* <https://www.oxitec.com/friendly-mosquitoes/>. Abgerufen am 10.6.2018.
- Oye KA; Esvelt K; Appleton E; Catteruccia F; Church G; Kuiken T; Lightfoot SBY; McNamara J; Smidler A; Collins JP 2014: *Regulating gene drives*. Scienceexpress. July 2014. DOI: 10.1126/science.1254287.
- Regalado A 2017: *Farmers Seek to Deploy Powerful Gene Drive*. MIT Technology Review. December 12, 2017.
- ResearchGate 2018: *Transgenic Expression of the Anti-parasitic Factor TEP1 in the Malaria Mosquito Anopheles gambiae*. <https://www.researchgate.net/project/Transgenic-Expression-of-the-Anti-parasitic-Factor-TEP1-in-the-Malaria-Mosquito-Anopheles-gambiae>. Abgerufen am 16.6.2018.
- Rupecht C; Stadler Ch 2017: *Gentechnik durch die Hintertür*. Biosicherheit 33. ZUP Nr. 89 November 2017. S. 33-36.
- Scnat 2018: *Gene Drives*. Naturwissenschaften Schweiz. [https://naturwissenschaften.ch/topics/synbio/applications/gene\\_drive](https://naturwissenschaften.ch/topics/synbio/applications/gene_drive). Abgerufen am 31.5.2018.
- Scnat 2017: *Gene Drives – eine Technik für die Manipulation wilder Populationen*. Zusammenfassung einer Tagung der Foren Genforschung und Biodiversität vom 18. September 2017 in Ittigen b. Bern. Schweizerische Akademie der Naturwissenschaften. Bern.
- Scott MJ; Concha C; Welch JB; Phillips PL; Skoda SR 2017a: *Review of research advances in the screwworm eradication program over the past 25 years*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/eea.12607>. Abgerufen am 26.7.2018.

- Scott MJ; Gould F; Lorenzen M; Grubbs N; Edwards O; O'Brochta D 2017b: *Agricultural production: assessment of the potential use of Cas9-mediated gene drive systems for agricultural pest control*. Journal of Responsible Innovation, DOI: 10.1080/23299460.2017.1410343.
- SETAC 1997: *Ecological Risk Assessment*. SETACTip. Technical issue paper. Third printing 2004.
- Sherkow JS 2018: *The CRISPR Patent Landscape: Past, Present, and Future*. The CRISPR Journal, Vol. 1, No. 1. Published Online: 1 Feb 2018 <https://doi.org/10.1089/crispr.2017.0013>.
- Simon S; Otto M; Engelhard M 2018: *Synthetic gene drive: between continuity and novelty*. Crucial differences between gene drive and genetically modified organisms require an adapted risk assessment for their use. EMBO reports. DOI 10.15252/embr.201845760.
- SNF 2018: Manser Andri. Eintrag in der Forschungsdatenbank P3. <http://p3.snf.ch/person-641296-Manser-Andri>. Abgerufen am 4.11.2018.
- Thompson PB 2018: *The roles of ethics in gene drive research and governance*. Journal of Responsible Innovation, 5:sup1, S159-S179, DOI: 10.1080/23299460.2017.1415587
- TM 2018: *Target Malaria*. <https://targetmalaria.org/>. Abgerufen am 22.8.2018.
- TSchG 2005: Tierschutzgesetz (TSchG) vom 16. Dezember 2005 (Stand am 1. Mai 2017). SR 455.
- USDA 2018: *USDA Agencies Work Together to Eradicate an Old Foe: the Screwworm*. Posted by Dr. Chavonda Jacobs-Young, Administrator, Agricultural Research Service in Research and Science. Jan 09, 2018. <https://www.usda.gov/media/blog/2018/01/09/usda-agencies-work-together-eradicate-old-foe-screwworm>. Abgerufen am 2.9.2018.
- USG 1983: Bundesgesetz über den Umweltschutz (Umweltschutzgesetz, USG) vom 7. Oktober 1983 (Stand am 1. Januar 2018). SR 814.01.
- UZH 2018: *Veterinärparasitologie – Research*. Website des Instituts für Parasitologie der Universität Zürich, Stand 16.5.2018. <http://www.paras.uzh.ch/de/research/veterinaerparasitologie/research.html>. Abgerufen am 16.6.2018.
- van der Vlugt CJB; Brown DD; Lehmann K; Leunda A; Willemarck N 2018: *A Framework for the Risk Assessment and Management of Gene Drive Technology in Contained Use*. Applied Biosafety: Journal of ABSA International 2018, Vol. 23(1) 25-31. DOI: 10.1177/1535676018755117.
- Vargas-Terán M; Hofmann HC; Tweddle NE (2005): *Impact of the screwworm eradication programmes using the sterile insect technique*. In V.A. Dyck, J. Hendrichs and A.S. Robinson (eds.): *Sterile Insect Technique. Principles and Practice in Area-Wide Integrated Pest Management*, 629-650. IAEA. Springer.

- Volohonsky G; Hopp AK; Saenger M; Soichot J; Scholze H; Boch J; Blandin SA; Marois E 2017: *Transgenic Expression of the Anti-parasitic Factor TEP1 in the Malaria Mosquito Anopheles gambiae*. PLOS pathogens. 17.1.2017. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006113>.
- Westra J; van der Vlugt CJB; Roesink CH; Hogervorst PAM; Glandorf DCM 2016: *Gene drives. Policy report*. RIVM Letter report 2016-0023. National Institute for Public Health and the Environment. Bilthoven.
- WHO 2017: *The evaluation process for vector control products*. Information note. Geneva.
- Wikipedia 2018: *Neuwelt-Schraubenwurmfliege*. <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Neuwelt-Schraubenwurmfliege&oldid=17910539>. Abgerufen am 22.7.2018.
- ZKBS 2016: *Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung von gentechnischen Arbeiten zur Herstellung und Verwendung von höheren Organismen mit rekombinanten Gene-Drive-Systemen*. Berlin.

## 11. Abkürzungen

AAS	Australian Academy of Science (Australien)
Art.	Artikel (Schweizer Recht)
ASMZ	Allgemeine schweizerische Militärzeitschrift (Schweiz)
BAFU	Bundesamt für Umwelt (Schweiz)
BAG	Bundesamt für Gesundheit (Schweiz)
BLW	Bundesamt für Landwirtschaft (Schweiz)
BV	Bundesverfassung (Schweiz)
COPEG	Comisión Panamá–Estados Unidos para la Erradicación y Prevención del Gusano Barrenador del Ganado (Panama – USA)
DARPA	Defense Advanced Research Projects Agency (USA)
EKAH	Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (Schweiz)
EKTV	Eidgenössische Kommission für Tierversuche (Schweiz)
EMBO	European Molecular Biology Organization (Europa)
EPA	United States Environmental Protection Agency (USA)
ESV	Verordnung über den Umgang mit Organismen in geschlossenen Systemen (Schweiz)
FAO	Food and Agriculture Organization (Vereinte Nationen)
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FrSV	Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt (Schweiz)
GTG	Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich (Schweiz)
GD-GVO	GVO mit einem gentechnisch erzeugten Gene Drive
GDN	Gene Drive Network (NGO)
GVO	Gentechnisch veränderter Organismus
IAEA	Internationale Atomenergie Organisation (International Atomic Energy Agency; Vereinte Nationen)
IC	Island Conservation (NGO)
IPPC	Internationale Pflanzenschutzübereinkommen (International Plant Protection Convention; Vereinte Nationen)
IRGC	International Risk Governance Center (Schweiz)
IUCN	The International Union for Conservation of Nature (International)
NAL	National Agricultural Library (USA)

NASEM	National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (USA)
NGO	Nichtregierungsorganisation
OGTR	Office of the Gene Technology Regulator (Australien)
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Niederlande)
Scnat	Schweizerische Akademie der Naturwissenschaften (Schweiz)
SETAC	Society of Environmental Toxicology and Chemistry (Internationale NGO)
SIT	Sterile-Insekten-Technik
SNF	Schweizerischer Nationalfonds
SR	Systematische Sammlung des Bundesrechts (Schweiz)
SUP	Strategische Umweltprüfung (Schweiz)
TM	Target Malaria (NGO)
TSchG	Tierschutzgesetz (Schweiz)
USDA	U.S. Department of Agriculture (USA)
USG	Bundesgesetz über den Umweltschutz (Schweiz)
UZH	Universität Zürich (Schweiz)
VCAG	Vector Control Advisory Group (Vereinte Nationen)
WHO	World Health Organisation (Vereinte Nationen)
UNEP	United Nations Environment Programme (Vereinte Nationen)
ZKBS	Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (Deutschland)