

Boom durch Genomeditierung

Gentechnik bei Tieren



Herausgeber

SAG Schweizer Allianz Gentechfrei und Schweizer Tierschutz STS

Boom durch Genomeditierung

Gentechnik bei Tieren

Einführung	3
Versuchstiere	7
Nutztiere	25
Speisefische	35
Heimtiere und Sporttiere	41
Naturschutz	47
Xenotransplantation	57
Tier-Mensch-Chimäre	63
Gene Pharming	69
Fazit	75
Glossar	80

Einführung

Vor 40 Jahren ist erstmals ein Wirbeltier gentechnisch verändert worden. Seither sind Millionen weitere gefolgt – sei es als mögliche Lebensmittellieferanten in der Fisch- und Nutztierzüchtung, als Krankheitsmodelle in der biomedizinischen Forschung, als potenzielle Organspender für die Xenotransplantation oder als Bioreaktor für Medikamente. Doch gemessen an den Versprechungen ist die Bilanz von 40 Jahren Gentechnik bisher mager; oft blieben die Erfolge bescheiden oder ganz aus.

Die Entdeckung der **● Genschere CRISPR/Cas** hat biotechnologischen Anwendungen bei Tieren einen neuen Schub verschafft. Das neue Werkzeug macht die Erzeugung **● gentechnisch veränderter Wirbeltiere** leichter, günstiger, schneller und – im Vergleich zur **● klassischen Gentechnik** – präziser. Auch das Multiplexing – das gleichzeitige Verändern mehrerer Gene – wird möglich.^{1, 2} Forschung und Industrie sind von den **● neuen gentechnischen Verfahren** begeistert, von Durchbrüchen und einem Boom ist die Rede. Mit genomeditierten Tieren sollen nun die Versprechungen der Vergangenheit eingelöst werden.

Weshalb blieben Forschungsvorhaben mit gentechnisch veränderten Tieren oft erfolglos? Wird die **● Genomeditierung** mit CRISPR/Cas zukünftig etwas daran ändern? Welche Risiken und Nebenwirkungen ergeben sich auch bei den neuen Werkzeugen? Und was bedeutet der neue Schub an veränderten Tieren für die Umwelt, die Konsumentenschaft und die Tiere selbst? Diese Fragen werden die anstehenden politischen und gesellschaftlichen Diskussionen bestimmen, in denen ethische und rechtliche Leitplanken für den Umgang mit gentechnisch veränderten Tieren verhandelt werden. Diese Aspekte sollen deshalb im vorliegenden Bericht erläutert und aus Sicht des Tier-, Umwelt- und Konsumentenschutzes beantwortet werden. Neben der Darstellung weltweiter Trends soll auch das Geschehen in der Schweiz ausgeleuchtet werden. Was ist erlaubt, was verboten, gibt es Lücken in der Gesetzgebung? Wo sind ethische Leitplanken neu zu setzen?

● Verweise Glossar, siehe S. 80

1 Kawai K 2019 New possibilities on the horizon: Genome editing makes the whole genome accessible for changes. *Frontiers in Plant Sciences* 10: 525

2 Monroe JG, Srikant T et al. 2022 Mutation bias reflects natural selection in *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 602: 101–105

Versuchstiere → S. 7

Die Zahl der in Versuchen eingesetzten gentechnisch veränderten Tiere steigt in der Schweiz seit Jahren an. Gleichzeitig wächst in der Fachwelt die Skepsis gegenüber der Nützlichkeit dieser Tiere, werden sie doch zunehmend als eine der Ursachen für die Innovationslücke bei der Entwicklung von Medikamenten wahrgenommen. Das neue Werkzeug CRISPR/Cas macht die Herstellung der Tiere schneller, einfacher und billiger, doch führt es auch zu den besseren Modellen? Verringert CRISPR die Zahl der sogenannten Überschusstiere wirklich? Bewahrheiten sich die Befürchtungen, dass CRISPR die Zahl der in Versuchen eingesetzten Affen und Schweine erhöht?

Nutztiere → S. 25

Seit 35 Jahren wird in der Tierzucht daran gearbeitet, gentechnisch veränderte Rinder, Ziegen, Schafe, Schweine und Geflügel für den Markt zu entwickeln. Der Erfolg ist bisher sehr bescheiden. Nur das Ende 2020 in den USA bewilligte GalSafe-Schwein der Firma Revivicor ist marktfähig geworden. Doch das könnte sich auch bei Nutztieren mit den Möglichkeiten der Genomeditierung ändern. Mehrere Dutzend Projekte zu genomeditierten Tieren sind in den letzten fünf Jahren gestartet worden. Doch werden sie die Tierproduktion nachhaltiger machen, für mehr Ernährungssicherheit sorgen und das Wohl der Tiere erhöhen, wie dies von den involvierten Forschenden oft propagiert wird. Unter welchen Nebenwirkungen des Eingriffs leiden die Tiere? Wie sind die Projekte zu bewerten, die das Wohl der Tiere verbessern wollen? Erhöhen Patente auf geneditierte Nutztiere die Dominanz der Tierzuchtkonzerne? Wird es in Zukunft CRISPR-Tiere *made in Switzerland* geben oder drohen Eier, Wolle, Fleisch und Genetikprodukte (Spermien, Eier, Embryonen) geneditierter Tiere aus dem Ausland durch die Hintertür auf dem hiesigen Markt zu landen?

Speisefische → S. 35

Wie bei den landwirtschaftlichen Nutztieren ist die Gentechnik bei Fischen bisher weitgehend erfolglos geblieben. Nur der schnell wachsende Lachs der Firma Aquabounty hat es – in Kanada und in den USA – auf den Markt geschafft. Doch jetzt hofft die Branche, mit CRISPR/Cas den Durchbruch zu schaffen. Ob bei Thunfisch, Barschen, Forellen, Lachsen oder Welsen – bei mindestens 13 Arten arbeiten Forschende daran, genomeditierte Tiere in Aquakulturen zu etablieren.

Auch in der Fischzucht stellt sich die Frage, welchen Einfluss der Einsatz der Technologie auf das Wohlbefinden und die Integrität der Tiere hat, was es bedeuten könnte, wenn sie aus den Aquakulturen in freie Gewässer entkämen? Ist damit zu rechnen, dass Produkte, hergestellt aus genomeditierten Fischen, via Import auch hierzulande auf den Tellern landen werden? In der Schweiz stammen 98 Prozent der konsumierten Fische aus dem Ausland.

Heimtiere und Sporttiere → S. 41

Gentechnisch veränderte Varianten gibt es bei Heimtieren bisher nur bei Zierfischen. In den USA sind leuchtende Elritzen, Zebraäbrblinge, Sumatrabarben und Trauermantelsalmmler unter der Marke *GloFish* erhältlich. Auch in einigen Ländern Asiens sollen Leuchtzierfische auf dem Markt sein. Mit Genomeditierung könnten nun weitere Tiere folgen. Neben neuen Zierfischarten sind Katzen, Hunde und Hausschweine im Visier von Heimtierzuchtbetrieben. Wie sind solche Bestrebungen aus Sicht des Tierschutzes zu bewerten? Ist zu erwarten, dass genomeditierte Heimtiere auch in Europa auf den Markt kommen werden?

Naturschutz → S. 47

Da die Genschere die Umsetzung der Gene-Drive-Technik ermöglicht hat, könnte der Einsatz von Gentechnik bei Wildtieren zukünftig zu einer Realität werden. 2018 wurde erstmals ein Wirbeltier – eine Maus – mit einem synthetischen Gene Drive ausgestattet. Weitere Tiere könnten folgen. Im Visier sind neben wildlebenden Mäusen auch Ratten, Grauhörnchen, Hermeline, Frösche und Salamander. Sie sollen dereinst – so die Idee – in den Bereichen öffentliche Gesundheit und Natur- und Artenschutz eingesetzt werden. Doch was sind die Risiken für Tier und Umwelt, was ist aus ethischer Sicht dazu zu sagen? Wie werden Gene-Drive-Tiere gesetzlich geregelt?

Xenotransplantation → S. 57

Lange galt die Xenotransplantation als gescheitert. Mit CRISPR erlebt das Gebiet eine Renaissance. Das neue Werkzeug könnte mehrfach veränderte, virenfreie Schweine möglich machen, die gut verträgliche Organe liefern. Versuche an Affen sind längst im Gange und schon bald könnten erstmals Schweineorgane an Menschen getestet werden. Die führenden Länder sind die USA und China. In Europa nimmt die Schweiz bei der Forschung eine Spitzenposition ein. Braucht es eine neue Diskussion über das Für und Wider der Xenotransplantation?

Tier-Mensch-Chimären → S. 63

Dank CRISPR soll es in Zukunft möglich werden, Schweine zu züchten, die Menschenorgane bilden. Weltweit arbeitet erst eine Handvoll Forschende an der Entwicklung solcher Schwein-Mensch-Chimären. Ob sie der Blastozysten-Komplementierung – so heisst das neue Feld – zum Durchbruch verhelfen werden, ist unklar. Klar ist aber, dass dadurch derzeit schon ethische Grenzen verschoben werden: 2019 haben Forschende in Japan weltweit erstmals grünes Licht dafür bekommen, Schwein-Mensch-Chimären auszutragen und damit am Leben zu lassen. Was sagen Ethikerinnen und Ethiker dazu? Sind Tier-Mensch-Chimären hierzulande erlaubt?

Gene Pharming → S. 69

Im Bereich Molecular Pharming/Biopharming arbeiten Forschende daran, Kühe, Hühner, Ziegen und Kaninchen gentechnisch derart zu verändern, dass sie als Bioreaktoren in Milch, im Blut oder in Eiern Medikamente produzieren. Was ist über die Haltung der Bioreaktor-Tiere bekannt, oder ist die Herstellung von Medikamenten in rekombinanten Hefen und Zellkulturen nicht längst eine gut etablierte und zu bevorzugende Alternative zu tierischen Bioreaktoren?

Übergreifendes Thema Klonen

Vor 25 Jahren sorgte das Schaf Dolly als erstes kloniertes Säugetier weltweit für Schlagzeilen. Heute ist das Klonen von Wirbeltieren kaum mehr ein Thema. Dabei spielt die Technik nicht nur bei der Herstellung von **transgenen** und genomeditierten Tieren weiterhin eine wichtige Rolle, sondern sie ist unlängst auch zu einem Geschäft geworden. Mehr als ein Dutzend Firmen bieten weltweit bei Hunden, Katzen, Rindern, Pferden und Ziegen Klon-Services an. Doch ist Klonen ethisch vertretbar? Ist die Effizienz der Technik verbessert worden oder braucht es immer noch viele Leihmuttertiere? Wie stark leiden Tiere unter Nebenwirkungen des Klonens? Was ist erlaubt?

Versuchstiere



Die Anzahl der Tierversuche mit gentechnisch veränderten Tieren (GVT)¹ und die Häufigkeit der Nutzung von genetisch modifizierten Tiere in der Forschung steigt weltweit rapide an. Vorschub leisten hier v. a. die neuen Technologien, wie etwa CRISPR/Cas, welche das gezielte Ausschalten von Genen, sog. Knock-out, oder den gezielten Einbau neuer synthetischer DNS, sog. Knock-in, wesentlich vereinfachen. Diese genomeditierenden Methoden wurden in den letzten Jahren stark weiterentwickelt, sodass z. B. innert weniger Wochen ein Wunsch-Mausmodell hergestellt werden kann. Allerdings gilt zu berücksichtigen, dass sich mit diesen Verfahren zwar ca. 50% der Embryonen entwickeln, aber nur 10 bis 40% davon das gewünschte Knockout zeigen.² Die Herstellung von Knock-in-Tieren ist schwieriger und zeigt eine noch geringere Erfolgsrate. Trotzdem dürfte die Anzahl der in der Grundlagenforschung eingesetzten Gentech-Mäuse und -Ratten mit CRISPR/Cas weiter ansteigen.

Diese genomeditierenden neuen Technologien, die hier gemäss tierschutzrechtlicher Definition als Gentechnologie gelten, darf in der Schweiz jeder anwenden, der sich an die Tierschutzbestimmungen (TSchG, TSchV), die Tierversuchsverordnung (TVV) und die Tierschutz-Ausbildungsverordnung (TSchAV) hält. Für die Zucht, Haltung und Verwendung von GVT braucht es eine kantonale Bewilligung (Art. 11 TSchG). Diese wird bei anerkannten Methoden als vereinfachte Bewilligung im Rahmen einer Bewilligung für eine Versuchstierhaltung (Art. 122, 142 TSchV) ausgestellt.³ Gewisse personelle Voraussetzungen (Art. 114 ff., Art. 197 TSchV) sind nötig, aber weder eine veterinärmedizinische noch eine biomedizinische Vorbildung ist gefordert. Die Schulung in Kursen über Versuchstierkunde reicht aus. Grundsätzlich erfüllen die bewilligten Versuchstierhaltungen in der Schweiz diese Voraussetzungen und so können Forschende unter fachkompetenter Leitung und Verantwortung GVT herstellen; es besteht hierfür eine Dokumentationspflicht. Werden belastete Mutanten gezüchtet, gehalten oder gehandelt, so sind die Vorgaben etwas strenger und es müssen bestimmte Parameter und Bestandsangaben in einer Belastungserfassung dokumentiert werden (Art. 124 TSchV). Für belastete Mutanten sind belastungsmindernde Massnahmen gefordert (Art. 125 TSchV) und es besteht für belastete Linien und Stämme eine Meldepflicht (Art. 126 TSchV). Die Beurteilung der zulässigen Belastung einer Linie oder eines Stammes muss in Form einer Güterabwägung vollzogen werden.⁴ Diese und weitere Beeinträchtigungen des Wohlergehens der Tiere werden dann von den kantonalen Tierversuchskommissionen beurteilt, mit anschliessendem Entscheid über die Zulässigkeit und den Umfang des Fortbestands der Linie oder des Stammes (Art. 127 TSchV). Allerdings ist davon auszugehen, dass es auch hier kaum je zu ablehnenden Entscheiden der zuständigen Behörden kommt (vgl. Fussnote 55), allenfalls werden Auflagen bestimmt. Ein Verbot, GVT – mit oder ohne Belastungen – herzustellen, wurde bisher nicht öffentlich bekannt. Weitere Auflagen in Bezug auf die Zucht, Haltung, Nutzung von GVT sind im Kapitel zu den gesetzlichen Grundlagen im Abschnitt zur Tierversuchsverordnung (TVV) erfasst (Seite 19). Die Vorgaben des Gentechnikgesetzes (GTG) und der Einschliessungsverordnung (ESV) werden im Rahmen der Bewilligungserteilung geprüft.

Das publizierte Beispiel⁵ geklonter und mit CRISPR/Cas9 editierter Affen in China (2019) zeigte, wie aufwendig und belastend das Verfahren für die beteiligten Tiere und wie gering doch die «Zuchtausbeute» tatsächlich ist. Mit diesen Tierversuchen und Genmanipulationen wurde der zirkadiane Biorhythmus von Javaneraffen verändert, um Rhythmusstörungen und deren Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit zu erforschen. Diese stehen beim Menschen im

Die neuen gentechnischen Verfahren machen die Herstellung gentechnisch veränderter Tiere zwar schneller, einfacher und günstiger, sie sind für die Tiere aber nicht weniger belastend und reduzieren auch die Tierzahlen nicht. Im Gegenteil: Tierversuche mit schwer belasteten Tieren steigen und die Anzahl sogenannter Überschusstiere ist unverändert hoch mit jährlich mehreren Hunderttausend Tieren.

Zusammenhang mit Schlafstörungen, aber auch mit Krebs, Depressionen und Diabetes. Für das Verfahren wurde ein bereits geneditierter Spenderaffe verwendet, der BMAL1-Symptome aufwies.⁶ Dem 16 Monate alten Spenderaffen wurden sog. Donorzellen an der Hüfte (Fibroblasten eines Hautstückchens) entnommen. Diese wurden mit den entkernten Eizellen eines hormonbehandelten, superovulierenden⁷ Makaken-Weibchens bestückt (mit SCNT-Verfahren).⁸ Auf diese Weise wurden 325-SCNT-Embryos entwickelt, die in 65 weibliche Affen-Leihmütter transferiert wurden. Daraus entstanden 16 Trächtigkeiten und 5 lebend geborene Äffchen, die von Hand aufgezogen wurden.⁹

Häufig werden Klon- und CRISPR-Techniken kombiniert verwendet; beide Verfahren sind allerdings nicht wirklich effizient, für die verwendeten Tiere aber stets belastend. Leider werden Fortschritte bzw. Belastungsminderungen von Tieren, die hierzulande mit diesen Techniken gezüchtet werden, nicht öffentlich zugänglich gemacht und diskutiert, weshalb ein Beispiel aus dem Ausland zitiert wurde.

Ein weiterer Gentechniktrend ist die vermehrte Patentanmeldung auf lebende GV-Versuchstiere. Diese werden in letzter Zeit immer häufiger erteilt. In Europa gibt es bereits mehr als 1500 Patente auf Tiere, darunter auch welche auf gentechnisch veränderte Schimpansen. Die Patenterteilung ist wirtschaftlich attraktiv, weshalb es auch immer mehr Firmen gibt, die sich um solche Patente bemühen und dafür Millionenbeträge investieren.¹⁰

Auch das Artenspektrum von Tieren mit gentechnischen Veränderungen wird jährlich etwas breiter. Wurden früher beispielsweise vor allem Mäuse gentechnisch verändert, so sind es heute auch Ratten, Affen, Fische, Kaninchen, Hamster, Schweine (auch Minipigs), Hunde, Hühner, Schafe und Amphibien wie Krallenfrösche (*Xenopus*).

In der Schweiz wurden zwischen 2017 und 2019 insgesamt über 450 000 GVT in Tierversuchen eingesetzt, primär Mäuse (97% der GVT), aber auch Fische, Ratten, Kaninchen und Schweine. Die gentechnisch veränderten Mäuse wurden mit mehr als 91% in der Grundlagenforschung genutzt, meist für Tierversuche und Forschungsprojekte des Immunsystems (rund 40% der GV-Mäuse), aber auch in Studien und Versuchen in der Neurologie und Onkologie.¹¹

Die erste Gen-Maus ist schon 40 Jahre alt

Der Einsatz der Gentechnik an Tieren nahm ziemlich genau vor 40 Jahren seinen Anfang. Damals, 1981, entwickelten zwei Amerikaner die Mikroinjektionsmethode, um eine Maus gentechnisch zu verändern.¹² Bei dieser Methode wurden in befruchtete Mauseizellen fremde Gene gespritzt. Die so veränderten Eizellen wurden anschliessend in die Gebärmutter einer Leihmuttermaus übertragen, welche dann die Jungtiere austrug. Die Methode war nicht sehr effizient, nur bei 10 bis 20 % der so behandelten Eizellen konnte das fremde Genmaterial stabil in die DNA eingebaut werden. Aber die sich daraus entwickelnden Jungtiere trugen das Fremdgen in all ihren Körperzellen (auch in den Geschlechtszellen) und konnten so die neuen Eigenschaften wiederum weitervererben.

Diese ersten GV-Mäuse erhielten damals ein Wachstumshormon von Ratten und wuchsen damit sehr schnell auf annähernd das Doppelte ihrer Grösse heran. Inzwischen wurde der Gentransfer stark weiterentwickelt, und neue Technologien¹³ ermöglichten grosse Fortschritte, letztlich auch solche, die der menschlichen und tierischen Gesundheit dienen oder dienen könnten, wie etwa Gentherapien gegen spezielle Erbkrankheiten und Krebserkrankungen

Heute können fast alle Tiere gentechnisch verändert werden. Die Zuchtausbeute ist im Vergleich zur Belastung der Tiere und dem aufwendigen Verfahren allerdings mager.

Tabelle 1: Gentechnisch veränderte Tierarten für Tierversuche in der Schweiz (2017–2019)

Spezies	Wildtyp	gentechnisch verändert
Mäuse	671 531	441 138
Fische	138 853	7 003
Ratten	222 390	3 491
Kaninchen	3 113	8
Schweine	11 512	2
Gesamt	1 047 399	451 642

Quelle: Auszug (Seite 27) aus dem Bericht *Animals in Swiss Science 2017–2019*, 3RCC, 3R-Kompetenzzentrum, www.swiss3rcc.org/fileadmin/user_upload/19_06_Animals_in_Swiss_Science.pdf.

Die am häufigsten verwendeten GV-Tiere sind Mäuse (97%), wovon wiederum die meisten für die biologische Grundlagenforschung genutzt wurden (91%), etwa für Studien zum Immun- und Nervensystem oder in der Krebsforschung.

Tabelle 2: SCNT-Embryo-Statistik

SCNT-Verfahren	Nr. 1	Nr. 2	Nr. 3	Gesamt
Transfer geneditierter Embryos	118	148	59	325
Makaken-Leihmütter	23	30	12	65
Trächtigkeiten	7	4	5	16
Geneditierte Jungtiere	1	1	3	5

Quelle: SCNT-Embryo-Statistik der Studie *Cloning of a gene-edited macaque monkey by somatic cell nuclear transfer*, vgl. Fussnote 5.

oder präventive Verfahren, um Krankheiten vorzubeugen oder einzudämmen. Beispiele wären Stechmücken mit Genen gegen Gelbfieber oder gentechnisch hergestellte Impfstoffe gegen Hepatitis und Covid-19.

Diese, auf den ersten Blick nützlichen Errungenschaften der Gentechnik, werden nicht oder nur punktuell eingesetzt, je nach gesetzlich erlaubten Spielräumen und entsprechenden Bewilligungen. Kommt hinzu, dass beispielsweise Genscheren längst nicht so präzise, wie gewünscht und oftmals versprochen wird, «arbeiten».¹⁴

Die moderne Gentechnik bietet zwar zum Teil verlockende Lösungen, sie hat aber auch Nebeneffekte, wie etwa Off- oder On-Target-Effekte.¹⁵ Es ist daher alles andere als einfach, die Risiken, z. B. bei der Freisetzung von GVT, abzuschätzen. Denn immer besteht in der Natur und in der Tierwelt auch das Risiko, dass sich die Wildformen mit den gentechnisch veränderten Organismen kreuzen und so Flora und Fauna langfristig und unwiderruflich verändert werden. Es bleibt daher herausfordernd, Nutzen und Schaden sinnbringend und ethisch vertretbar abzuwägen.

Es sind nämlich auch gentechnische Entwicklungen dabei, die vielfach nicht mehr dem Tierschutzverständnis der heutigen Gesellschaft entsprechen oder gar gegen die gesetzlichen Regelungen verstossen. Das trifft z. B. auf die Herstellung und das Inverkehrbringen schnell wachsender Lachse und Schweine oder von Tieren mit erhöhter Muskelmasse zu, für eine «bessere Ausbeute» tierischer Lebensmittel. In der Schweiz dürfen gemäss Gentechnikgesetz «gentechnisch veränderte Wirbeltiere nur für Zwecke der Forschung, Therapie und Diagnostik an Menschen und Tieren erzeugt und in Verkehr gebracht werden».¹⁶ In den 1980er- und 1990er-Jahren wurden zahlreiche Tierversuche mit GVT durchgeführt, viele von ihnen mit äusserst fragwürdigen Zielen, so z. B. mit Schafen, die Wolle produzieren sollten, ohne dafür geschoren werden zu müssen – oder mit Kühen, die Milch mit einer mit der menschlichen Muttermilch identischen Zusammensetzung produzieren sollten.¹⁷

In der humanrelevanten Grundlagenforschung ist das Geneditieren von Labortieren zunehmend an der Tagesordnung. In Bezug auf die Produktion gentechnisch veränderter Tiere bleibt festzuhalten, dass diese Eingriffe häufig mit viel Leid, Schmerzen, Schäden und Ängsten für die Tiere (Spendertiere, Leihmuttertiere, GVT und deren Nachkommen) verknüpft sind. Zwar werden die neuen gentechnischen Verfahren, NGV, oftmals ex vivo bzw. in vitro verwendet, jedoch bleibt für die Gewinnung tierischen Materials immer auch die Zell-, Blut- oder Gewebeentnahme von den Spendertieren nötig. Auch der Transfer in ein (Leih-)Muttertier, welches die GV-Jungtiere austrägt, ist nötig. Diese Verfahrensschritte sind mit teils erheblichen Belastungen für die Tiere verbunden. Und natürlich sind die entstehenden Jungtiere und nachfolgenden gentechnisch veränderten Generationen und Zuchtlinien häufig stark von den daraus folgenden physischen und psychischen Änderungen betroffen.

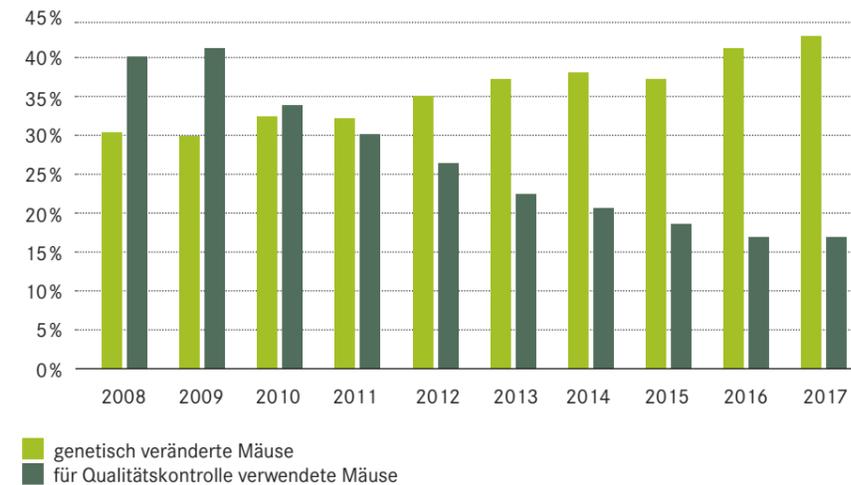
Entwicklung gentechnisch veränderter Versuchstiere in der Schweiz

Trotz zahlreicher bereits existierender Ersatzmethoden für Tierversuche stagnieren die Tierverbrauchszahlen, wie jährliche Statistiken erfassen. Ein prominentes Beispiel sind die Zahlen der in der Schweiz in Tierversuchen eingesetzten Mäuse, die am häufigsten für Tierversuche verwendet und gentechnisch verändert werden. Die Grafik 2 zeigt auf, warum die Mäusezahlen mehr oder weniger stagnieren. Das, was heute in der Schweiz an Tierversuchen mit Mäusen eingespart oder ausgelagert werden kann, wird demnach mit GVT ersetzt,

Moderne Technologie mit Nebeneffekten: Genscheren funktionieren längst nicht so präzise, wie angestrebt und seitens der Forschenden oftmals versprochen wird.

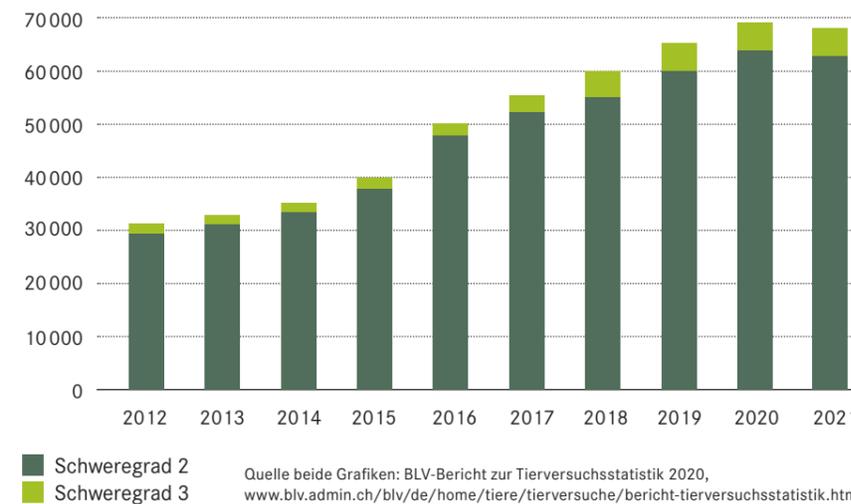
Grafik 2: Tierversuche 2008–2017

Abnahme der in der Qualitätskontrolle eingesetzten Mäuse, Zunahme der eingesetzten gentechnisch veränderten Mäuse



Grafik 3: Tierversuche 2012–2020

Entwicklung der Zahl der gentechnisch veränderten Versuchstiere, eingesetzt im Schweregrad 2 und 3



Quelle beide Grafiken: BLV-Bericht zur Tierversuchstatistik 2020, www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierversuche/bericht-tierversuchstatistik.html

Anstieg der Tierzahlen und Belastungen in der Grundlagenforschung: Während der Einsatz von Versuchsmäusen in der angewandten Forschung und bei regulativ vorgeschriebenen Tierversuchen stetig sinkt, steigt er im gleichen Masse bei GV-Mäusen in der Grundlagenforschung – verknüpft mit den schwersten Belastungen.

die in steigender Zahl vor allem in der Grundlagenforschung der Universitäten, Hochschulen und Spitäler eingesetzt werden. Mit dem Anstieg der Tierzahlen genetisch veränderter Individuen steigen in der Schweiz auch der Schweregrad und die Häufigkeit von Belastungen für die verwendeten Tiere deutlich an (siehe Grafik 3).

Die Häufigkeit der Nutzung von GVT in Tierversuchen ist bis 2018 jährlich konstant gestiegen. 1997 waren es noch knapp 40 000 Tiere, in den letzten 5 Jahren durchschnittlich 175 000 Tiere. Coronabedingt mussten Tierversuchsprojekte sistiert und die Tierzucht auf ein Minimum reduziert werden, was sich 2019 bis 2020 in sinkenden Tierzahlen zeigte.¹⁸ Trotzdem erlitten 2020 von den rund 170 000 GVT 75 % (ca. 125 000) Belastungen in Form von Schmerzen, Leiden, Schäden und Ängsten.¹⁹

Hinsichtlich der Belastungseinstufung der GVT bestehen seit jeher Diskrepanzen zwischen Tierschutz, den Forschenden und Behörden. So werden genetisch belastete Mutanten, die beispielsweise taub oder blind sind, Zahnanomalien haben, leichte Koordinationsstörungen zeigen oder immundefizient sind (Tiere aus SPF(Specific-Pathogen-Free)-Haltung, vgl. Fussnote 44) als gering belastet eingestuft. Auch Tiere mit manifesten Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Adipositas gelten als gering belastet. Aus Sicht des Tierschutzes sind aber blinde, taube, immundefiziente, zuckerkrankte oder fettleibige Tiere deutlich mehr belastet als «nur» leicht beeinträchtigt. Alzheimer- oder Parkinson-Modelle sowie Tiere mit Muskelschwund werden einer mittleren Belastungsstufe zugeordnet. Aus Tierschutzsicht sind gerade die mittels Gentechnik künstlich ausgelösten schweren Erkrankungen beim Tier, wie Alzheimer und Parkinson oder andere neurodegenerative Krankheiten sehr stark belastend. Sie überfordern die Tiere deutlich in ihrer Anpassungsfähigkeit. Ganz zu schweigen vom höchsten Schweregrad, der Tiere betrifft, mit denen klinisch manifeste Krankheiten erforscht werden, wie etwa Modelle für autoimmun bedingte Arthritis, Knockout-Tiere mit schweren Ausfallserscheinungen oder Tiermodelle mit schweren Herz-Kreislauf-Störungen.²⁰ Die ausgewählten Tierarten erkranken natürlicherweise nicht an solchen Krankheiten. Es ist daher vielfach fraglich, ob die Erkenntnisse aus der Forschung mit gentechnisch veränderten und belasteten Tieren überhaupt als humanrelevant eingestuft werden können.

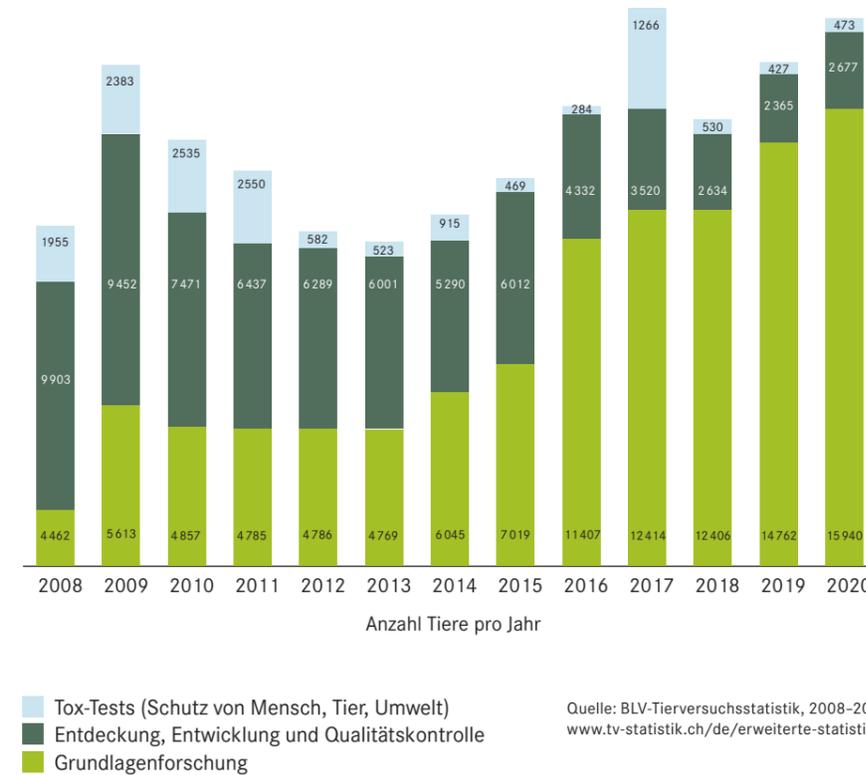
Zahlreiche Berichte und Studien konstatieren, was alles «erfolgreich» an Tieren mit den sogenannten Tiermodellen erforscht werden kann.²¹ Es dürfte mittlerweile Tausende Tier- und spezifischere Krankheitstiermodelle geben, wobei sich die Kreationen der Tiermodelle mehrheitlich an den Krankheiten des Menschen orientieren und die Tiere entsprechend künstlich dafür krank gemacht werden (müssen). Der Nutzen für die menschliche Gesundheit jedenfalls bleibt über weite Strecken lückenhaft (vgl. Abschnitt *Schlechte Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen*, S. 14 f).

Versuchstiere, insbesondere genmanipulierte Tiere, sind belastet

Kaum je transparent wird (auch nicht in den Fachpublikationen), was die Nutzung als Krankheitsmodell für die Versuchstiere und ihr Leben in der Versuchstierhaltung bedeutet. Welche Schäden, welches Leid, welche Ängste damit verbunden und in welchem Ausmass sie dadurch belastet sind. Hinweise auf die Belastungen der Tiere ergeben sich zwar zum einen aus den Einstufungen der Experimente in die 4 Schweregrade (SG0, SG1, SG2, SG3).²² Andererseits aber schätzt der Tierschutz die erwähnten Belastungen höher und schwerwie-

Tiere künstlich mit menschlichen Krankheiten zu modellieren, ist eine der am häufigsten verwendeten Forschungsmethoden. Ob sich die Erkenntnisse daraus allerdings auf den Menschen übertragen lassen, ist fraglich.

Grafik 4: Schweregrad-3-Tierversuche 2008–2020



Schweregrad 3 bedeutet für das Tier schwere Schmerzen und Schäden, langfristiges Leiden, andauernde Angst oder eine erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens.

gender ein. Und was darüber hinaus in die Belastungseinstufung meist nicht mit einfließt, sind die den Experimenten vorangehenden Manipulationen und die weiteren, den Eingriffen nachfolgenden Mehrfachbelastungen sowie die an sich bereits einschränkenden und vielfach belastenden Haltungsbedingungen der Versuchstiere. GVT im höchsten Schweregrad, SG3, sind schwerstbelastet.²³ Besonders problematisch ist dann die fehlende Belastungsobergrenze: Tiere, die bereits höchsten Belastungen ausgesetzt sind (und deshalb in den SG3 eingeteilt werden), können im Versuch durchaus noch stärker belastet werden, z.B. durch weitere versuchsbedingte Belastungen²⁴ oder auch zusätzliche haltungsbedingte Einschränkungen (Einzelhaltung, Isolation, veränderte Gruppenzusammensetzung, hierarchische Auseinandersetzungen, geringfügige Haltungsveränderungen etc.) oder durch Belastungen durch das Handling.²⁵ Eine Einteilung in 4 Schweregrade (0–3) macht demnach wissenschaftlich und in Bezug auf das Tierwohl keinen Sinn, wenn der höchste Schweregrad nach oben hin unbegrenzt ist und damit die Schweregradeinteilung als solches aushebelt. Auch die sogenannten Abbruchkriterien (humane endpoints) können diese Problematik nicht entschärfen, denn, um die Tiere «rechtzeitig» vor Erreichen der Abbruchkriterien zu erlösen, bedürfte es einer 24/7-Kontrolle jedes einzelnen Tieres, was in keinem Schweizer Versuchslabor gewährleistet ist (in ausländischen Versuchslabors schon gleich gar nicht). Vielmehr ist davon auszugehen, dass die SG3-Versuchstiere wohl häufig über die Massen belastet werden und vielfach unkontrolliert leidvoll verenden.

Die BLV-Grafik (Grafik 3, Seite 11) zeigt anschaulich auf, wie sehr sich die Entwicklung der Schwerstbelastungen in den letzten Jahren zum Nachteil der Tiere entwickelt hat. Der tierschutzrelevante Anstieg in den hohen Belastungsstufen zeigt sich nicht «nur» bei den GVT, sondern zieht sich leider durch alle Tierversuche und die meisten Versuchstierarten, wie die nachfolgende Grafik zeigt. Da die Grundlagenforschung mit GVT boomt, trifft es primär die Tiere mit den schwer(sten) Belastungen, allen voran die Mäuse.²⁶

Der Schweizer Tierschutz STS hat sich viele Jahre dafür eingesetzt, dass Tierversuche mit Schweregrad 3 verboten werden. Leider wurden politische Vorstöße in diese Richtung allesamt bachab geschickt.²⁷ Es ist längst und vielfach wissenschaftlich erwiesen, dass Tiere genauso wie Menschen Schmerzen empfinden und leiden können. Sie haben wie der Mensch auch spezifische Bedürfnisse und werden krank und verändern ihr Verhalten, wenn diese auf Dauer nicht befriedigt werden. Tiere sind, wie Menschen auch, weder stress- noch belastungsresistent oder gefühllos – und trotzdem muten wir ihnen willkürlich höchste Belastungen und Qualen zu, manipulieren ihre Gene, ihre Physis und ihre Psyche und machen mit ihnen all das, was wir uns gegenseitig nicht zumuten würden.

Schlechte Qualität und ungenügende Aussagekraft von Tierversuchen

Die schlechte Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen und deren schlechte Übertragbarkeit auf den Menschen rechtfertigen schwer belastende Tierversuche weder aus wissenschaftlicher noch aus ethischer Sicht. Vielen Schweizer Tierversuchen wurde nämlich eine ungenügende Qualität und Aussagekraft attestiert.²⁸ Ähnliche Studien in anderen Ländern kamen zu den gleichen Resultaten für diese Länder.²⁹ Die mangelhafte wissenschaftliche Qualität von Tierversuchen und Tierstudien stellt die Aussagekraft und den Erkenntnisgewinn der Forschung in Frage. Damit fehlt zum einen der Nutzen

Keine Belastungsobergrenze im Schweregrad 3: Tiere werden mehrfach schwer belastet in Tierversuchen eingesetzt. Belastungen aus derselben oder aus unterschiedlichen Schweregradkategorien, werden nicht zu einem höheren Schweregrad aufaddiert. Eine Deckelung nach oben fehlt.

Stress und Belastungen beeinflussen Versuchsergebnisse. Wie Menschen sind auch Tiere individuell und reagieren unterschiedlich auf Belastungen. Schwer belastete Tiere sind daher keine geeigneten «Messgeräte».

für unsere Gesundheit und zum anderen auch die Bewilligungsgrundlage, denn die Kriterien für die Güterabwägung und das «unerlässliche Mass» sind nicht erfüllt.³⁰

Aus Sicht des Tierschutzes rechtfertigt die geringe Effizienz von Tierversuchen zur Medikamenten- und Therapieentwicklung von nur gerade 10% (schwer)belastende Tierversuche nicht. Auch die schwachen 5% der Entdeckungen aus der Grundlagenforschung, die innerhalb eines Jahrzehnts in einen klinischen Nutzen für den Menschen münden, rechtfertigen das hohe Mass an Schmerz, Leid und Ängsten der Versuchstiere nicht. Zusammengefasst bedeutet das, dass aus den millionenfach durchgeführten Tierversuchen ein maximaler Nutzen von 5 bis 10% herauschaut – 90 bis 95% der Tierversuche bringen keinen erkennbaren Nutzen, die Tiere leiden umsonst.³¹

Ein Beispiel ist unter anderem das seit Jahrzehnten in Tierversuchen verwendete transgene Mausmodell zur Identifizierung und Testung von Substanzen gegen Entzündungen und Blutvergiftungen beim Menschen. Dieses zeigte sich zwar experimentell beim Tier vielversprechend, erwies sich dann aber in keiner der 150 nachfolgenden klinischen Studien beim Menschen als wirksam bei ernsthaft erkrankten Patienten.³²

Auch die schwachen Erkenntnisse aus der Alzheimer-Forschung bestätigen die Ineffizienz von Tierversuchen mit Tiermodellen, denn bis heute gibt es kein wirksames, auf der Grundlage von Tierversuchen entwickeltes Medikament gegen Alzheimer. Obwohl 172 verschiedene genetisch veränderte Maus- und Rattenmodelle in der Alzheimer-Forschung eingesetzt und mehr als 300 Therapiemethoden beim Tier als erfolgreich eingestuft werden, scheitern die erfolgversprechendsten Entwicklungen mehrheitlich in der Anwendung beim Menschen und müssen wegen Wirkungslosigkeit oder starker Nebenwirkungen, oftmals auch erst nach Markteinführung, wieder zurückgezogen werden. Die Misserfolgsrate liegt bei 99,6%. Eine Studie zeigt auf, dass von 400 klinischen Forschungsprojekten zur Alzheimer-Therapie beim Menschen nur 0,4% am Ende zu einer Verbesserung der klinischen Symptome bei Erkrankten führten.³³

Auch Stress in der Versuchstierhaltung hat, trotz teils verbesserter Käfigstrukturen, grossen Einfluss auf die Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen. Dies weil die belastenden Haltungsbedingungen nachweislich die Versuchsergebnisse beeinflussen und zu Verzerrungen und falschen Interpretationen der Erkenntnisse führen können. Die Schweizer Tierschutzbestimmungen schützen Versuchstiere nach wie vor schlechter als vergleichsweise ihre Artgenossen in der Heimtierhaltung.³⁴ Die Haltungsbedingungen, insbesondere der Labornager, sind keineswegs artgerecht. Sie haben viel weniger Platz, nur minime Rückzugsmöglichkeiten, keine tiergerechten Kletter- und Beschäftigungsmöglichkeiten. Zum Knabbern müssen die Futterpellets genügen, abwechslungsreiche Nahrung kennen Labornager in der Regel nicht. Im Vergleich ist das Leben der als Heimtier gehaltenen Maus viel abwechslungsreicher – zumindest wenn die gesetzlichen Vorgaben erfüllt werden. Die den Bedürfnissen der Labortiere überhaupt nicht angemessene Haltungsform führt bei vielen Tieren zu physischen und psychischen Belastungen, wie etwa Verhaltensänderungen, Stereotypien und Ängsten. Das ist vor allem auch bei GVT problematisch, da diese bereits krank und teils schwer beeinträchtigt auf die Welt kommen und dann zusätzlich noch häufig in belastenden Tierversuchen eingesetzt werden.³⁵

Schlechte Qualität von Tierversuchen: Bei qualitativ minderwertigen Studien und Versuchen, sind auch Aussagekraft und Erkenntnisgewinn ungenügend. Zudem sind dann die gesetzlichen Kriterien für die Durchführung der Tierversuche nicht erfüllt.

Fehlende Effizienz: Nur gerade 5 bis 10% der Tierversuche bringen einen erkennbaren Nutzen für die menschliche Gesundheit.

Belastungen verzerren Versuchsergebnisse: Die wenig artgerechte Labortierhaltung macht viele Tiere krank. Das beeinflusst die Forschungsergebnisse.

Überschusstiere – viel Tierleid und hohe Kosten

2019 wurden in der Schweiz mehr als doppelt so viele Tiere in Labortierhaltungen geboren (1 046 877) oder dorthin importiert (252 203), wie tatsächlich in den Tierversuchen eingesetzt wurden (572 069 Tiere). Für das Jahr 2020 zeigten sich keine wesentlichen Änderungen.³⁶

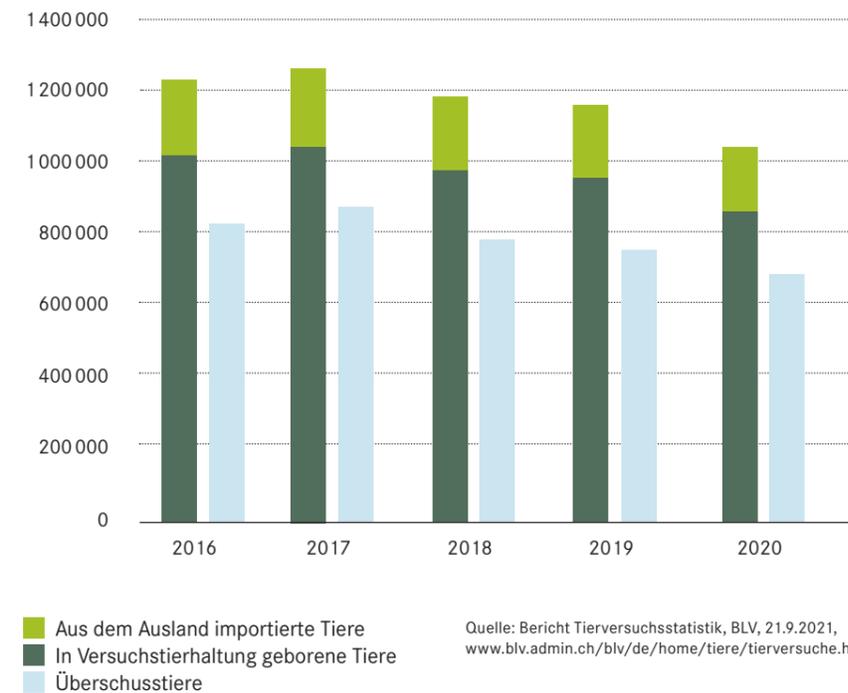
Exakt 1 299 080 Tiere wurden 2019 in den Schweizer Labortierhaltungen gehalten, davon waren 1 219 514 Labornager (Mäuse, Meerschweinchen, Gerbils, Hamster, Ratten), mehr als 70 % gentechnisch verändert. Die Maus ist das am häufigsten gehaltene Versuchstier und macht knapp 90 % aller in Versuchstierhaltungen im Jahr 2019 erfassten Tiere aus, 2/3 davon genetisch verändert. Aber: Nur 20 % der in einem aufwendigen, kostenintensiven und mit viel Tierleid behafteten Prozess hergestellten, genmanipulierten Mäuse wurden tatsächlich im Tierversuch eingesetzt. Tiere, deren Eigenschaften trotz der angewendeten Verfahren nicht genetisch verändert sind oder die nicht die spezifisch für die Versuchsanordnung nötigen Eigenschaften zeigen und daher eben «überflüssig» sind, werden meist getötet und entsorgt. Sie sind Ballast, kosten nur und bringen keinen Nutzen. Trotz Projekten, die sich diesen Überschustieren widmen, wie etwa AniMatch,³⁷ und obwohl Forschende immer wieder versichern, dass dank der neuen gentechnischen Verfahren viel weniger Überschuss entstehen würde, bleibt die Anzahl der Surplus Animals unverändert hoch. Aus den veröffentlichten Statistiken zu den Versuchstierhaltungen hielt das BLV 2019 fest, dass nicht alle Tiere in Tierversuchen eingesetzt werden, weil ein Teil von ihnen «nicht die notwendigen Kriterien» erfüllt, «z.B. nicht das richtige Geschlecht oder – in genetisch veränderten Zuchtlinien – nicht die notwendigen genetischen Eigenschaften» hat.³⁸ Aus den Statistiken ergibt sich, dass weit mehr als die Hälfte der in den Tierversuchshaltungen lebenden Tiere nicht im Tierversuch eingesetzt wurde. Betrachtet man hier die Gruppe der GVT näher, so ist das Verhältnis noch deutlicher: 2019 wurden knapp 865 000 GV-Mäuse in Labortierhaltungen gehalten, aber nur 175 000 davon in Tierversuchen eingesetzt. Die BLV-Tierversuchsstatisik weist aus, dass seit 2014 kaum mehr als 1/5 der in den Versuchstierhaltungen gezüchteten und gehaltenen GV-Mäuse in Tierversuchen eingesetzt werden.³⁹ Daraus lässt sich ein enormer Überschuss (rund 80 %) an GV-Mäusen ableiten, die, mit Ausnahme mehrjährig gehaltener Zuchttiere, wohl nicht die gewünschten Eigenschaften mitbringen, daher «unbrauchbar» sind und wenn AniMatch keinen Treffer landet, euthanasiert und entsorgt werden müssen.⁴⁰

Innerhalb der EU sieht diese tierschutzrelevante Problematik nicht anders aus. Dort wurde für das Jahr 2017 erfasst, dass mehr als 23 Millionen Tiere allein in den EU-Ländern für wissenschaftliche Zwecke geschädigt wurden und viele davon unermessliches Leid ertragen mussten. Auch hier stirbt die grosse Mehrheit am Ende und fast 60 % der in den EU-Laboratorien getöteten Tiere wurden nicht für Tierversuche verwendet.⁴¹ Im Jahr 2018 wurden insgesamt fast 24 Millionen Tiere in der EU für Forschungszwecke verwendet, wovon etwa 55 % als Überschusstiere bezeichnet werden können. Dass Tiere nicht in Tierversuchen verwendet werden, heisst nicht, dass sie nicht leiden würden, bevor sie getötet werden. Im Gegenteil, der aktuelle Statistikbericht zu den Tierversuchszahlen 2018 der EU weist aus, dass 2,53 Millionen Mal genetisch veränderte Tiere für Forschungszwecke verwendet wurden, wovon 16 % eine schädliche phänotypische Veränderung⁴² aufwiesen. Betroffen waren vor allem Zebrafische, Mäuse und Ratten.⁴³

Nur ein Fünftel der gezüchteten und in den Versuchstierhaltungen lebenden GV-Mäuse wird tatsächlich in Tierversuchen eingesetzt. 80 % sind Überschuss und für die Forschung unbrauchbar.

Grafik 5: Versuchstierhaltung 2016–2020

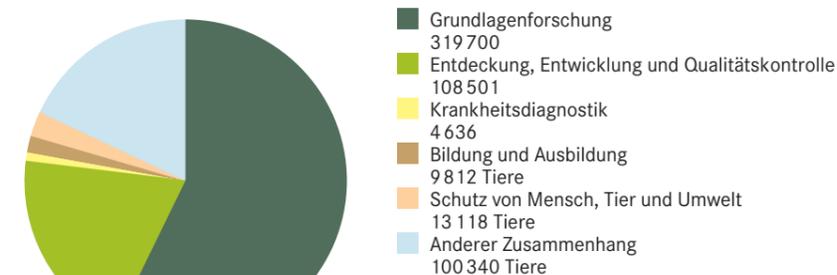
Mäuse



Die Maus ist das am häufigsten gehaltene Versuchstier und macht knapp 90 % aller in den Versuchstierhaltungen erfassten Tiere aus – 2/3 davon sind genetisch verändert.

Grafik 6: Tierversuche 2020

Eingesetzte Tiere nach Versuchsziel



Die meisten Tierversuche werden in der Grundlagenforschung für die menschliche Gesundheit durchgeführt: Jeder dritte Tierversuch erfolgte in der Krebsforschung oder bei der Erforschung neurologischer Krankheiten.

Bei den Zahlen aus den USA wird das Missverhältnis zwischen gezüchteten und tatsächlich in Tierversuchen eingesetzten Tieren noch deutlicher. Hier wurde die Nutzung von Mäusen und Ratten für Tierversuche auf jährlich 111 Millionen Tiere geschätzt. Das bedeutet, dass in den Vereinigten Staaten jährlich etwa rund 67 Millionen Tiere Überschuss sind.⁴⁴

In Bezug auf die Tierzahlen im weltweiten Kontext dürften es wohl jährlich mehrere hundert Millionen Tiere sein, die kostenaufwendig und mit Leid und Schmerz behaftet, gentechnisch verändert gezüchtet werden und dann als Überschusstiere oder ausgediente Zuchttiere getötet und entsorgt werden.

Bei der Herstellung einer neuen GV-Tierlinie sind Superovulationen, Vasektomien und Embryoimplantationen bei den verwendeten Tieren an der Tagesordnung. Die Zuchttiere können selbst genetisch bereits verändert sein oder auch nicht. Diese Prozeduren sind für die Tiere invasiv und mit Schmerzen und Belastungen behaftet. Zudem ist zu beachten, dass transgene Tiere häufig auch eine spezifische biologisch sichere Umgebung brauchen z.B. besondere Haltingsbedingungen für die Tiere, die als Folge der Genveränderung besonders infektionsanfällig sind. Solche Haltingsbedingungen haben allerdings gravierende Auswirkungen auf die Lebensbedingungen der Tiere: Sie leben in Quarantäne, einzeln oder in Gruppen, weitestgehend isoliert mit limitierten oder gar keinen Kontakten zur Aussenwelt.

Weitere Einschränkungen erfahren sogenannte keimfreie Tiere, denen sogar die eigenen Mikroorganismen im Darm oder auf der Haut weggezüchtet wurden. Weil das Immunsystem dieser keimfreien bzw. keimfrei gehaltenen Tiere auf ein Leben in natürlicher Umgebung nicht vorbereitet ist, würden die Tiere ausserhalb der Labore nicht überleben. Sie müssen daher lebenslang absolut steril gehalten werden. Jedes einzelne Tier muss vor der Bakterienwelt des Menschen, namentlich der Tierpflegenden und Forschenden, geschützt werden.⁴⁵

Steuergelder für Tierversuche, Versuchstierhaltungen und gentechnisch veränderte Tiere

Die Tierzucht von GVT, die Überschusstiere, die Tierhaltungen sowie die nachfolgenden Tierversuche verursachen hohe Kosten, die grösstenteils mit Steuergeldern alimentiert werden. Die Kosten für die Zucht und Haltung der Versuchstiere sind natürlich je nach Land und Wirtschaftsstatus unterschiedlich hoch. Für die Schweiz lässt sich z.B. für das Jahr 2018 für die insgesamt 1 250 000 in Versuchstierhaltungen gezüchteten und gehaltenen Labornager (Mäuse, Ratten, Gerbils, weitere Nagetiere; mit rund 70% GVT) ausrechnen, dass diese rund 600 000 Franken/Tag gekostet haben und damit einen Jahresbetrag von 220 Millionen Franken verursachten.⁴⁶ Es sind mehrheitlich die Steuerzahlenden, die die staatlichen Forschungseinrichtungen unterstützen. Inzwischen stellt die Grundlagenforschung an diesen Institutionen mit rund 60% den Grossteil aller Tierversuche.⁴⁷

Ganz erheblich ins Geld gehen auch die Anschaffungskosten für GVT. So können GV-Mäuse bzw. deren Herstellung schnell einmal zwischen 9 000 und 13 000 Franken kosten. Die Preise für auf spezielle Wünsche hin hergestellte GVT sind hoch, obwohl die Produktionstechniken heute moderner und auch effizienter sind. Benötigte man z.B. vor 15 Jahren noch weit mehr als 6 Monate für die Züchtung gewünschter Modelle, so gelingt das heute in wenigen Wochen oder Monaten. Eine Katalog-GV-Maus kostet je nach Alter und Modell durchschnittlich 100 bis 200 US-Dollar, spezielle Exemplare sogar ein Vielfaches davon, nämlich bis zu 50 000 Franken.⁴⁸

Weltweit werden jedes Jahr mehrere hundert Millionen Versuchstiere gezüchtet, gehalten, gentechnisch verändert und für Experimente genutzt, häufig mit schweren Belastungen. Auch die kaum artgerechten Haltingsbedingungen sind für die Tiere belastend.

Tierversuche, Haltingskosten und die Herstellung von GVT sind teuer. Kosten und Finanzierung von Tierversuchen werden kaum je öffentlich diskutiert, obwohl ein Grossteil der Tierversuche mit unseren Steuergeldern alimentiert wird.

Gesetzliche Grundlagen zur Zucht und Haltung gentechnisch veränderter Tiere

In der Bundesverfassung (BV) sind im 3. Abschnitt: Bildung, Forschung, Kultur die Grundlagen für die gesetzliche Ausarbeitung der geltenden Bestimmungen im Zusammenhang mit der Forschung (Art. 64) und im 4. Abschnitt: Umwelt und Raumplanung die zum Tierschutz (Art. 80) hinterlegt.⁴⁹ Darin wird der Bund legitimiert, Vorschriften zur Tierhaltung und Pflege, zu Tierversuchen und Eingriffen am lebenden Tier, zur Verwendung von Tieren, zur Einfuhr von Tieren und tierischen Erzeugnissen, zum Tierhandel und Tiertransporten sowie zum Töten von Tieren zu erlassen.

Im Schweizer Tierschutzgesetz (TSchG) sind die Begriffe «Tierversuch» und «Würde des Tieres» definiert. Es hält die Grundsätze zur Haltung von sowie den Umgang mit Tieren fest, bestimmt die Regelungen zur Tierzucht und gentechnischen Veränderungen bei Tieren, wie auch die zu Eingriffen an Tieren sowie im Abschnitt 6 zu Tierversuchen.⁵⁰

Die Schweizer Tierschutzverordnung (TSchV) hält in Kapitel 6 mit den Artikeln 112 bis 149 die Vollzugsgrundlagen und Ausführungsbestimmungen zu Tierversuchen, GVT und belasteten Mutanten in 7 verschiedenen Abschnitten fest.⁵¹

Ebenfalls relevant in Bezug auf die Erzeugung, Verwendung von GVT und den Umgang mit denselben sind die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes (GTG). Hier im Wesentlichen die Artikel zum Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen (Art. 6 ff.), zur Achtung der Würde der Kreatur (Art. 8) und zu den gentechnischen Veränderungen von Wirbeltieren (Art. 9).⁵²

Sodann sind detaillierte Ausführungsbestimmungen über die Haltung von Versuchstieren und die Erzeugung von GVT sowie die Verfahren bei Tierversuchen in der Tierversuchsverordnung (TVV) festgelegt.⁵³ Darin sind Vorschriften enthalten, die die Zucht, Erzeugung und Haltung von Versuchstieren, gentechnisch veränderten Versuchstieren und belasteten Mutanten regulieren, sowie auch die Belastungserfassung, -dokumentation, das Meldeverfahren und die Festlegung des Schweregrads der Belastungen. Im Detail wird die Überwachung der Versuchstiere, die Einzelhaltung von Labortieren, der Auslauf für Hunde, die Markierung kleiner Nagetiere und die Massnahmen und Eingriffe in Tierräumen reguliert. In Bezug auf die Erzeugung und Zucht der GV-Versuchstiere und belasteter Mutanten wird z.B. statuiert, dass GVT mit vereinfachter Bewilligung und einer Erfolgsdokumentation mittels anerkannter Methoden tierschonend und standardisiert erzeugt werden dürfen.

Die Belastungserfassung neu erzeugter transgener Tiere ist sowohl im TSchG als auch in der TSchV wie auch in der TVV festgehalten. Demnach muss über alle neuen Zuchtstämme und nicht ausreichend charakterisierten Zuchtlinien kleiner Nagetiere eine Belastungserfassung über mindestens drei Generationen und 100 Tiere geführt werden. Erst danach können die erzeugten Tiere als unbelastet gelten. Die Festlegung des Schweregrads der Belastungen durch versuchsbedingte Eingriffe oder Massnahmen und der Belastungen durch gentechnisch bedingte Veränderungen sind in Art. 24 und 25 der TVV bestimmt. Die Belastungen der Versuchstiere sind nach der Schwere der Belastungen in insgesamt 4 Schweregrade einzustufen (SG0-3).⁵⁴ Für die Beurteilung der Verhältnismässigkeit eines Versuchs sind die Belastungen demnach gemäss Art. 24 und 25 TVV zu berücksichtigen sowie weitere Belastungen, die die Tiere durch Erniedrigung, tiefgreifende Eingriffe in ihr Erscheinungsbild oder ihre Fähigkeiten oder durch übermässige Instrumentalisierung erleiden (Art. 26 TVV).

Die Schweiz hat im Vergleich zu anderen Ländern ein strenges Tierschutzgesetz, und die Würde des Tieres ist sogar in der Bundesverfassung geschützt. Trotzdem gäbe es gerade bei Tierversuchen und in Bezug auf die Herstellung und Nutzung der GVT noch Regelungsbedarf.

In der Güterabwägung von Tierversuchen und der Herstellung der GVT müssen Schmerzen, Ängste, Leid und Schäden, aber auch Belastungen, durch Erniedrigung, tiefgreifende Eingriffe ins Erscheinungsbild oder ihre Fähigkeiten sowie die übermässige Instrumentalisierung der Versuchstiere eingerechnet und dem Nutzen gegenübergestellt werden.

Zusammenfassend stellt sich aus Sicht des Tierschutzes gerade hier die Frage, ob die Herstellung transgener Versuchstiere, um sie einem menschlichen Krankheitsbild anzugleichen und sie dafür künstlich schwer krank zu machen, nicht per se bereits eine übermässige Instrumentalisierung, ein tiefgreifender Eingriff in ihr Erscheinungsbild und in ihre Fähigkeiten ist. Und hält die Güterabwägung für die Versuchsbewilligung und die Erzeugung transgener Tiere trotzdem Stand, auch wenn damit schwere Leiden und Schäden, starke langandauernde Schmerzen und grosse Ängste den Alltag der Versuchstiere in der Käfighaltung begleiten, bis der Tod sie schlussendlich von ihrem Leid erlöst?

Wichtig in diesem Zusammenhang sind auch die Art. 136 TSchV, *Belastende Tierversuche*, Art. 137 TSchV, *Kriterien für die Beurteilung des unerlässlichen Masses von belastenden Tierversuchen*, und Art. 138 TSchV, *Unzulässige Versuchszwecke für belastende Tierversuche*. Konträr zu diesen gut ausformulierten und auf das Tierwohl konzentrierten Gesetzestexten ist allerdings die Tatsache, dass selbst schwer belastende Tierversuche routinemässig bewilligt und kaum je abgelehnt werden. Zu den Mängeln in der Güterabwägung und deren Behebung müsste die Beschränkung von Tierversuchen bzw. die Beschränkung der Erzeugung transgener Tiere für Tierversuche auf das unerlässliche Mass gemäss Art. 137 TSchV konsequent in ausgewogen zusammengesetzten Tierversuchskommissionen umgesetzt werden.⁵⁵

Transgene Tiere werden vielfach schon bei ihrer Herstellung zu schwer kranken Tiermodellen übermässig instrumentalisiert und tiefgreifend in ihrer Integrität verletzt. Ob schweres Leid, starke Schmerzen, verbunden mit Ängsten und Schäden überhaupt je einer Güterabwägung standhalten können, ist fraglich.

1 Definition gentechnisch veränderte Tiere/belastete Mutante, Art. 2 lit. k., l., v. sowie Art. 123 TSchV.

2 Vgl. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136690>, wonach 10–40 % der neugeborenen den gewünschten Knock-out tragen, https://de.wikipedia.org/wiki/Gentechnisch_veränderte_Tiere#cite_note-Crispo_et_al_2015-3

3 Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) – Fachinformation Tierversuche, Vereinfachte Bewilligung für die Erzeugung gentechnisch veränderter Tiere mittels anerkannter Methoden.

4 Gemäss Art. 19 TSchG (Güterabwägung), Art. 17 (unerlässliches Mass) TSchG sowie Art. 137 TSchV.

5 Süddeutsche Zeitung 24.1.2019 Chinesische Biologen klonen genveränderte Affen: www.sueddeutsche.de/wissen/china-klonen-affen-genmanipulation-genschere-makaken-1.4301701

Liu Z, Cai Y et al. 2019 Cloning of a gene-edited macaque monkey by somatic cell nuclear transfer. *National Science Review* 6 (1): 101–108.

6 Der Affe, ein BMAL1-Knock-out-Monkey, zeigte starke Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen inkl. gedämpfter Hormonzirkulation, erhöhte nächtliche Bewegungsaktivitäten, reduzierte REM-Phasen oder Nicht-REM-Schlaf und psychoseähnliches Verhalten.

7 Für die Superovulation erhielten die Makaken-Weibchen 9 Tage lang 2-mal täglich, später auch nachts, eine intramuskuläre Hormoninjektion. Diese sind schmerzhaft. Anschliessend wurden den Weibchen mit einem chirurgischen Eingriff in Vollnarkose Eizellen abgesaugt. Die entstandenen Embryos wurden in die Eileiter östrussynchronisierter (hormonbehandelter) Makaken-Leihmütter transferiert bzw. transplantiert, – ebenfalls mit chirurgischer Eröffnung der Bauchdecke in Vollnarkose. Die so behandelten und operierten Makaken-Leihmütter müssen nach dem Eingriff separat gehalten werden, bis die Nebenwirkungen der Narkose und die Wundheilung der Operationswunde die Rückführung in die Gruppe erlauben. Angesichts des stark hierarchischen Gruppengefüges kann diese Rückführung für die betroffenen Tiere problematisch und psychisch sehr belastend sein.

8 SCNT-Verfahren: Somatic-Cell-Nucleus-Transfer-Verfahren.

9 Siehe 5.

10 Die US-Firmen Intrexon, Oxitec und Aquabounty spielen auf dem Patentmarkt für GVT und Insekten eine tragende Rolle, www.testbiotech.org/thema_gentechnik_tiere

11 Swiss 3R Competence Center (3RCC-) 2021 Bericht Animal use in Swiss science, Total

Numbers 2017–2019. www.swiss3rcc.org/de/3rs-resources/animal-numbers-in-swiss-science

12 SimplyScience 2018 Mehr als 40 Jahre Gentechnik: 1980 bis heute: www.simplyscience.ch/teens/wissen/mehr-als-40-jahre-gentechnik-1980-bis-heute/

Andere Angaben zu ersten Genmanipulationen von Mäusen datieren auf 1973. Gentechnik und Tiere, TestBiotech: www.testbiotech.org/thema_gentechnik_tiere

13 Beispielsweise mit embryonalen Stammzellen, somatischem Zellkerntransfer, Gene Targeting (Knock-out, Knock-in), CRISPR/CAS Genome Editing, https://de.wikipedia.org/wiki/Gentechnisch_veränderte_Tiere und <https://de.wikipedia.org/wiki/CRISPR/Cas-Methode>

14 Die Folgen und Nebeneffekte (On- bzw. Off-Target-Effekte) der Genomeditierung sind schwer abzuschätzen: SAG 2021 Schäden von CRISPR/Cas bislang unterschätzt? www.gentechfrei.ch/de/themen/neue-gv-verfahren/2800-schaeden-von-crispr-cas-uebersehen

Lang A, Spök A et al. 2019 Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung. TA-Swiss, Bern: www.ta-swiss.ch/genome-editing, https://api.swiss-academies.ch/site/assets/files/4996/kf-genome-editing-de-19_web-1.pdf

Schuller J 2021 Genomediting ist längst nicht so präzise, wie behauptet. Bauernzeitung www.bauernzeitung.ch/artikel/agrarpolitik/genome-editing-ist-laengst-nicht-so-praezise-wie-behauptet-392495

15 MTA Dialog 2020. Hat die CRISPR-Genschere auch Nebenwirkungen? www.mta-dialog.de/artikel/hat-genschere-crispr-cas9-auch-nebenwirkungen.html

Weisheit I, Kroeger JA et al. 2020 Detection of deleterious on-target effects after HDR-mediated CRISPR editing. *Cell Reports* 31 (8): 107689.

16 Art. 9 Gentechnikgesetz, GTG, SR 814.91.

17 Gentechnik und Tiere, Testbiotech: www.testbiotech.org/thema_gentechnik_tiere

18 Swiss Animal Facilities Network (SAFN), SAFN facilities management during COVID-19 lockdown, 30.11.2021: www.swissuniversities.ch/fileadmin/swissuniversities/Dokumente/Forschung/Tierversuche/SAFN_Covid-19__20211130.pdf

19 Statistik des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV), erweiterte Statistik, nur GVT, www.tv-statistik.ch/de/erweiterte-statistik/

20 Fachinformation Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) – Tierversuche Schweregrade 1.04, Genetische Mutanten.

21 Tiermodelle sind gentechnisch veränderte Tiere (Maus-, Ratten-, Hamster-, Kaninchen-,

Fisch-, Schweine-, Minipig-, Katzen-, Hunde- und Affen-Modelle), die als Krankheitsmodelle fungieren. Tiermodelle können nach Krankheiten weiter unterteilt werden: z.B. Krebs-, Adipositas-, Alzheimer-, Parkinson-, Multiple-Sklerose-Mausmodelle, Osteoporose-, Arthritis- und Alkoholsucht-Rattenmodelle, Diabetes-Hundemodell, Hamster-Sars-COV-2-Modelle usw.

22 Siehe 20.

23 Belastung durch genetisch bedingte Veränderungen: Schweregrad 3 ist gekennzeichnet durch genetische Veränderungen, die schweren Schmerzen und Schäden, langfristiges Leiden, Angst oder eine schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens bewirken. Fachinformation Schweregrade 1.04, S. 5, vgl. Fitz-Rathgen J 2019 Für ein Verbot schwerbelastender Tierversuche. Schweizer Tierschutz, STS, Basel. <http://www.tierschutz.com/tierversuche/schwerbelastende/index.html>

24 Güterabwägung bei Tierversuchsanträgen, Schweizer Akademien der Wissenschaften: «Dabei werden mehrere Belastungen aus derselben oder unterschiedlichen Schweregradkategorien (z.B. Futterreduktion, wiederholte Blutentnahmen, Infektion des Tieres) nicht zu einem höheren Schweregrad aufaddiert; der Schweregrad eines Versuchs entspricht dem Grad der schwerwiegendsten Belastung.» *Swiss Academies Communications* 2017, 12 (3): 25.

25 Jedes Tier ist individuell und reagiert anders auf Belastungen. Die Standardbedingungen im Labor nehmen darauf keine Rücksicht. Schon das Handling der Tiere ist stressauslösend und hat erheblichen Einfluss auf die Versuchsergebnisse: Balcombe J, Barnard N, Sandusky C 2004 Laboratory routines may cause animal stress. *Contemporary topics in Laboratory Animal Science* 43 (6): 42–51.

Auch das Geschlecht des Experimentators kann Auswirkungen auf die Tiere und Versuchsergebnisse haben: Sorge RE, Martin LJ et al. 2014 Olfactory exposure to males, including men, causes stress and related analgesia in rodents. *Nature Methods* 11: 629–632.

26 Siehe Grafik 2 und 3, Seite 11.

27 Fitz-Rathgen J 2019 Für ein Verbot schwerbelastender Tierversuche. Schweizer Tierschutz, STS, Basel.

Parlamentarische Initiative 18.491, Maya Graf, Verbot von schwerbelastenden Tierversuchen: www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/suche-curia-vista/geschaeft?AffairId=20180491

28 Reichlin TS, Vogt L, Würbel H 2016 The researchers' view – Survey on the design, conduct, and reporting of in vivo research, *PLOS ONE*, 11 (12): e0165999.

29 Lindl T, Völkl M, Kolar R 2005 Tierversuche in der biomedizinischen Forschung. *Altex* 22 (3): 143–151.

Knight, A 2007 Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor human clinical and toxicological utility. *ATLA-Alternatives to Laboratory Animals* 35 (6): 641.

Kilkenny C, Parsons N et al. 2009 Survey of the quality of experimental design, statistical analysis and reporting of research using animals. *PLoS One* 4: e7824.

van der Worp et al. 2010 Can animal models of disease reliably inform human studies? *PLoS Medicine* 7(3): 1-8.

Pound P, Bracken, MB 2014 Is animal research sufficiently evidence based to be a cornerstone of biomedical research? *Bmj*, 348: g3387.

Macleod MR, Lawson McLean A et al. 2015 Risk of Bias in Reports of In Vivo Research: A Focus for Improvement. *PLoS Biol* 13 (10): e1002273.

30 Güterabwägung Art. 19 TSchG; unerlässliches Mass Art. 17 TSchG und Art. 137 TSchV.

31 Gemäss Evaluationsstudien und Berichten der US-Lebensmittelbehörde FDA sowie dem National Center for Advancing Translational Sciences (About New Therapeutic Uses) versagen 95 von 100 in Tierversuchen erfolgreich geprüfte Substanzen in den klinischen Humanstudien. Basierend auf den folgenden Studien: Kramer L, Greek R 2018 Human stakeholders and the use of animals in drug development 123: 3-58.

Akhtar A 2015 The flaws and human harms of animal experimentation, *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics* 24 (4): 407-419.

32 Seok J, HS Warren et al. 2013 Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *PNAS* 110 (9): 3507-3512.

33 Cummings JL, Morstorf T, Zhong K 2014 Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research and Therapie* 6 (4): 37.

Siehe auch 27.

34 Siehe 27.

35 Vgl. Abbildungen 27.

STS 2013 Report: Versuchstierhaltung und ihre Grenzen. Schweizer Tierschutz, STS, Basel: <http://www.tierschutz.com/tierversuche/docs/labortierhaltung.html>

36 Bericht Tierversuchsstatik 2020, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierversuche.html

37 AniMatch ist eine Plattform, die Überschusstiere an Forschende weitervermittelt, damit die sie für ihre eigenen Forschungsarbeiten noch brauchen können, www.animatch.eu

38 Statistiken Versuchstierhaltungen 2014-2019, Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, BLV, www.tv-statistik.ch/de/versuchstierhaltungen/

39 Siehe 37.

40 Auszug aus dem Bericht zu Versuchstierhaltungen 2019 des BLV, www.tv-statistik.ch/de/versuchstierhaltungen/

41 Animals in Science Working Group, www.animalwelfareintergroup.eu/what-we-do/animals-science-working-group

42 Die für die Tiere schädlichen phänotypischen Veränderungen sind etwa Schmerzen, Schäden, Leid und Ängste, die im Rahmen der gentechnischen Verfahren entstehen – oder als Folge von diesen, gewünscht und gezielt, aber auch spontan und unerwartet auftreten. Beispielsweise bei Krebsmäusen, denen von Geburt weg ein Tumorwachstum angezchtet wurde und die unter diesem Tumorwachstum Schmerzen oder Motilitätseinschränkungen erleiden. Wenn die Tiere durch die Tumoren zu stark beeinträchtigt werden, dürfen sie nicht zur Zucht bzw. teils auch nicht für die Versuche eingesetzt werden und müssen getötet werden. EU-Kommissionsbericht 2012 Humaner Umgang mit Tieren für eine bessere Wissenschaft, Rahmen für die Bewertung des Schweregrads (Belastungsbeurteilung) S.82. https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/guidance/severity/de.pdf

43 EU-Report zur Tierversuchsstatik 2018, https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/SWD_%20part_A_and_B.pdf S. 52.

44 Estimating mouse and rat use in American laboratories by extrapolation from Animal Welfare Act-regulated species, www.nature.com/articles/s41598-020-79961-0

45 STS 2013 Report: Versuchstierhaltung und ihre Grenzen, Schweizer Tierschutz STS, Basel S. 7.

Haltungsanforderungen und bauliche Voraussetzungen von spezifisch-pathogen-freien (SPF-) und gnotobiotischen Tieren, www.blogs.uni-mainz.de/fb10-ag-wolfrum/files/2019/01/Vorl7-Hygiene.pdf, <https://de.wikipedia.org/wiki/Specific-Pathogen-Free>

Summermatter K 2011 Sicherheit im Umgang mit Labortieren. Bundesamt für Veterinärwesen: http://www.su.uzh.ch/activities/bio/doku/02_Summermatter_Umgang_Labortiere.pdf

46 Siehe 27. S. 9 f., Fussnote 21.

47 BLV-Bericht zur Tierversuchsstatik An Hochschulen wurden 2019 58%, 2020 57,5%, der Tiere in der Grundlagenforschung der biomedizinischen Wissenschaften eingesetzt: www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierversuche.html

48 Turbo Knockout® mouse production, 8 950.- \$, Cyagen, www.cyagen.com/us/en/service/conditional-knockout-mice.html

Ammann D 2004 Transgene Tiere als Krankheitsmodelle. ALTEX – Alternatives to animal experimentation 21 (1): 42-45.

Charles River Preisliste 2018/2019: <https://larc.ucsf.edu/sites/larc.ucsf.edu/files/wysiwyg/RM-nci-grantee-price-list-2018-2019.pdf> sowie eigene Recherchen, wonach spezielle GV-Mäuse bei der Anschaffung gar bis zu 50 000 CHF pro Maus kosten.

49 Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft BV vom 18. April 1999 (Stand 7. März 2021), SR 101, www.fedlex.admin.ch/eli/cc/1999/404/de

50 Tierschutzgesetz TSchG vom 16. Dezember 2005 (Stand 1.5.2017), SR 455, www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2008/414/de

51 Tierschutzverordnung TSchV, vom 23. April 2008 (Stand 14.7.2020), SR 455.1, www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2008/416/de

52 Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich, Gentechnikgesetz, GTG, vom 21. März 2003 (Stand 1.1.2018): www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2003/705/de

53 Verordnung über die Haltung von Versuchstieren und die Erzeugung gentechnisch veränderter Tiere sowie über die Verfahren bei Tierversuchen, Tierversuchsverordnung TVV, vom 12. April 2010 (Stand 1.5.2021), SR 455.163, www.fedlex.admin.ch/eli/cc/2010/207/de

54 BLV-Informationen zu den Belastungsstufen und Schweregraden der Tiere bei Tierversuchen, www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierversuche/schweregrad-gueterabwaegung.html, siehe auch 20, 27.

55 Zwischen 2008-2018 wurden bei den kantonalen Tierversuchskommissionen insgesamt 50 429 Tierversuchsgesuche eingereicht und beurteilt. Davon wurden nur 0,2 Prozent abgelehnt. Jährlich werden im Schnitt 1 030 Neugesuche eingereicht, während noch rund 3 600 bewilligte Tierversuche aus den Vorjahren laufen. Von den mehr als 50 000 beurteilten und bewilligten Gesuchen 6 900 Bewilligungen gar nicht genutzt. Das bedeutet, dass es jährlich durchschnittlich 630 beurteilte und erteilte Bewilligungen gibt, für welche Kosten verursacht und Ressourcen bereitgestellt wurden, die dennoch ungenutzt bleiben. Siehe 27: S. 4, S. 14.

In der digitalen Version sind die Angaben im Quellenverzeichnis mit den entsprechenden URLs verknüpft: www.gentechfrei.ch/tierstudie

Wird es in Zukunft CRISPR-Tiere *made in* Switzerland geben?



Nutztiere

Biotechnische Methoden wie künstliche Besamung, In-vitro-Fertilisation und Embryotransfer beeinflussen die Tierzucht bereits seit mehr als 60 Jahren. Sie haben nicht nur den Zuchtaufwand gesenkt und die Erträge gesteigert, sie verstärkten auch die Tendenz, Tierzucht und -haltung zu industrialisieren und Tiere zu reinen Produktionsfaktoren zu machen. Und sie sorgten dafür, dass die industrielle Tierzucht Mitte der 1980er-Jahre bereit war, die sich entwickelnden gentechnischen Methoden zu erproben.

«Die Technik ist ab sofort sowohl für wissenschaftliche als auch für praktische Zwecke anwendbar», schrieben US-Forschende 1985 in der Zeitschrift «Nature», nachdem sie an Schafen, Schweinen und Kaninchen erstmals gezeigt hatten, dass sich landwirtschaftlich genutzte Tiere gentechnisch verändern lassen.¹ In wie vielen Projekten und bei wie vielen Tieren die Technik seither zur Anwendung kam, ist nicht genau bekannt. Laut Übersichtsartikeln gab es zwischen 1985 und 2015 mindestens 70 Vorhaben, in denen Forschende versuchten, das Erbgut von Hühnern, Rindern, Schweinen, Ziegen oder Schafen mit Methoden der klassischen Gentechnik zu optimieren.^{2,3,4} Der Erfolg dieser Bemühungen ist bescheiden, haben sie doch weltweit bisher nur zu einem Produkt geführt: In den USA ist Ende 2020 das GalSafe-Schwein der Firma Revivacor zugelassen worden. Sein Fleisch soll auch für Menschen essbar sein, die eine Allergie gegen Schweinefleisch haben.⁵ Entwickelt worden sind die Tiere primär für die Humanmedizin; so werden etwa Nerven von Embryonen der GalSafe-Schweine als Transplantate bei Menschen mit Nervenverletzungen erprobt.⁶ Revivacor hat denn auch nicht vor, die GalSafe-Schweine selbst zu vermarkten, sondern sucht nach Partnerfirmen, die ein Interesse am Verkauf von allergenarmem Schweinefleisch haben.⁷

Gründe für die bisher magere Bilanz der klassischen Gentechnik gibt es mehrere⁸: So mangelt es beispielsweise an nachweislich nützlichen Genkonstrukten, mit denen sich das Erbgut der Nutztiere für die industrielle Haltung optimieren liesse. Zudem sind die Methoden trotz stetiger Verfeinerung ineffizient und unpräzise geblieben, weshalb der Transfer artfremder Gene nicht nur mühselig war, sondern oft auch in kranken und fortpflanzungsunfähigen Tieren mündete. Hinzu kommt, dass kaum Hoffnung auf Markterfolg bestand, weil in der Bevölkerung die Akzeptanz für Lebensmittel von GV-Tieren fehlt.⁹ Die geringen Marktchancen führten dazu, dass kaum private und öffentliche Gelder in die Entwicklung von GV-Tieren flossen, weshalb auch die hohen Herstellungskosten – 25 000 US-Dollar für ein GV-Schwein, 500 000 US-Dollar für ein GV-Rind – zu den Faktoren gehören, die das Forschungsbiet beschränkten.^{10,11}

Jetzt erlebt das Feld mit der Genomeditierung und vor allem mit CRISPR einen Boom. 113 Projekte lassen sich für den Zeitraum von 2012 bis 2021 auf Google Scholar finden, in denen Forschende genomeditierte Nutztiere für die Landwirtschaft erschaffen wollen. Das Tier, das sie dabei am häufigsten verändern, ist das Schwein. 38 Prozent der Projekte haben das Borstenvieh im Visier. An zweiter Stelle ist das Rind (19,5 Prozent der Projekte), gefolgt von Schaf (16 Prozent), Ziege (16 Prozent) und Geflügel (9 Prozent).

Gründe für den Boom gibt es mehrere. So ist mit CRISPR ein Werkzeug verfügbar, mit dem sich ortsspezifische Veränderungen im Erbgut der Nutztiere so leicht, schnell und kostengünstig erzeugen lassen wie nie zuvor.¹² Was mit dem neuen Werkzeug vor allem leichtfällt, ist die Erzeugung sogenannter Knockout-Tiere – also von Tieren, bei denen beide Kopien eines bestimmten Gens ausgeschaltet worden sind. Bei Schweinen zum Beispiel kann CRISPR

Die industrielle Tierzucht erprobt seit Mitte der 1980er-Jahre gentechnische Methoden.

hier die Herstellungszeit von drei auf unter ein Jahr verkürzen.¹³ In 60 Prozent der identifizierten Projekte sind auch Knockout-Tiere entstanden.

Steigendes kommerzielles Interesse

Ein anderer Grund für den Boom ist, dass mit CRISPR auch wieder vermehrt öffentliche Gelder in die Entwicklung von GV-Nutztieren fließen.¹⁴ Das Land, das dabei weitaus am meisten investiert, ist China.¹⁵ 60 Prozent der 113 identifizierten Projekte sind dort lanciert worden. Führend ist China vor allem bei der Genomeditierung von Ziegen (89 Prozent der Projekte), Schafen (78 Prozent) und Schweinen (67 Prozent). An zweiter und dritter Stelle im Länder-Ranking sind die USA und Grossbritannien, wo knapp 12 Prozent bzw. 8 Prozent der 113 Projekte stattfanden. Die EU-Länder sind lediglich für 4,4 Prozent der Vorhaben verantwortlich.

Mit dem Einzug der Genomeditierung ist zudem auch das kommerzielle Interesse an GV-Nutztieren zurück. Gleich mehrere Firmen treiben die Entwicklung voran – entweder mit eigenen Forschungsvorhaben oder durch Mitfinanzierung universitärer Projekte (Tabelle 2). Die zwei aktivsten Unternehmen sind Genus und Recombinetics. Sie haben nicht nur mehrere Projekte am Laufen, sondern stehen auch bereits mit Zulassungsbehörden in Kontakt, um ihre GV-Nutztiere auf den Markt zu bringen. Der britische Konzern Genus, der zu den weltweit führenden Schweine- und Rinderzüchtern gehört, will etwa Schweine lancieren, die resistent gegen das PRRS-Virus sind – ein weltweit verbreiteter Erreger, der bei Sauen zu Fruchtbarkeitsstörungen und bei Ferkeln zu Fieber, Fressunlust und Tod führen kann. In den USA hat der Konzern einen Zulassungsantrag für seine PRRS-resistenten Schweine eingereicht.¹⁶ In China, dem weltweit grössten Produzenten und Importeur von Schweinefleisch, kooperiert Genus mit dem Fleischkonzern Beijing Capital Agribusiness, um die PRRS-resistenten Schweine zur Zulassung zu bringen.¹⁷

Das auf die Herstellung genomeditierter Tiere spezialisierte US-Unternehmen Recombinetics und seine Tochterfirma Acceligen haben die Märkte Nord- und Südamerikas und Australiens im Visier.¹⁸ In Argentinien etwa wollen sie hornlose und hitzetolerante Kühe auf den Markt bringen.¹⁹ Für die USA wiederum sind Schweine vorgesehen, die keine Hoden bilden.²⁰ Sie sollen die Kastration männlicher Ferkel überflüssig machen, die von Fleischproduzenten üblicherweise vorgenommen wird, um den Ebergeruch bei Schweinefleisch zu verhindern.

Gesundheitsrisiken und bedenkliche Deregulierung

Was den Boom genomeditierter Nutztiere ebenfalls begünstigt, ist das sich ändernde regulatorische Umfeld. Mehrere Länder – darunter Japan, Kanada, Brasilien, Argentinien und Australien – haben entschieden, genomeditierte GV-Nutztiere, die ohne artfremde Gene sind, weniger streng als herkömmliche GV-Nutztiere zu regulieren.²¹ Firmen wie Genus und Recombinetics können deshalb damit rechnen, ihre Produkte in mehreren Märkten ohne umfassende Sicherheitstests und ohne Kennzeichnung verkaufen zu können. Die daraus entstehenden Vorteile sind klar: Die Firmen können nicht nur Kosten bei den Sicherheitstests sparen, sondern müssen auch nicht befürchten, dass Fleisch oder Milch ihrer Tiere als GVO deklariert und deshalb von der Konsumentenschaft abgelehnt wird.

Die Deregulierung findet jedoch nicht überall statt. In den USA und China zum Beispiel stehen Änderungen der Vorschriften zwar zur Diskussion, doch beide Länder regulieren die Genomeditierung bei Nutztieren nach wie vor

gleich streng wie die klassische Gentechnik.²² In der EU wiederum hat sich die EU-Kommission Ende April 2021 gegen eine Deregulierung ausgesprochen und entschieden, genomeditierte GV-Nutztiere weiterhin mit der Gentechnikgesetzgebung zu regulieren.²³

Aus Sicht des Konsumentenschutzes ist eine Lockerung der Vorschriften bedenklich. Fällt etwa die Kennzeichnungspflicht weg, haben Menschen, die auf Fleisch oder Molkereiprodukte genomeditierter GV-Nutztiere verzichten wollen, keine Wahlfreiheit. Und werden die vorgeschriebenen Sicherheitsprüfungen gelockert oder den Firmen gänzlich überlassen, dürfte die Sicherheit der Produkte von genomeditierten GV-Nutztieren nicht immer gewährleistet sein.

Dass die Genomeditierung an Nutztieren zu unsicheren Produkten führen kann, ist auf zwei Gründe zurückzuführen: Erstens kann im Erbgut der Tiere ungewollt genetisches Material zurückbleiben, das während des Herstellungsprozesses beabsichtigt oder unbeabsichtigt in die Tierzellen gelangt.^{24, 25} Ein Beispiel hierfür ist der von Recombinetics genomeditierte Bulle namens Buri. Mit ihm wollte die US-Firma die Herde hornloser Kühe züchten, die sie für den brasilianischen Markt vorsah und die sie stets als 100-prozentig genetisch reine Kühe ankündigte. Doch dann entdeckten Mitarbeitende der US-Lebensmittelbehörde FDA, dass Buri in seinem Erbgut neben der Änderung, die zur Hornlosigkeit führt, zusätzlich auch Antibiotikaresistenzgene besitzt, die aus Bakterien stammen und bei der Herstellung aus technischen Gründen in die Zellen eingeführt worden waren.²⁶

Der zweite Grund für die Unsicherheit ist der, dass die Werkzeuge der Genomeditierung nicht fehlerfrei funktionieren und deshalb im Erbgut der Tiere unbeabsichtigte Veränderungen hinterlassen können.^{27, 28} Solche ungewollten Änderungen können etwa dazu führen, dass die editierten Tiere gänzlich neue Proteine bilden oder einzelne, bereits vorhandene Proteine weniger oder mehr produzieren als zuvor. Da diese Folgen die Lebensmittelsicherheit beeinflussen können, plädieren etwa Mitarbeitende der FDA dafür, Produkte genomeditierter Tiere einer staatlichen Sicherheitsprüfung zu unterziehen.²⁹

Die Fehleranfälligkeit der Genomeditierung tangiert nicht nur den Konsumentenschutz, auch der Tierschutz kann betroffen sein. Denn unbeabsichtigte Änderungen im Erbgut können die Gesundheit und das Wohlbefinden der editierten Tiere negativ beeinflussen.³⁰ Tierwohl und -gesundheit sind zudem oft beeinträchtigt, wenn die Genomeditierung in Kombination mit der Zellkerntransfertechnik – dem Klonen – erfolgt. Auch 25 Jahre nach dem Schaf Dolly – dem weltweit ersten Klontier – ist diese Technik immer noch sehr ineffizient, führen doch nur gerade 1 bis 5 Prozent der in ein Leihmuttertier übertragenen Klonembryonen zu Nachkommen.³¹ Und oft leiden die Klontiere an gesundheitlichen Problemen – wie zum Beispiel Herz- oder Leberversagen, Immunschwäche, Atmungsproblemen oder erhöhtem Blutdruck im Lungenkreislauf.^{32, 33} Wie häufig die Genomeditierung mit der Klontechnik kombiniert wird, haben kürzlich Perisse et al. (2021) ermittelt³⁴: Bei den Projekten, bei denen mittels Genomeditierung Gene ins Erbgut von Tieren eingefügt werden, nutzen fast 90 Prozent die Klontechnik. Bei Projekten, bei denen Gene ausgeschaltet werden, sind es rund 50 Prozent.

Oft sind auch die Ziele, die mit der Genomeditierung von Nutztieren verfolgt werden (Tabelle 1), aus Sicht des Tierschutzes kritisch zu bewerten. So sind zum Beispiel 35 Prozent der identifizierten 113 Projekte durchgeführt worden, um genomeditierte Tiere zu erzeugen, die mehr Fleisch liefern als üblich. Meistens wird dabei ein Gen namens MSTN ausgeschaltet, das natürlicherweise das

Wird die Kennzeichnungspflicht aufgehoben, verlieren Konsument*innen die Wahlfreiheit, ob sie Gentechnikprodukte auf ihrem Teller möchten oder nicht.

In Südamerika wird intensiv an hornlosen und hitzetoleranten GV-Rindern geforscht, in Nordamerika an GV-Schweinen ohne Hoden, um Kastrationen überflüssig zu machen.

Tabelle 1: Mit Genomeditierung in Nutztieren erzeugte Eigenschaften

Nutztier	Eigenschaften
Schwein	Mehr Fleisch, Kältetoleranz, mageres Fleisch, schnelleres Wachstum, bessere Futtermittelverwertung, verbessertes Ausbluten, Milch mit Laktoferrin, feinere Marmorierung, Geschlechtsumwandlung, Resistenz gegen afrikanische Schweinepest, Resistenz gegen klassische Schweinepest, Resistenz gegen PRRS, Resistenz gegen TGE, Resistenz gegen PED, Keimzellostigkeit
Rind/Kuh	Mehr Fleisch, Hitzetoleranz, Hornlosigkeit, Geschlechtsumwandlung, Resistenz gegen BSE, Resistenz gegen Tuberkulose, laktosearme Milch, allergenarme Milch, allergenarmes Fleisch, Keimzellostigkeit
Huhn	Mehr Fleisch, weniger Bauchfett, Sterilität, Geschlechtsidentifizierung, allergenarme Eier, Resistenz gegen Leukose
Schaf	Mehr Fleisch, mehr Nachkommen, mehr gelbes Fett, erhöhtes Wachstum, längere Haare, Resistenz gegen Jaagsiekt, Keimzellostigkeit
Ziege	Mehr Fleisch, mehr Nachkommen, mehr Wolle, Resistenz gegen Scrapie, Keimzellostigkeit, allergenarme Milch, gesünderes Fleisch
Kaninchen	Mehr Fleisch
Wachtel	Mehr Fleisch

BSE: Bovine Spongiforme Enzephalopathie; PED: Porzine Epizootische Diarrhoe; PRRS: Porzines reproduktives und respiratorisches Syndrom; TGE: Transmissible Gastroenteritis.

Tabelle 2: Firmen, die genomeditierte Tiere entwickeln oder an deren Entwicklung beteiligt sind

Firma	Land	Tierart und Ziel der Genomeditierung
Avantea	Italien	Rind: Allergenarmes Fleisch
Biopharm	Tschechien	Huhn: Leukose-Resistenz
Cobb Europe*	Niederlande	Huhn: Keimzellostigkeit und Hitzeresistenz
Cosmo Bio	Japan	Huhn: Allergenarme Eier
DNA Swine Genetics	USA	Schwein: Kastrationsfreiheit (mit Recombinetics)
eggXYt	Israel	Huhn: Geschlechtsidentifizierung, Resistenz gegen Grippe
EW Group	Deutschland	Huhn: Resistenz gegen ALV
Genus	UK	Schwein: Keimzellostigkeit, Resistenzen gegen ASP, PRRS und TGE; Kuh/Rind: Mehr Fleisch, Keimzellostigkeit, Resistenzen gegen BSE (mit RenOVate) und gegen Grippe; Ziege: Keimzellostigkeit; Schafe: Mehr Fleisch
Guangdong Yihao Food	China	Schwein: Resistenz gegen PRRS
Hendrix Genetics	USA	Schwein: Kastrationsfreiheit (mit Recombinetics)
Kheiron	Argentinien	Kuh/Rind: Mehr Fleisch, Hornlosigkeit, Hitzetoleranz (mit Recombinetics)
LartBio	Südkorea	Rind: Mehr Fleisch
Livestock Improvement Co.	Neuseeland	Kuh/Rind: Anpassung an Klimawandel
Recombinetics/Acceligen	USA	Huhn: Keimzellostigkeit; Kuh/Rind: Allergenarme Milch, Hitzetoleranz, Hornlosigkeit, Resistenz gegen Tuberkulose; Schafe: Mehr Fleisch; Schwein: Kastrationsfreiheit, Resistenz gegen MKS; Ziege: Längere Haare
RenOVate	USA	Kuh/Rind: Resistenz gegen BSE (mit Genus); Schwein: Keimzellostigkeit
Shandong Landsee Genetics	China	Schwein: Resistenzen gegen PRRS und TGE
Semex	USA	Kuh: Hornlosigkeit (mit Recombinetics)
ToolGen	Südkorea	Schwein: Mehr Fleisch
Wens Foodstuff	China	Schwein: Resistenz gegen PRRS und verbesserte Futtermittelverwertung

*Cobb ist ein Tochterunternehmen von Tyson Foods. ALV: Aviäres Leukosevirus; ASP: Afrikanische Schweinepest; BSE: Bovine Spongiforme Enzephalopathie; MSK: Maul- und Klauenseuche; PED: Porzine Epizootische Diarrhoe; PRRS: Porzines reproduktives und respiratorisches Syndrom; TGE: Transmissible Gastroenteritis.

Die Steigerung des Fleischertrags steht im Zentrum der allermeisten Forschungsvorhaben mit Genomeditierung.

Muskelwachstum hemmt. Vor allem bei Schweinen versuchen Forschende, damit die Muskelproduktion zu erhöhen^{35, 36, 37, 38}, aber auch bei Rindern³⁹, Hühnern⁴⁰, Schafen⁴¹, Ziegen⁴², Wachteln⁴³ und Kaninchen⁴⁴ gibt es entsprechende Vorhaben. Diese Projekte degradieren die Tiere nicht nur zu blossen Fleischlieferanten, sondern machen sie oft auch krank. Bei Schweinen etwa kann das Ausschalten des MSTN-Gens zu Tieren führen, die abnormale Beine haben und innerhalb weniger Tage nach der Geburt sterben.^{45, 46, 47}

Kritisch zu bewerten sind auch Genomeditierungsprojekte, die laut eigener Aussage durchgeführt werden, um das Tierwohl zu steigern. Eines davon ist die Erzeugung editierter, hornloser Milchkühe. Sie soll die mechanische Enthornung von Kälbern überflüssig machen, die heute oft durchgeführt wird, um in den Ställen Verletzungen von Tier und Mensch zu vermeiden.^{48, 49} Auch wenn es dabei Vorteile für das Tierwohl gibt – Millionen von Kälbern müssten nicht mehr enthornt werden –, können die hornlosen Kühe letztendlich zu ihrem Nachteil intensiver bewirtschaftet werden, weil sie weniger Platz im Stall brauchen.⁵⁰ Eine im Auftrag der TA-Swiss durchgeführte Studie hält die Erzeugung hornloser Kühe zudem für fragwürdig, weil es durch eine tierfreundliche Änderung der Haltungsbedingungen möglich wäre, auf eine Enthornung zu verzichten.⁵¹

Das Tierwohl steigern wollen auch die Genomeditierungsprojekte, die darauf abzielen, die Kastration männlicher Mastferkel überflüssig zu machen. Die Entmannung ist heute eine der Methoden, mit der sich der Ebergeruch verhindert lässt, der manchen Menschen den Genuss von Fleisch männlicher Schweine verdirbt. Eine alternative Methode sollen nun männliche Ferkel werden, die so editiert sind, dass sie entweder weibliche Geschlechtsorgane bilden⁵² oder ohne Hoden zur Welt kommen.⁵³ Dass es die Lösung aus dem Genlabor jedoch gar nicht braucht, zeigt die sogenannte Immunokastration.⁵⁴ Die Impfung mit dem Wirkstoff Improvac verschiebt den Beginn der Pubertät der Eber hinter den Schlachtermin und bietet dadurch bereits heute eine tierfreundliche Alternative zur chirurgischen Kastration.

Der Boom bei der Entwicklung genomeditierter GV-Nutztiere fällt nicht nur in eine Zeit, in der die gesellschaftliche Besorgnis über das Wohlergehen industriell gehaltener Nutztiere wächst und immer mehr Menschen in vielen Ländern tiergerechtere Haltungsbedingungen fordern.⁵⁵ Er fällt auch in die Zeit, in der die Nachfrage nach Fleisch und Milchprodukten aus Massentierhaltung die Klima- und Biodiversitätskrise befeuert und eine zunehmende Zahl von Forschenden und Institutionen dazu aufruft, den Verzehr tierischer Erzeugnisse zu reduzieren.^{56, 57} Wie die Entwicklung genomeditierter GV-Nutztiere zur Lösung der bestehenden Probleme beiträgt? Ein Bericht der Umweltschutzorganisation Friends of the Earth International kommt zum Schluss, dass Genomeditierung vor allem dazu verwendet wird, Nutztiere besser an die Bedingungen der industriellen Haltungssysteme anzupassen.⁵⁸ In einer Zeit, in der ein Weniger an Fleisch und Milchprodukten ein Mehr an Klima-, Artenvielfalt- und Tierschutz ist, boomt somit ein Forschungszweig, der darauf abzielt, die Massentierhaltung zu stärken.

Schweiz

Die Schweizer Regierung hat Ende Juni 2021 klargestellt, dass sie die Genomeditierung gleich regulieren will wie die herkömmliche Gentechnik.⁵⁹ Damit ist auch klar, dass in der Schweiz sowohl die Züchtung als auch die Einfuhr genomeditierter Nutztiere untersagt sind. Denn das Schweizer Gentechnikgesetz (GTG) erlaubt die gentechnische Veränderung von Wirbeltieren nur dann, wenn

Oft wird bei Genomeditierungsprojekten das Tierwohl als Beweggrund vorgeschoben. Bei genauerer Betrachtung wird klar, dass marktwirtschaftliche Interessen überwiegen.

Genomeditierung wird dazu verwendet, Nutztiere besser an die Bedingungen der industriellen Haltungssysteme anzupassen.

sie für Zwecke der Forschung, Therapie und Diagnostik an Menschen oder Tieren erfolgt. Diese Beschränkung geht auf eine Volksabstimmung im Jahr 1992 zurück. Drei Viertel der Stimmberechtigten befürworteten damals einen neuen Artikel in der Bundesverfassung, der seither vorschreibt, dass bei gentechnischen Eingriffen in Tiere der Würde der Kreatur Rechnung zu tragen ist.⁶⁰ Diese Vorgabe setzte das Parlament schliesslich 2003 mit der oben beschriebenen Beschränkung im GTG um.

Der Verzicht auf GV-Nutztiere entspricht noch aus einem weiteren Grund der Schweizer Bundesverfassung. Die schreibt nämlich auch vor, dass die Landwirtschaft marktorientiert sein muss. Der Markt verlangt jedoch keine GV-Nutztiere, da die Mehrheit der Schweizer Bevölkerung Anwendungen der Gentechnik in der Tierzucht kritisch bis ablehnend gegenübersteht.⁶¹

Grund für den Verzicht auf GV-Nutztiere liefert zudem der Umstand, dass die Herstellung genomeditierter oder herkömmlicher GV-Nutztiere mehrheitlich in Kombination mit der Klontechnik erfolgt, mit einer weiteren Technik, die die Bevölkerung kritisch beurteilt.

In der Schweiz wäre das Klonen von Nutztieren derzeit zwar grundsätzlich möglich, und es sind auch schon Nachkommen von Klontieren eingeführt worden. Die Branche verzichtet aber seit 2019 freiwillig auf geklonte Tiere und deren Nachkommen.^{62,63} Damit dürfte sie sich auch die Absätze in der EU sichern. Denn dort hat das Parlament einen Gesetzesentwurf vorgelegt, der das Klonen von Nutztieren und die Nutzung von Klonnachkommen verbieten will.^{64,65}

Da die Schweiz Eier, Fleisch, Wolle und Genetikprodukte (Samen, Embryonen und Eizellen) aus dem Ausland einführt, dürfte es in Zukunft unvermeidlich sein, dass Produkte genomeditierter Nutztiere auch in die Schweiz gelangen. Um die geltenden Vorschriften durchzusetzen, wird es deshalb notwendig werden, GVO-Kontrollen einzuführen und Methoden für den Nachweis genomeditierter Tierprodukte zu entwickeln (siehe dazu etwa COGEM 2018⁶⁶ oder van der Berg et al.⁶⁷). Bund und Kantone sind hier gefordert, diese zukünftigen Herausforderungen anzugehen.

Falls genomeditierte Nutztiere und ihre Produkte den Weg in den internationalen Handel finden, dürften auch neue rechtliche Fragen auftreten. Zu klären dürfte etwa sein, ob Wolle genomeditierter Schafe oder Ziegen in der Schweiz verkehrsfähig ist. Klärungsbedarf dürfte es auch beim Umgang mit Tieren geben, die mit Spermien sogenannter Leihväter gezeugt wurden. Diese werden gegenwärtig bei Hühnern, Rindern, Schafen, Schweinen und Ziegen entwickelt.^{68,69,70,71} Gemeinsam ist ihnen, dass sie zwar aufgrund einer Genomeditierung keine eigenen Spermien bilden können, aber fähig bleiben, nach einer Stammzelltransplantation Spermien eines anderen Männchens zu produzieren. Mit derart editierten Leihvätern soll es möglich werden, Nutztiere mit einem hohen genetischen Zuchtwert schneller verbreiten zu können. Zu klären ist, ob Tiere, die aus gentechnisch unveränderten Spermien editierter Leihväter entstanden sind, rechtlich zu regulieren sind.

Industrie- und Wissenschaftskreise fordern derzeit, genomeditierte Organismen aus dem Geltungsbereich des GTG herauszunehmen. Hätten sie Erfolg, dürften genomeditierte Nutztiere auch in der Schweiz erzeugt werden. Dies könnte dazu führen, dass Produkte genomeditierter GV-Nutztiere ohne Kennzeichnung und Sicherheitsprüfung in den Regalen landen. Dass dies im Interesse der Konsumentenschaft wäre, ist zu bezweifeln. Auch für Produktionsfirmen dürfte eine Deregulierung Nachteile bringen, indem sie das Vertrauen in die hohe Qualität der einheimischen Nutztierhaltung und Tierzucht gefährdet.

Noch sind Züchtung und Import genomeditierter Tiere in der Schweiz verboten.

Schweizer Unternehmen verzichten freiwillig auf den Import geklonter Nutztiere. In der EU wird über ein Verbot diskutiert.

Bei einem internationalen Handel gäbe es einige Rechtsunsicherheiten: Wäre beispielsweise die Wolle genomeditierter Schafe oder Ziegen in der Schweiz verkehrsfähig? Wie wären Spermien produziert von Leihvätern zu regulieren?

1 Hammer RE, Pursel VG et al. 1985 Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection. *Nature* 315 (6021): 680–683.

2 Niemann H, Kues WA 2007 Transgenic farm animals: an update. *Reproduction, Fertility and Development* 19 (6): 762–770.

3 Tan WS, Carlson DF et al. 2012 Precision editing of large animal genomes. *Advances in Genetics* 80: 37–97.

4 Laible G, Wie J, Wagner S 2015 Improving livestock for agriculture—technological progress from random transgenesis to precision genome editing heralds a new era. *Biotechnology Journal* 10 (1): 109–120.

5 Dolgin E 2021 First GM pigs for allergies. Could xenotransplants be next? *Nature Biotechnology* 39 (4): 397–400.

6 Katiyar KS, Burrell JC et al. 2021 Biomanufacturing of Axon-Based tissue engineered nerve grafts using porcine GalSafe neurons. *Tissue Engineering Part A*, ahead of print.

7 Siehe 5.

8 Georges M, Charlier C, Hayes B 2019 Harnessing genomic information for livestock improvement. *Nature Reviews Genetics* 20 (3): 135–156.

9 Ribeiro TG, Barone B, Behrens JH 2016 Genetically modified foods and their social representation. *Food Research International* 84: 120–127.

10 Tizard M, Hallermann E et al. 2016 Strategies to enable the adoption of animal biotechnology to sustainably improve global food safety and security. *Transgenic Research* 25 (5): 575–595.

11 Van Eenennaam AL, De Figueiredo Silva F, Trott JF, Zilberman D 2021 Genetic engineering of livestock: The opportunity cost of regulatory delay. *Annual Review of Animal Biosciences* 9: 453–478.

12 Lamas-Toranzo, I Guerrero-Sanchez J et al. 2017 CRISPR is knocking on barn door. *Reproduction in Domestic Animals* 52: 39–47.

13 Yao J, Huang J, Zhao J 2016 Genome editing revolutionize the creation of genetically modified pigs for modeling human diseases. *Human Genetics* 135 (9): 1093–1105.

14 Siehe 11.

15 Cohen J 2019 The CRISPR animal kingdom. *Science* 365: 426–429.

16 Genus 2021 Our strategic progress: Genus R&D. www.genusplc.com/about-us/our-strategic-progress/genus-rd/

17 PIC 2019 Genus continues to advance PRRS resistance global initiative. <https://gb.pic.com/2019/05/16/genus-continues-to-advance-prrs-resistance-global-initiative-new-strategic-collaboration-in-china-with-beijing-capital-agribusiness/>

18 Ledford H 2019 Gene-edited animal creators look beyond US market. *Nature* 566: 433–435.

19 USDA 2021 Argentina: Agricultural biotechnology annual. Attaché Report (GAIN). www.fas.usda.gov/data/argentina-agricultural-biotechnology-annual-4

20 Sonstegard TS, Fahrenkrug Sc, Carlson D 2017 Precision animal breeding to make genetically castrated animals for improved animal welfare and alternative breeding applications. *Journal of Animal Science* 95: 149.

21 McFarlane GR, Salvesen HA, Sternberg A, Lillico SG 2019 On-farm livestock genome editing using cutting edge reproductive technologies. *Frontiers in Sustainable Food Systems* 3: 106.

22 Fan Z, Mu Y et al. 2021a Social acceptance for commercialization of genetically modified food animals. *National Science Review* 8 (8): nwab067.

23 EC 2021 Response to the Council's request under Article 241 TFEU, by way of Council Decision (EU) 2019/1904 of 8 November 2019. https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_letter.pdf.

24 Lema M 2021 Regulatory assessment of off-target changes and spurious DNA insertions in gene-edited organisms for Agri-food use. *Journal of Regulatory Science* 9 (1): 1–15.

25 Epstein LR, Lee SS, Miller MF, Lombardi HA 2021 CRISPR, animals, and FDA oversight: Building a path to success. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118 (22): e2004831 117.

26 Norris AL, Lee SS et al. 2020 Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nature Biotechnology* 38 (2): 163–164.

27 Siehe 24.

28 Siehe 25.

29 Solomon SM 2020 Genome editing in animals: why FDA regulation matters. *Nature Biotechnology* 38 (2): 142–143.

30 Bailey J 2019 Genetic modification of animals: Scientific and ethical issues. In: Herrmann K, Jayne K, eds., *Animal Experimentation: Working towards a paradigm change*, Vol. 22. Brill Human Animal Studies Series, 443–479. Leiden: Brill.

31 Van der Berg JP, Kleter GA, Kok EJ 2019 Regulation and safety considerations of somatic cell nuclear transfer-cloned farm animals and their offspring used for food production. *Theriogenology* 135: 85–93.

32 Gouveia C, Huyser C, Egli D, Pepper MS 2020 Lessons learned from somatic cell nuclear transfer. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (7): 2314.

33 Mrowiec P, Bugno-Poniewierska M 2022 Technical, biological and molecular aspects of somatic cell nuclear transfer – a review. *Annals of Animal Science*.

34 Perisse IV, Fan Z et al. 2020 Improvements in gene editing technology boost its applications in livestock. *Frontiers in Genetics* 11: 614688.

35 Wei YY, Zhan QM et al. 2020 Efficient CRISPR/Cas9-mediated gene editing in Guangdong small-ear spotted pig cells using an optimized electrotransfection method. *Biotechnology Letters* 42: 2091–2109.

36 Zhu XX, Zhan QM et al. 2020 CRISPR/Cas9-mediated MSTN disruption accelerates the growth of Chinese Bama pigs. *Reproduction in Domestic Animals* 55 (10): 1314–1327.

37 Dingwei P, Ruigiang L et al. 2021 Editing the cystine knot motif of MSTN enhances muscle development of Liang Guang Small Spotted pigs. *Yi Chuan=Hereditas* 43 (3): 261–270.

38 Fan Z, Liu Z et al. 2021b Long-term, multidomain analyses to identify the breed and allelic effects in MSTN-edited pigs to overcome lameness and sustainably improve nutritional meat production. *Science China Life Sciences* 1–14.

39 Gim GM, Kwon DH et al. 2021 Production of MSTN-mutated cattle without exogenous gene integration using CRISPR-Cas9. *Biotechnology Journal* 2100198.

40 Kim GD, Lee JH et al. 2020 Generation of myostatin-knockout chickens mediated by D10A-Cas9 nickase. *The FASEB Journal* 34 (4): 5688–5696.

41 Zhang Y, Wang Y, Yulin B 2019a CRISPR/Cas9-mediated sheep MSTN gene knockout and promote sMSCs differentiation. *Journal of Cellular Biochemistry* 120(2): 1794–1806.

42 Zhang J, Liu J et al. 2019b Comparison of gene editing efficiencies of CRISPR/Cas9 and TALEN for generation of MSTN knock-out cashmere goats. *Theriogenology* 132: 1–11.

43 Lee J, Kim DH, Lee K 2020 Muscle hyperplasia in Japanese quail by single amino acid deletion in MSTN propeptide. *International Journal of Molecular Sciences* 21 (4): 1504.

- 44 Lv Q, Yuan L et al. 2016 Efficient generation of myostatin gene mutated rabbit by CRISPR/Cas9. *Scientific Reports* 6 (1): 1–8.
- 45 Kang Q, Hu Y et al. 2014 Improving pig genetic resistance and muscle production through molecular biology. In: *Proceedings of the 10th World Congress of Genetics Applied to Livestock Production* (pp. 17–22).
- 46 Wang K, Ouyang H et al. 2015 Efficient generation of myostatin mutations in pigs using the CRISPR/Cas9 system. *Scientific Reports* 5 (1): 16623.
- 47 Zou Y, Li Z et al. 2018 An FBXO40 knockout generated by CRISPR/Cas9 causes muscle hypertrophy in pigs without detectable pathological effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 498 (4): 940–945.
- 48 Carlson DF, Lancto CA et al. 2016 Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology* 34 (5): 479–481.
- 49 Schuster F, Aldag F et al. 2020 CRISPR/Cas12a mediated knock-in of the Polled Celtic variant to produce a polled genotype in dairy cattle. *Scientific Reports* 10: 13570.
- 50 Siehe 30
- 51 Lang A, Spök A, Gruber M 2019 *Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung*. TA-SWISS 70/2019. <https://vdf.ch/genome-editing-interdisziplinäre-technikfolgenabschätzung.html>
- 52 Kurtz S, Lucas-Hahn A et al. 2021 Knock-out of the HMG domain of the porcine SRY gene causes sex reversal in gene-edited pigs. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118 (2): e2008743118
- 53 Sonstegard TS, Fahrenkrug SC, Carlson D 2017 Precision animal breeding to make genetically castrated animals for improved animal welfare and alternative breeding applications. *Journal of Animal Science* 95: 149.
- 54 Kress K, Millet S et al. 2019 Sustainability of pork production with immunocastration in Europe. *Sustainability* 11 (12): 3335.
- 55 Temple D, Manteca X 2020 Animal welfare in extensive production systems is still an area of concern. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 154.
- 56 Benning R, Brümmer M et al. 2021 *Fleischatlas 2021*. Heinrich-Böll-Stiftung, Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland und Le Monde Diplomatie. www.boell.de/sites/default/files/2021-01/Fleischatlas2021_0.pdf
- 57 Benton TG, Bieg C et al. 2021 Food system impacts on biodiversity loss. Three levers for food system transformation in support of nature. Chatham House, London. www.chathamhouse.org/sites/default/files/2021-02/2021-02-03-food-system-biodiversity-loss-benton-et-al_0.pdf
- 58 Cotter J, Perls D 2019 Genetically engineered animals: from lab to factory farm. *Friends of the Earth U.S.* https://1bps6437gg8c169i0y1drtgzwpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/09/FOE_GManimalsReport_Final-Print-1.pdf
- 59 Bundesrat 2021 Botschaft zur Änderung des Gentechnikgesetzes (Verlängerung des Moratoriums zum Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen). www.fedlex.admin.ch/eli/fga/2021/1655/de
- 60 Errass C 2016 Genetic technology and food safety: Country Report – Switzerland. In: R. Norer (ed.), *Genetic Technology and Food Safety, lus Comparatum – Global Studies in Comparative Law* 14. Springer, Cham.
- 61 BLW 2018 Strategie Tierzucht 2030. Bundesamt für Landwirtschaft, Bern. www.news.admin.ch/newsd/message/attachments/52496.pdf
- 62 Stöhr P 2020 Klon-Nachwuchs unerwünscht. *Tierwelt*. www.tierwelt.ch/news/nutztiere/klon-nachwuchs-unerwuenscht
- 63 Agriquali 2021 Qualitätsmanagement-Schweizer Fleisch. www.qm-schweizerfleisch.ch/images/dokumente/de/QM-Richtlinie_2021-05_dt.pdf
- 64 EU-Parlament 2015 Klonen von Tieren, die für landwirtschaftliche Zwecke gehalten und reproduziert werden. www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-8-2015-0285_DE.html
- 65 Rojek B 2021 Animal cloning. Legislative Train Schedule. European Parliament. www.europarl.europa.eu/legislative-train/theme-a-european-green-deal/file-cloning-of-animals
- 66 COGEM 2018 CRISPR & animals: Implications of genome editing for policy and society. Policy Reports CGM/180501-01. Commissie Genetische Modificatie, Bilthoven. https://cogem.net/app/uploads/2019/07/CGM180501-01-CRISPR-Animals-Implications-Genome-Editing-2018_HR1.pdf
- 67 Van der Berg JP, Kleter GA et al. 2020 Developments in genetic modification of cattle and implications for regulation, safety and traceability. *Frontiers of Agricultural Science and Engineering* 7 (2): 136–147.
- 68 Park KE, Kaucher AV et al. 2017 Generation of germline ablated male pigs by CRISPR/Cas9 editing of the NANOS2 gene. *Scientific Reports* 7: 40176.
- 69 Ciccarelli M, Giassetti MI et al. 2020 Donor-derived spermatogenesis following stem cell transplantation in sterile NANOS2 knockout males. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (39): 24195–24204.
- 70 McLean ZL, Appleby SJ et al. 2021 Testes of DAZL null neonatal sheep lack prospermatogonia but maintain normal somatic cell morphology and marker expression. *Molecular Reproduction and Development* 88 (1): 3–14.
- 71 Ballantyne M, Woodcock M et al. 2021 Direct allele introgression into pure chicken breeds using Sire Dam Surrogate (SDS) mating. *Nature Communications* 12 (1): 1–10.

In der digitalen Version sind die Angaben im Quellenverzeichnis mit den entsprechenden URLs verknüpft: www.gentechfrei.ch/tierstudie

Was bedeutet es, wenn genomeditierte Fische aus den Aquakulturen in freie Gewässer kommen?

Speisefische

Kein anderer Lebensmittelsektor wächst so stark wie die industrielle Produktion von Speisefischen – um mehr als 5 Prozent ist die Produktion seit 2001 jährlich im Schnitt angestiegen, und längst übertrifft laut FAO der menschliche Konsum von Farmfischen denjenigen von Wildfisch.¹ Noch ist die Mehrheit der über 200 Arten, die derzeit in Aquakulturen gehalten werden, wenig domestiziert². Doch bei einigen, kommerziell besonders wichtigen Fischarten hat die Züchtung Einzug gehalten. Seit Mitte der 1990er-Jahre kommen dabei auch gentechnische Verfahren zum Einsatz.

Damals gelang es bei Karpfen und Regenforellen erstmals, artfremde Gene in das Erbgut von Speisefischen einzuschleusen.^{3,4} Heute ist dieser Eingriff bei mehr als 30 Arten möglich. Zu den Eigenschaften, die Forschende mit dem Transfer artfremder Gene erreichen wollten, gehören etwa Sterilität, Kältetoleranz und Krankheitsresistenz.^{5,6} Das am häufigsten verfolgte Ziel war jedoch, das Wachstum der Fische zu beschleunigen. Ob bei Lachsen, Hechten, Karpfen, Welsen, Tilapien oder Forellen – bei ihnen allen versuchten Forschende mit der Übertragung zusätzlicher, meist artfremder Wachstumshormongene Varianten zu erzeugen, die ihr Schlachtgewicht schneller erreichen als üblich. Dabei führten die zusätzlichen Hormongene wiederholt dazu, dass Tiere mit Anomalien zur Welt kamen und etwa veränderte Schädelformen hatten oder kaum fruchtbar waren.⁷ Nur aus einem der Vorhaben resultierte bisher ein kommerzielles Produkt: der AquAdvantage-Lachs der US-Firma Aquabounty. Der schnell wachsende GV-Fisch ist 2015 – zwanzig Jahre nach Einreichung des Zulassungsantrags – in den USA und danach auch in Kanada und Brasilien für den Verzehr bewilligt worden.^{8,9,10} Aquabounty strebt weitere Zulassungen in China, Israel und Argentinien an.

Der AquAdvantage-Lachs ist bisher weltweit der einzige kommerzialisierte GV-Speisefisch, der mit herkömmlicher Gentechnik hergestellt worden ist (Tabelle 1). Auch wenn in China noch ein schnell wachsender GV-Karpfen vor der Zulassung stehen soll¹¹, ist die Bilanz des bisherigen Einsatzes der Gentechnik damit mager. Mit der Genomeditierung könnte sich das nun aber ändern, haben doch bereits zwei editierte GV-Speisefische grünes Licht von Zulassungsbehörden erhalten (Tabelle 1). In Argentinien hat die zuständige Stelle Ende 2018 entschieden, einen genomeditierten Nil-Tilapia von Aquabounty nicht als GVO zu regulieren, und damit den Weg für dessen Vermarktung freigegeben.¹² 2021 wiederum ist in Japan eine genomeditierte Rote Meerbrasse des Start-ups Regional Fish als Nicht-GVO eingestuft und somit dereguliert worden.¹³ Bei beiden Fischen haben die Firmen jeweils das MSTN-Gen ausgeschaltet, so dass die Tiere schneller wachsen als üblich.^{14,15}

Dass in Zukunft weitere genomeditierte GV-Speisefische auf den Markt kommen dürften, zeigt ein Blick in die Labore der Fischzuchtfirmen. Dort hat sich die Genomeditierung seit der Entwicklung von CRISPR rasch verbreitet, und weltweit arbeiten mehrere Arbeitsgruppen daran, Fische für Aquakulturen zu editieren.^{16,17,18} So lassen sich für den Zeitraum 2014 bis 2021 mit der Suchmaschine Google Scholar 37 Veröffentlichungen finden, in denen die Herstellung genomeditierter GV-Speisefische mit kommerziell interessanten Eigenschaften beschrieben ist.

48 Prozent dieser Publikationen stammen von Forschenden in China. Mit einem Anteil von 13 Prozent ist die USA das Land mit den zweitmeisten Veröffentlichungen. 16 Prozent stammen aus europäischen Ländern; das entspricht sechs Veröffentlichungen – drei davon sind aus Norwegen und je eine aus Tschechien, Frankreich und dem Vereinigten Königreich.

Seit Mitte der 1990er-Jahre wird bei Speisefischen mit Gentechnik experimentiert. Der Erfolg ist bescheiden.



Die Mehrheit der Genomeditierungsprojekte zielt darauf ab, die Fische so zu verändern, dass ihre Haltung in Aquafarmen produktiver und damit auch profitabler wird. So geht es zum Beispiel bei 38 Prozent der Veröffentlichungen um Vorhaben, die durch Ausschalten des MSTN-Gens das Wachstum der Tiere erhöhen wollen. Neben dem bereits oben erwähnten Nil-Tilapia und der Roten Meerbrasse wird dieses Ziel bei neun weiteren Arten verfolgt (Tabelle 2). Ein oft verfolgtes Ziel ist auch, mittels Genomeditierung das Geschlecht der Fische zu steuern. Da bei vielen Fischarten Weibchen und Männchen unterschiedlich stark wachsen, sind Aquakulturbetriebe daran interessiert, eingeschlechtliche Populationen zu halten. Bei Karpfen etwa sind Weibchen bevorzugt, da ihre Wachstumsrate 10 Prozent höher als jene der Männchen liegt. Mit CRISPR wollen Forschende nun das Erbgut der Karpfen so verändern, dass aus Paarungen der veränderten Tiere nur Weibchen hervorgehen.¹⁹ Projekte zur Erzeugung eingeschlechtlicher Populationen gibt es auch beim Nil-Tilapia²⁰, der Hundszunge²¹, der Olivenflunder²² und beim Gelbkopfwels²³.

Neben der Optimierung des Wachstums versuchen Forschende auch, die Fische besser an die Bedingungen der Massentierhaltung anzupassen. Das könnte zwar in einzelnen Fällen das Leid der Fische etwas mindern, dürfte aber andererseits den Drang zur Produktionssteigerung weiter verstärken. Beim Nordpazifischen Thunfisch etwa soll die Herstellung langsam schwimmender Varianten die Verluste vermindern, die in den engen Gehegen entstehen, weil die schnellen Fische an die Wände prallen²⁴. Statt die Grösse der Gehege aus Tierwohlgründen an das Verhalten der Fische anzupassen, erfolgt die Anpassung gentechnisch am Erbgut der Thunfische.

Das Erbgut von Lachs wiederum soll gleich in mehreren Vorhaben für die Haltung in den engen Netzkäfigen konfiguriert werden. Im Projekt CrispResist zum Beispiel, an dem das Lachszuchtunternehmen Benchmark Genetics beteiligt ist, wollen Forschende die Fische resistent gegen die Seeläus machen (Nofima 2021²⁵). Der Parasit wirkt in den Aquakulturen verheerend, weil er sich in den eng besiedelten Gehegen rasch von Fisch zu Fisch verbreiten kann. Eine weitere Krankheit der Lachse, die in der Massentierhaltung Probleme macht, ist die durch einen Virus verursachte Pankreasnekrose. Der Tierzucht-konzern Hendrix Genetics unterstützt hier ein CRISPR-Projekt, bei dem die Lachse robust gegen das Virus gemacht werden sollen²⁶. Eine weitere Anpassung: Betreiber von Lachsfarmen haben unlängst begonnen, die eigentlich fleischfressenden Tiere mit pflanzlicher Nahrung zu füttern. Als Folge speichern die Fische weniger gesunde Omega-3-Fettsäuren, was die für Menschen gesundheitsfördernde Wirkung von Lachsspeisen mindert. Als Lösung sollen nun CRISPR-Lachse entstehen, die trotz pflanzlicher Nahrung viel gesunde Omega-3-Fettsäuren bilden.^{27, 28, 29} Um zu verhindern, dass Zuchtlachse, die aus Offshore-Aquafarmen entweichen, sich mit Wildlachsen paaren, arbeiten Forschende schliesslich auch daran, die Zuchtlachse mit CRISPR steril zu machen.^{30, 31} Eine Firma, die sich daran beteiligt, ist Aquagen.³² Für sie dürften die sterilen Lachse nicht allein deshalb von Interesse sein, weil sie unerwünschte Paarungen mit Wildlachsen verhindern. Denn sterile Fische bieten noch zwei weitere und ökonomisch interessante Vorteile³³: Erstens schützen sie das geistige Eigentum der Zuchtfirmen. Zweitens haben sie keine vorzeitige Reife, die oft mit vermindertem Wachstum, geringerer Fleischqualität und höherer Krankheitsanfälligkeit verbunden ist.

In den kommenden Jahren dürfte CRISPR zur Vermarktung einer ganzen Reihe von GV-Speisefischen führen. Vor allem in Ländern, die wie Japan und

Mit Genomeditierung wird mehrheitlich versucht, das Wachstum der Fische zu beschleunigen oder zu erhöhen.

Der Lachs soll mit Gentechnik für die Haltung in engen Netzkäfigen konfiguriert werden.

Tabelle 1: Zugelassene oder deregulierte GV-Speisefische

Fisch	Firma	Eigenschaft	Zulassung/Deregulierung
Herkömmliche Gentechnik			
Atlantischer Lachs	Aquabounty	Aquabounty	Aquabounty
Genomeditierung			
Nil-Tilapia	Aquabounty	Erhöhtes Wachstum	Argentinien
Rote Meerbrasse	Regional Fish Institute	Erhöhtes Wachstum	Japan

Tabelle 2: Mittels Genomeditierung in Speisefischarten erzeugte Eigenschaften

Eigenschaft	Fischart
Erhöhtes Wachstum	Gelbkopfwels, Getüpfelter Gabelwels, Giebel, Karpfen, Nil-Tilapia, Olivenflunder, Ostasiatischer Schlammpeitzger, Regenbogenforelle, Riesenscheibenbrasse, Rote Meerbrasse, Tiger-Fugu
Geschlechtskontrolle	Gelbkopfwels, Hundszunge, Karpfen, Nil-Tilapia, Olivenflunder, Regenbogenforelle
Krankheitsresistenz	Getüpfelter Gabelwels, Graskarpfen, Lachs, Olivenflunder, Rohu
Veränderte Hautfarbe	Lachs, Karpfen, Nil-Tilapia
Sterilität	Getüpfelter Gabelwels, Lachs, Nil-Tilapia
Schwimmverhalten	Nordpazifischer Thun
Mehr Omega-3-Fettsäuren	Lachs

Argentinien GV-Tiere ohne artfremde Gene lasch regulieren und die Sicherheitsprüfungen der Produkte weitgehend den Herstellern überlassen, sind Kommerzialisierungen zu erwarten. Aus Sicht des Umwelt- und Konsumentenschutzes ist die Deregulierung genomeditierter Speisefische kritisch zu bewerten. Da sich mit CRISPR tiefgreifend in das Erbgut von Fischen eingreifen lässt und das Werkzeug zudem nicht fehlerfrei funktioniert und Off-Target-Effekte verursachen kann³⁴, ist eine unabhängige, staatliche Prüfung der Fischprodukte angezeigt. Sie gewährleistet den Schutz der Gesundheit der Konsumentenschaft und sorgt dafür, dass die Gefahren ausreichend abgeklärt werden, die bestehen können, wenn GV-Fische aus den Aquafarmen in die freie Wildbahn entkommen. Dass dies eine durchaus realistische Bedrohung für Ökosysteme darstellt, zeigt das Beispiel transgener Leuchtfische, die aus brasilianischen Fischfarmen ausgebüxt sind und sich nun in den Fließgewässern des Atlantischen Waldes verbreiten.³⁵ Mit der wachsenden Zahl der gentechnischen Veränderungen könnte dieses Szenario bei einer laschen Regulierung bald auch für Speisefische Realität werden.

Schweiz

Da genomeditierte Speisefische in der Schweiz rechtlich als GVO gelten und das Gentechnikgesetz die gentechnische Veränderung von Wirbeltieren nur für Zwecke der Forschung und Medizin erlaubt (siehe Kapitel «Landwirtschaftliche Nutztiere»), sind Einfuhr, Herstellung und Haltung solcher Fische für Lebensmittelzwecke verboten.

Sollte die Genomeditierung – so wie dies derzeit Industrie- und Wissenschaftskreise fordern – aus dem Geltungsbereich des GTG herausgenommen werden, hätte dies zur Folge, dass genomeditierte Speisefische auch in der Schweiz in die Regale kommen dürften – unter Umständen ohne Kennzeichnung und vorherige staatliche Sicherheitsprüfung.

Auch wenn das geltende Verbot bestehen bleibt, ist nicht auszuschliessen, dass in Zukunft genomeditierte Speisefische auch in die Schweiz gelangen, ist doch die Abhängigkeit vom Ausland bei Fisch naturgegeben hoch. Von den rund 60 000 Tonnen Fisch, die jährlich auf Schweizer Tellern landen, stammen 95 Prozent aus dem Ausland.³⁶ Sollten dort vermehrt GV-Speisefische auf den Markt kommen, werden hierzulande neu auch bei Fisch GVO-Kontrollen notwendig.

Unlängst ist auch in der Schweiz ein kleiner, aber wachsender Aquakultursektor entstanden. Rund 20 Fischarten werden dabei in den Fischfarmen für Nahrungsmittelzwecke produziert.³⁷ Darunter sind mit Lachs, Karpfen, Nil-Tilapia und Regenbogenforelle auch Arten, bei denen im Ausland genomeditierte Varianten entstehen. Da ein grosser Teil der Betriebe Eier und Satzfisher aus dem Ausland bezieht, könnten in Zukunft auch hier GVO-Kontrollen notwendig werden.

Die Industrie strebt eine schwache Regulierung der Gentechnik an, um die Kommerzialisierung schnellstmöglich voranzutreiben.

1 FAO 2020 The state of world fisheries and aquaculture – sustainability in action. <http://www.fao.org/state-of-fisheries-aquaculture>

2 Hallerman E, Hilsdorf AWS, Bartley DM, Mair GC 2021 Towards increasing production of genetically improved farmed types in aquaculture. *Reviews in Aquaculture* 13 (4): 2112–2116.

3 Maclean N, Talwar S 1984 Injection of cloned genes into rainbow trout eggs. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 82 (5): 187–200.

4 Maclean N, Penman D, Zhu Z 1987 Introduction of novel genes into fish. *Bio/Technology* 5 (3): 257–261.

5 Tonelli FM, Lacerda SM, Tonelli FC et al. 2017 Progress and biotechnological prospects in fish transgenesis. *Biotechnology Advances* 35 (6): 832–844.

6 Dunham RA, Su B 2020 Genetically engineered fish: Potential impacts on aquaculture, biodiversity, and the environment. In: Chaurasia A, Hawksworth DL, Pessoa de Miranda M, eds., *GMOs: implications for biodiversity conservation and ecological processes*. Springer International Publishing, Cham, pp. 241–275.

7 Cebeci A, Aydin Goddard A 2020 Bigger, stronger, better: Fish transgenesis applications and methods. *Biotech Studies* 29 (2): 85–97.

8 Ledford H 2015 Transgenic salmon leaps to the dinner table. *Nature* 527 (7579): 417–419.

9 Waltz E 2017 First genetically engineered salmon sold in Canada. *Nature News* 548 (7666): 148.

10 Miller HI, Hefferon KL 2021 Regulators kept a fish treading water for years. *Regulation* 44: 2.

11 Wang Y, Hamid N, Jia PP, Pei DS 2021a A comprehensive review on genetically modified fish: key techniques, applications and future prospects. *Reviews in Aquaculture* 13 (3): 1635–1660.

12 Ledford H 2019 Gene-edited animal creators look beyond US market. *Nature* 566 (7745): 433–435.

13 ISAAA 2021 Japan begins sale of genome-edited “madai” red sea bream. www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=19061

14 Kishimoto K, Washio Y et al. 2018 Production of a breed of red sea bream *Pagrus major* with an increase of skeletal muscle mass and reduced body length by genome editing with CRISPR/Cas9. *Aquaculture* 495: 415–427.

15 Intrexon 2019 Tilapia with enhanced growth characteristics. Patent WO2019195679A1. <https://patents.google.com/patent/WO2019195679A1/en>

16 Gratacap RL, Wargelius A, Edvardsen RB, Houston RD 2019 Potential of genome editing to improve aquaculture breeding and production. *Trends in Genetics* 35 (9): 672–684.

17 Blix TB, Dalmo RA, Wargelius A, Myhr AI 2021 Genome editing on finfish: Current status and implications for sustainability. *Reviews in Aquaculture* 13: 2344–2363.

18 Yang Z, Yu Y, Tay YX, Yue GH 2021 Genome editing and its applications in genetic improvement in aquaculture. *Reviews in Aquaculture*.

19 Zhai G, Shu T et al. 2021 Successful production of an all-female common carp (*Cyprinus carpio* L.) population using *cyp17a1*-deficient neomale carp. *Engineering*, in press.

20 Zhang X, Li M et al. 2017 Mutation of *foxl2* or *cyp19a1a* results in female to male sex reversal in XX Nile tilapia. *Endocrinology* 158 (8): 2634–2647.

21 Cui Z, Liu Y et al. 2017 Genome editing reveals *dmrt1* as an essential male sex-determining gene in Chinese tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*). *Scientific Reports* 7 (1): 42213.

22 Wang L, Tan X et al. 2021b Targeted mutagenesis in the olive flounder (*Paralichthys olivaceus*) using the CRISPR/Cas9 system with electroporation. *Biologia* 76 (4): 1297–1304.

23 Dan C, Lin Q et al. 2018 A novel PDZ domain-containing gene is essential for male sex differentiation and maintenance in yellow catfish (*Pelteobagrus fulvidraco*). *Science Bulletin* 63 (21): 1420–1430.

24 Higuchi K, Kazeto Y et al. 2019 Targeted mutagenesis of the ryanodine receptor by Platinum TALENs causes slow swimming behaviour in Pacific bluefin tuna (*Thunnus orientalis*). *Scientific Reports* 9 (1): 13871.

25 Nofima 2021 CrispResist; Harnessing cross-species variation in sea lice resistance. <https://nofima.com/projects/crispresist/>

26 Pavelin J, Jin YH et al. 2021 The *nedd-8* activating enzyme gene underlies genetic resistance to infectious pancreatic necrosis virus in Atlantic salmon. *Genomics* 113 (6): 3842–3850.

27 Datsomor AK, Zic N et al. 2019a CRISPR/Cas9-mediated ablation of *elovl2* in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) inhibits elongation of polyunsaturated fatty acids and induces *Srebp-1* and target genes. *Scientific Reports* 9 (1): 7533.

28 Datsomor AK, Olsen RE et al. 2019b CRISPR/Cas9-mediated editing of $\Delta 5$ and $\Delta 6$ desaturases impairs $\Delta 8$ -desaturation and docosahexaenoic acid synthesis in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Scientific Reports* 9 (1): 16888.

29 Jin Y, Datsomor AK et al. 2020 Targeted mutagenesis of $\Delta 5$ and $\Delta 6$ fatty acyl desatura-

ses induce dysregulation of lipid metabolism in Atlantic salmon (*Salmo salar*). *BMC Genomics* 21 (1): 1–14.

30 Wargelius A, Leininger S et al. 2016 *Dnd* knockout ablates germ cells and demonstrates germ cell independent sex differentiation in Atlantic salmon. *Scientific Reports* 6 (1): 21284.

31 Güralp H, Skafnesmo KO et al. 2020 Rescue of germ cells in *dnd* crispant embryos opens the possibility to produce inherited sterility in Atlantic salmon. *Scientific Reports* 10 (1): 18042.

32 Dankel DJ 2018 «Doing CRISPR»: The novel case of Atlantic salmon, science and industry. *Politics and the Life Sciences* 37 (2): 220–235.

33 Siehe 16

34 Okoli AS, Blix T et al. 2021 Sustainable use of CRISPR/Cas in fish aquaculture: the bio-safety perspective. *Transgenic Research*, in press.

35 Moutinho S. 2022 Transgenic glowing fish invades brasilian streams. *Science* 375 (6582): 704–705.

36 BFS 2021 Produktion und Verbrauch von Fisch. Bundesamt für Statistik. www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/land-forstwirtschaft/jagd-fischerei-fischzucht/fischerei.assetdetail.16424888.html

37 Janssens T, Regazzoni L, Tschudi F 2020 Aufbau einer Koordinationsstelle für die Schweizer Aquakultur. Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen, Bern. www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/tiere/nutztierhaltung/bericht-aufbau-koordinationsstelle-aquakultur.pdf.

In der digitalen Version sind die Angaben im Quellenverzeichnis mit den entsprechenden URLs verknüpft: www.gentechfrei.ch/tierstudie

Heimtiere und Sporttiere



In den USA und in Taiwan sind seit mehr als 15 Jahren gentechnisch veränderte Zierfische, die dank eines artfremden Gens ein fluoreszierendes Licht abgeben, frei erhältlich. Sie sind noch vor dem Aufkommen der Genomeditierung entwickelt worden, lizenziert unter dem Markennamen GloFish® und mit einem Patent vor Nachahmung geschützt. Heute gibt es 12 Linien – Arten und Farbkombinationen – von GloFish, darunter Salmmler, Zebrafische und Barben, in Farben wie Elektrogrün, Mondscheinrosa und Himmelblau. In Europa sind transgene Fische für den Verkauf nicht zugelassen, in den USA dürfen sie hingegen uneingeschränkt vermarktet werden, nachdem sie die Behörden als unbedenklich eingestuft hatten. Die Leuchtfische blieben bislang die einzigen gentechnisch veränderten Heimtiere auf dem Markt.

Doch dies soll sich nun ändern. Mit dem Aufkommen der Technik der Genomeditierung erhoffen sich Forschende auf der ganzen Welt neue Anwendungsmöglichkeiten, auch in der Heimtierzucht. Bislang wird dabei aber meist erst Grundlagenforschung betrieben. Zebrafischen kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da sie in der Wissenschaft als Modelltiere¹ unter den Wirbeltieren gelten.

Die Beziehung des Menschen zu seinen Haustieren prägt auch die möglichen zukünftigen Anwendungsgebiete der Genomeditierung. Erkrankt ein geliebtes Heimtier, sind Therapien für eine Heilung gefragt. Daher wird neben dem Eingriff in die Keimbahn auch an Gentherapien für Heimtiere geforscht. Das Spektrum der Krankheiten ähnelt dabei den Anwendungen in der Humanmedizin. Besonders Hunde leiden oft an Krebs oder an altersspezifischen Krankheiten. Für die veterinärmedizinische Forschung rücken daher entsprechende Vorhaben in den Fokus. Einige Firmen, die vorab mit Humanmedizin beschäftigt waren, haben entsprechende Tochtergesellschaften gegründet und sind daran, Gentherapien für Heimtiere zu adaptieren, wie ein Bericht der Eidgenössischen Kommission für Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH von 2021 aufzeigt.² Die 2017 gegründete Firma Panion Animal Health schreibt dazu, man sei zuversichtlich, dass für Menschen entwickelte Ansätze auch bei Hunden wirksam sein werden und man werde versuchen, dies in Versuchen mit an Epilepsie erkrankten Hunden zu bestätigen.³ Anwendungen von Gentherapien bei Heimtieren konzentrieren sich auf die Behandlung von Diabetes, von Tumoren oder von Augenleiden. Eine breite Debatte zu Gentherapie in der Veterinärmedizin finde ausserhalb akademischer Kontexte bislang jedoch kaum statt, heisst es im Bericht der EKAH.

Äusserst belastend kann der Tod eines Haustieres sein. Daher überrascht es nicht, dass unter Umständen jedes Mittel recht ist, um die Lebensdauer eines geliebten Haustieres zu verlängern. Das Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering gab im Februar 2020 bekannt, dass sie zusammen mit dem Startup Rejuvenate Bio eine Exklusivlizenz für die Vermarktung einer zusammen mit der Harvard Medical School (HMS) entwickelten Gentherapietechnologie erhalten habe, mit der verschiedene altersbedingte Krankheiten bei Hunden verhindert und behandelt werden können, um deren allgemeine Lebenserwartung zu erhöhen.⁴ Die Ankündigung folgte auf die Veröffentlichung einer von Harvard-Forschenden geleiteten Studie, in der die Wirksamkeit der Technologie bei der Bekämpfung von Fettleibigkeit, Typ-II-Diabetes, Herz- und Nierenversagen bei Mäusen detailliert beschrieben worden war.

Rejuvenate Bio will die bei Mäusen erfolgreiche Gentherapie auf Hunde übertragen. Zusammen mit dem American Cavalier King Charles Spaniel Club wird nun in einer Pilotstudie die Wirksamkeit dieser Technologie bei der

Mit dem Aufkommen der Genomeditierung erhoffen sich Forschende auf der ganzen Welt neue Anwendungsmöglichkeiten in der Heimtierzucht.

Gentherapien gegen altersbedingte Krankheiten werden bei Hunden bereits erprobt.

Bekämpfung der Mitralklappenerkrankung getestet, die bei Cavalier-King-Charles-Spaniels häufig im Alter von acht Jahren auftritt und zu Herzversagen führt. Das Unternehmen hofft, nach erfolgreichem Pilotversuch, seine Behandlung auf alle Hunderassen ausweiten zu können, da allein in den USA mehr als 7 Millionen Hunde an einer Mitralklappenerkrankung leiden. In einem weiteren Schritt sollen weitere mit dem Altern verbundene Krankheiten angegangen werden, damit Hunde ihr Leben lang so glücklich und gesund wie möglich sein können, schreibt Rejuvenate Bio.

Eigenschaften mit Genomediting verändern

In der Zucht ist das Feld der Forschungsprojekte, bei denen Genomediting zur Anwendung kommt, vergleichbar mit denen im Bereich der Nutztierforschung: Neben Eigenschaften und Aussehen stehen aber auch Verhaltensweisen im Fokus. Eine zentrale Bedeutung kommt dabei dem Verwendungszweck der Tiere zu. Bei Tieren, die für Sport oder Freizeit genutzt werden, ist die Beeinflussung der Leistungseigenschaften der wichtigste Treiber. Um die Ausdauer zu verbessern, haben Wissenschaftler in China mittels Genomeditierung supermuskulöse Hunde herangezogen. Sie schufen Beagle-Hunde mit doppelter Muskelmasse, bei denen mit Hilfe von CRISPR/Cas9 das Myostatin-Gen ausgeschaltet wurde.⁵ Das Bild dieser Hunde ging um die Welt. Myostatin ist für die Regulierung der Muskelmasse verantwortlich. Hunde bilden bei einem Knockout des Myostatingens bis zu 50 Prozent mehr Muskelmasse. Besonders bei Polizei- und Militäreinsätzen könnten solche supermuskulösen Hunde Vorteile bringen. Die Probleme, die sich dabei stellen, unterscheiden sich nicht von denjenigen bei Nutztieren (siehe Kapitel Nutztiere).

Auch bei Pferden wird versucht, das Myostatin-Gen auszuschalten, um die Muskelmasse der Pferde zu erhöhen und so das Leistungspotenzial zu steigern – höhere Ausdauer und Schnelligkeit verbessern die Leistungen im Sport. Mehr Muskelmasse soll zu einer grösseren Ausdauer führen. Die argentinische Firma Kheiron ist seit Jahren spezialisiert auf das Klonen von Sportpferden. 2016 ritt der argentinische Polospieler Adolfo Cambiaso bei einem Turniereinsatz 6 identische geklonte Pferde, Nachkommen eines seiner Spitzenpferde⁶. Seit 2016 sind geklonte Pferde an olympischen Spielen zugelassen. Dies nachdem die Federation Equestre Internationale (FEI), der internationale Dachverband des Pferdesports, ein früheres Verbot von Klonpferden im Wettbewerb 2012 aufhob. Nun soll die Kombination von Geneditierung und Klonierungstechnologie das Leistungspotenzial von Sportpferden erhöhen: Mehr Muskelwachstum, verbesserte Ausdauer und Geschwindigkeit. Darüber hinaus soll Genomeditierung genutzt werden, um abnormale DNA-Sequenzen zu reparieren und genetische Krankheiten zu korrigieren, heisst es auf der Homepage des Unternehmens.⁷

Für 2019 war die Geburt des ersten genomeditierten Fohlens angekündigt. Doch dies scheint bisher nicht gelungen zu sein. Die Firma will Genomeditierung auch einsetzen, um für Hochleistungspferde interessante Wildtypgene in ihre Zuchttiere einzuführen. Genomediting mache den Prozess völlig sicher. Ähnlich wie in der Pflanzenzucht wird darauf verwiesen, dass solche editierten Tiere nicht transgen seien und auch durch herkömmliche Zucht hätten gezüchtet werden können. Dieser «präzise genetische Fortschritt» stelle eine Verbesserung gegenüber der genetischen Selektion der Tiere dar, da er eine schnelle und präzise Methode zum Erwerb vorteilhafter Merkmale ermögliche.

Neben Eigenschaften und Aussehen stehen beim Heimtieren auch Verhaltensweisen im Fokus von Forschungsprojekten.

Mit gentechnischen Eingriffen züchtungsbedingte Krankheiten ausmerzen.

Die allergiefreie Katze

Die Hauskatze beschäftigt die Gentechnologen aus humanmedizinischen Gründen. Denn die Katze ist die häufigste Quelle inhalativer Allergene. Mehr als 10% der Bevölkerung ist von Katzenallergie betroffen, die stark mit Asthma assoziiert wird. Auslöser dieser Katzenallergie sind Eiweissverbindungen, die sich im Speichel, im Urin, im Sekret der Talgdrüsen und in der Tränenflüssigkeit von Katzen befinden.

Eine Forschergruppe⁸ versucht daher, mithilfe von CRISPR-Cas9 das Katzenallergen, das Fel-d-1-Gen, aus Katzenzellen zu löschen, um Katzen zu erzeugen, die auch von Personen mit Katzenallergie gehalten werden könnten.

Auch die immer beliebter werdenden Minipigs sollen den Bedürfnissen des Menschen angepasst werden. Die intelligenten und sozialen Tiere werden immer häufiger auch als Haustiere gehalten, doch für ein ausgewachsenes Tier wird eine durchschnittliche Wohnung trotzdem schnell zu klein und die Fütterung teuer. Die Beijing Genomics Institute Group (BGI) in China hat Mikroschweine entwickelt, die nun sowohl als Modell für menschliche Krankheiten als auch als Haustiere vermarktet werden⁹. Die Mikroschweine wiegen nur noch 15 Kilogramm. Mit TALEN, einer Vorgängerin der CRISPR/Cas-Genschere, wurde eine von zwei Kopien des Wachstumshormonrezeptorgens in den fetalen Zellen der Schweine deaktiviert. Dadurch erhalten die Zellen während der Entwicklung nicht das volle Wachstumssignal. Heute wird auch CRISPR/Cas eingesetzt¹⁰.

Verhalten mittels Genomeditierung verändern

Katzen sind sehr beliebte Haustiere. Doch der angeborene Jagdtrieb führt zu Problemen unterschiedlicher Art. Wenn die Hauskatze Mäuse oder Vögel ins Haus bringt, ist dies wenig erfreulich. Zudem kann die grosse Zahl an Hauskatzen zur Bedrohung für gefährdete Vogelarten werden. Seit das Genom der Hauskatze 2014 vollständig entschlüsselt wurde, versuchen Forschende mittels Genomeditierung das Jagdverhalten von Hauskatzen zu manipulieren¹².

Präriewühlmäuse, bei denen mit CRISPR/Cas9-Editierung Oxytocin-Rezeptoren¹³ ausgeschaltet wurden, zeigten eine geringere Vorliebe für soziales Neuland und triebhafte repetitive Verhaltensweisen. Derartige Erkenntnisse aus der vergleichenden Verhaltensneuroendokrinologie sollen zukünftig genutzt werden, um auf die Mensch-Tier-Beziehung einzuwirken. Studien haben beispielsweise gezeigt, dass bestimmte Sequenzvariationen im Gen des Oxytocin-Hormonrezeptors bei Hunden mit einer hohen Bindung an den Besitzer verbunden sind.¹⁴

Behebung von Erbfehlern

Auch Degenerationen, die durch extreme Züchtungsziele verursacht wurden, sollen mit Genomeditierung¹⁵ rückgängig gemacht werden. Die bekanntesten Beispiele für degenerative Leiden als Folge der Zucht auf spezifische Rassenmerkmale sind beispielsweise Stoffwechseldefekte, die bei Dalmatinern¹⁶ zu schmerzhaften Nierensteinen führen oder Hüftprobleme¹⁷, die bei verschiedenen Rassen auftreten.

Kritische Menschen weisen darauf hin, dass Genomeditierung ein gefährlich hohes Potenzial birgt, Designertiere zu hervorbringen. Die chinesische BGI, die grösste Firma für Genanalysen, versucht, mit Hilfe von CRISPR Grösse, Farbe und Muster von Koi-Karpfenfischen zu verändern¹⁸. Gerade in der Heimtierzucht ist die Versuchung gross, die phänotypischen Merkmale einer Rasse

Genomeditierte Katzen für Personen, die an Katzenallergien leiden.

Mit Gentechnik wollen Forschende den Jagdtrieb der Katze ausschalten.

Negative Folgen extremer Zuchtziele sollen mit Gentechnik behoben werden.

ohne den langen Weg über Generationen mit Genomediting zu beschleunigen. Wird einseitig auf ein Rassemerkmal fokussiert, steigert dies aber genauso die Gefahr von Qualzuchten, wie dies aus der konventionellen Zucht bekannt ist, wie zum Beispiel die Verkürzung der Schnauze bei Mops und Pitbull, die zu schwerwiegenden Atemproblemen führt.

Ethische Aspekte

Gentechnikbefürwortende Kreise preisen Genomediting als Werkzeug, um zukünftig das Leben von Heimtieren zu verbessern, ihre Gesundheit zu erhöhen oder ihr Leben zu verlängern. Doch könnten so zunehmend Haustiere mit gewünschten Eigenschaften wie Farbe, geringe Aggression, mehr emotionale Bindung, Krankheitsresistenz, höhere Ausdauer usw. generiert werden, exakt so wie sie den persönlichen Anforderungen der Besitzenden entsprechen. Dies löst ethische Fragen aus, die diskutiert werden müssen. Führt Genomeditierung zu einer verstärkten Instrumentalisierung der Tiere? Welche Auswirkungen hat sie auf die Mensch-Tier-Beziehung?

Mit diesen ethischen Fragestellungen setzt sich eine Publikation¹⁹ der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH ausführlich auseinander.

Akzeptanz von Genomeditierung bei Konsumierenden

Kritisch gilt es auch das Thema der Patentierung zu betrachten. Mit Gentechnik hergestellte Tiere sind patentierbar. Sofern sie einen wirtschaftlichen Nutzen haben, werden solche Patente zukünftig eingereicht werden. Doch zumindest in Europa ist es fraglich, ob oder wie weit die Gesellschaft gentechnisch veränderte Tiere akzeptieren wird. Anders in den USA, wo Medienberichte über Prominente, die sich mit Klonen über den Tod ihres geliebten Hundes hinwegtröstet haben, immer wieder hohe Aufmerksamkeit erlangten. Genomeditierte oder geklonte Heimtiere könnten zukünftig aber auch bei uns zum Thema werden. Dies zeigt die Ankündigung eines Genfer Unternehmens im Mai 2021, das in der Schweiz einen Klondienst anbieten will²⁰. Nach Auskunft des zuständigen Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) besteht zur rechtlichen Situation in der Schweiz noch Klärungsbedarf. Hierzulande habe man bisher keine Kenntnis von entsprechenden Forschungen oder gar durchgeführten Klonungen. Diese wären bewilligungspflichtig. Die Notwendigkeit, globale Richtlinien zum Einsatz von Genomediting-Werkzeugen bei Tieren zu erarbeiten, wird aber auch hier immer dringlicher werden.

Die Genomeditierung könnte zu einer verstärkten Instrumentalisierung der Tiere führen.

- 1 Podobnik M, Frohnhöfer HG et al. 2020 Evolution of the potassium channel gene Kcnj13 underlies colour pattern diversification in Danio fish. *Nature Communications* 11, 6230.
 - 2 Grimm H, Dürnberger CH 2021 Genome Editing und Gentherapie in der Veterinärmedizin. Herausgeber: Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich EKAH und Ariane Willemsen, Bern 2021.
 - 3 Panion, Developing Animal Health 2021 About NPY & AAV Vectors. <http://panion-animal-health.com/about-ntp-and-aav-vectors/>
 - 4 Rejuvenate Bio launches to help dogs live longer, healthier lives. Wyss Institute, February 6, 2020. <https://wyss.harvard.edu/news/rejuvenate-bio-launches-to-help-dogs-live-longer-healthier-lives/>
 - 5 Qingjian Z, Xiaomin W, Yunzhong L et al. 2015 Generation of gene-target dogs using CRISPR/Cas9 system. *Journal of Molecular Cell Biology* 7(6): 580–583.
 - 6 Faster, stronger, better jumpers: Genetically engineered 'super-horses' to be born in 2019. *International Business Times*. www.ibtimes.co.in/faster-stronger-better-jumpers-genetically-engineered-super-horses-be-born-2019-754763
 - 7 Kheiron 2021 http://www.kheiron-bio-tech.com/index_en.html
 - 8 Brackett N, Pomés A, Chapman M 2021 The major cat allergen, Fel d 1, is a viable target for CRISPR gene editing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 147. AB175.
 - 9 Cyranoski D 2015 Gene-edited 'micro-pigs' to be sold as pets at Chinese institute. *Nature* 526: 18.
 - 10 Wang R, Zhang JY, et al. 2019 Efficient generation of GHR knockout Bama minipig fibroblast cells using CRISPR/Cas9-mediated gene editing. *In Vitro Cellular and Developmental Biology – Animal* 55 (10): 784–792.
 - 11 Montague MJ, Li G et al. 2014 Cat genome and domestication signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (48): 17230–17235.
 - 12 Bodkin H 2016 Gene editing could allow for hunting instinct to be removed from cats. <https://geneticliteracyproject.org/2016/06/15/gene-editing-allow-hunting-instinct-removed-cats/>
 - 13 Horie K, Inoue K et al. 2019 Oxytocin receptor knockout prairie voles generated by CRISPR/Cas9 editing show reduced preference for social novelty and exaggerated repetitive behaviors. *Hormones and Behavior* 111: 60–69.
 - 14 Oxytocin: Chemistry between people and dogs is real. www.thewildest.com/dog-lifestyle/oxytocin-chemistry-between-people-and-dogs-real
 - 15 Greenberg A 2016 Biohacking is a bitch 2016. <https://medium.com/neodotlife/david-is-hee-crispr-dogs-dalmatians-d24a48d5d874>
 - 16 Hyperurikosurie (HUU) beim Dalmatiner. <https://dalmatian.ch/hyper>
 - 17 Ramirez V 2016 Would you want a dog that was genetically engineered to be healthier? SingularityHub. <https://singularityhub.com/2017/02/26/would-you-want-a-dog-that-was-genetically-engineered-to-be-healthier/>
 - 18 Reardon S 2016. Was können wir von CRISPR erwarten? *Spektrum*. www.spektrum.de/news/was-koennen-wir-von-crispr-erwarten/1408668
 - 19 Siehe 2.
 - 20 Weinmann B 2021 Tabubruch bei Tierli für 50 000 Franken: Genfer Firma will Hunde und Katzen klonen lassen. *Luzerner Zeitung*. www.luzernerzeitung.ch/wirtschaft/tabubruch-fuer-50000-franken-genfer-firma-will-schweizer-hunde-und-katzen-klonen-lassen-id.2141718
- In der digitalen Version sind die Angaben im Quellenverzeichnis mit den entsprechenden URLs verknüpft: www.gentechfrei.ch/tierstudie

Naturschutz



Mit der Genschere CRISPR/Cas hält die Genomeditierung auch Einzug in Naturschutzprojekte. Die Anwendungsideen sind vielfältig, die Entwicklungen jedoch alarmierend. Ausgerechnet in diesem sensiblen Bereich, in dem der Mensch bereits so viel Schaden angerichtet hat, plant man nun Eingriffe mit einer riskanten Technologie, deren Auswirkungen schwer abschätzbar sind – weder auf die Zielarten selbst noch auf das ganze Ökosystem.

Gene Drives: Eine unkontrollierbare gentechnische Kettenreaktion

Gene Drives sind die extremste und gefährlichste Anwendung der neuen gentechnischen Verfahren und daher wohl deren gefährlichste Anwendung. Es handelt sich dabei um eine Art gentechnische Kettenreaktion, die es möglich macht, künstlich veränderte Gene in einer ganzen Population zu verbreiten: Viel schneller, als dies mit natürlicher Vererbung möglich wäre. Dazu genügt theoretisch ein einzelner manipulierter Organismus, der ein genetisches Element – sein egoistisches Gen – überträgt. Dieses Gen kopiert sich bei jeder Fortpflanzung selbst und verdrängt so die konkurrierenden Genvarianten aus dem Erbgut.^{1,2}

Die Idee, schädliche Organismen mit einem ins Erbgut eingebauten, selbsttreibenden Mechanismus zu dezimieren, stammt aus den 60er-Jahren.³ Eine Umsetzung wurde erst mit der Entwicklung des CRISPR/Cas-Verfahrens möglich.⁴ Um einen Gene Drive zu erstellen, müssen zwei Elemente ins Erbgut eingebaut werden. Erstens ein DNA-Abschnitt, der die genetische Information für die neue Eigenschaft enthält. Zweitens die Bauanleitung für die Genschere. So kann das CRISPR/Cas-Konstrukt bei jeder Fortpflanzung die DNA nach den vorgegebenen Sequenzen absuchen und dort die gentechnische Manipulation wiederholen. Als Resultat können die veränderten Sequenzen – zumindest theoretisch – erzwungenermaßen zu 100% an alle Nachkommen weitervererbt werden.⁵ Dies ermöglicht die rasche Ausbreitung der neuen Eigenschaften in der ganzen Population. Innerhalb kurzer Zeit wird damit die Zukunft einer gesamten Art umgestaltet, selbst dann, wenn die eingefügte Veränderung für das Individuum unvorteilhaft ist. (Grafik 1, 2)

Doch die Freisetzung von Gene-Drive-Organismen in die Natur ist mit vielen unvorhersehbaren Risiken verbunden. Unklar ist zudem, ob diese Technologie tatsächlich zur Lösung des Problems beiträgt oder noch schwerwiegendere Folgen für die bereits leidende Biodiversität nach sich zieht. Alternative, billigere und sicherere Ansätze sollten deshalb bevorzugt werden.⁶

Bedrohte Arten auf Inseln vor dem Aussterben retten

Immer häufiger werden Tierarten aus ihrem Verbreitungsgebiet verschleppt und in neue Gebiete gebracht. Können sich solche gebietsfremden Organismen am neuen Ort etablieren, stellen sie oft ein Problem für den Naturschutz dar. Indem sie mit den heimischen Arten in Konkurrenz treten oder sie parasitieren, sind sie fähig, diese vollständig zu verdrängen und ganze Ökosysteme umzukippen.⁷ Biotechnologen und Biotechnologinnen preisen Gene Drives als Wunderwaffe im Kampf gegen derartigen Artenschwund: Die Technologie soll bedrohte einheimische Arten vor der Verdrängung durch eingeschleppte invasive Arten schützen. Nicht ohne Hintergedanken: Naturschutz ist ein breit abgestütztes Anliegen. Der umstrittenen Gentechnologie soll so mehr Akzeptanz verschafft werden.

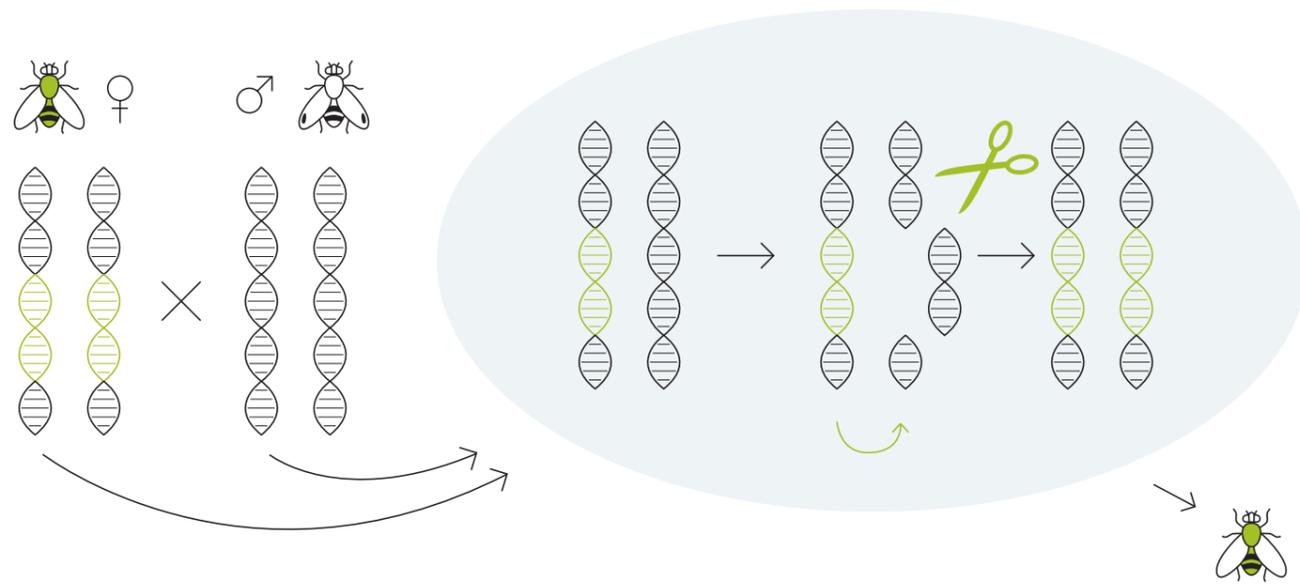
Besonders betroffen von invasiven Arten sind Inselstaaten wie Neuseeland. Dort werden bereits heute eine Reihe von Massnahmen erprobt, um die von

Einmal in die Natur freigesetzt, sind Gene-Drive-Organismen nicht mehr rückholbar. Die Risiken einer solchen Freisetzung sind unabschätzbar.

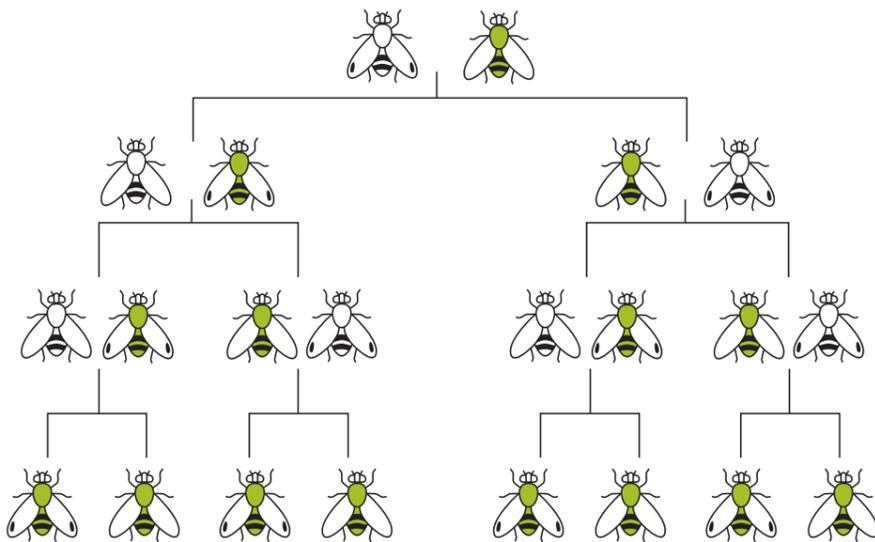
Anwendungen von Gene Drives im Naturschutz sollen der umstrittenen Technologie mehr Akzeptanz verschaffen.

Grafik 1: So funktionieren Gene Drives – CRISPR/Cas macht es möglich

Gene Drives werden erzwungenermaßen an alle Nachkommen weitervererbt. Üblicherweise würde bei den Nachkommen dieser Fruchtfliegen die gentechnische Veränderung (in Grün) nur auf dem von der Mutter weitergegebenen Chromosom sitzen. Der eingebaute Kopiermechanismus (der zusammen mit der gentechnischen Veränderung weitervererbt wird) sorgt aber dafür, dass diese Genvariante auch in das vom Vater stammende Chromosom einkopiert wird.

**Grafik 2: Gene Drives – der eingebaute Vererbungsturbo**

Am Ende des Prozesses sind alle Nachkommen des Fruchtfliegenpaares homozygot (reinerbig) auf die künstlich beigefügte Genvariante: das heißt, sie tragen auf beiden Chromosomen die gleiche Kopie des Gens. Weil sich dieser Prozess bei jeder Paarung wiederholt, tragen nach wenigen Generationen alle Nachkommen im Stammbaum die genetische Veränderung (alle Nachkommen grün).



Gene Drives hebeln die Mendelschen Vererbungsregeln aus und können Populationen innerhalb von wenigen Generationen verändern oder sogar ausrotten.

den Menschen eingeschleppten Arten auszumerzen – beispielsweise das Stellen von Fallen oder der Einsatz von Gift. Diese sind jedoch nicht besonders tierfreundlich. Gene Drives könnten, je nach Sichtweise, gezieltere und schonendere Alternative darstellen. Bereits sind mehrere Forschungsprojekte mit Mäusen und Ratten im Gang.⁸ Mittels Gene Drives sollen diese etwa so verändert werden, dass sie nur noch männliche Nachkommen produzieren, was auf die Dauer zum Erlöschen der Populationen führen soll. Gene Drives in Säugetieren einzusetzen, ist jedoch technisch schwierig. Deshalb beschränken sich erste Erfolge vorerst auf das Labor. Auch da funktioniert jedoch nicht alles wie prognostiziert, denn zufällige Mutationen können dazu führen, dass der Gene-Drive-Mechanismus ausgeschaltet wird.

Heimische Arten vor eingeschleppten Krankheiten schützen

Für potenzielle Naturschutzanwendungen muss man aber nicht so weit reisen. Auch bedrohte heimische Arten, wie der Feuersalamander, haben das Interesse der Gentechnologie geweckt.¹⁰ Diese Lurche sind bereits wegen des Verlustes ihrer Lebensräume akut gefährdet. Nun werden sie zusätzlich von einem aus Asien eingeschleppten Hautpilz bedroht. Um die tödliche Gefahr abzuwenden, soll dem Erbgut des Feuersalamanders mit einem Gene Drive ein Gen eingefügt werden, welches immun gegen den Pilz macht.

Rückwärtstaste unzuverlässig

Gene Drives machen nicht vor Grenzen halt: Ihre Verbreitung ist nur schwer kontrollierbar. Daher wird an verschiedenen Kontrolltechniken geforscht.¹¹ Diese zielen u. a. darauf ab, die Auswirkungen eines Gene Drive rückgängig zu machen, die Weitergabe des Gene-Drive-Konstrukts einzuschränken oder den Mechanismus nach einer gewissen Zeit und Anzahl Generationen abklingen zu lassen. Doch entweder funktionieren diese Rückwärtstasten nur im Labor oder es besteht die Gefahr, dass sie durch zufällige Mutationen ausgeschaltet werden.¹²

Ethische Bedenken

Anwendungen, welche auf synthetisch erzeugten Gene Drives basieren, werfen bedeutende Fragen bezüglich Moral, Risiko und Biosicherheit auf.¹³ Die Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) erläutert in ihrem Bericht¹⁴ diese moralischen Grundsatzfragen. Da die Technik eine Veränderung an Individuen voraussetzt, muss vor den ersten Eingriffen im Labor dem Schutz der Würde der Kreatur Rechnung getragen und abgewogen werden, ob die vermeintlichen Vorteile für den Menschen die geplante Intervention rechtfertigen. Auf der Ebene der Arten werfen Gene Drives die Frage auf, ob bestimmte Populationen als verzichtbar gelten und vernichtet werden dürfen. Ferner ist zu bedenken, ob neu geschaffene Gene-Drive-Organismen (GDO) noch als Angehörige der ursprünglichen Art gelten oder eine neue Spezies bilden. Im Falle von Letzterem muss auch deren moralischer Status überdacht werden und der damit verbundene Artenschutz.

Gene Drives sind zudem mit zahlreichen Risiken verbunden. Würde sich beispielsweise eine bestimmte genetische Erbinformation innerhalb der gesamten Population durchsetzen, würde dies bedeuten, dass kein ursprüngliches Individuum mehr existiert, sondern nur noch genveränderte Einzelwesen. Die künstlich beigefügten Gensequenzen könnten zudem auf nah verwandte Arten überspringen. Das führt unmittelbar zur Frage, wie sich das Wegbrechen einer Art auf die Lebensgrundlagen anderer Populationen auswirkt. Weiter können

Da Mäuse im Labor die häufigste Modellierart darstellen, sind Projekte zur Bekämpfung von Nagern am weitesten fortgeschritten.⁹

Gene Drives sollen den Feuersalamander gegen eine Pilzkrankheit schützen – die Auswirkungen sind ungeklärt, die Machbarkeit ist fraglich.

Dürfen Populationen oder Arten ausgelöscht werden? Gene Drives sind mit zahlreichen ethischen Bedenken verknüpft.

durch Gene Drives neue, potenziell invasive Arten in die Umwelt eingebracht werden, die mit noch grösseren Schäden verbunden sind als das ursprüngliche Problem, das man mit diesen zu lösen versucht hatte.

Doch wie auch die EKAH bestätigt, sind die Risikoerhebungsstrategien bei der Freisetzung von GDO nicht zuverlässig bzw. nicht umsetzbar. Zudem ist unklar, wer entscheidet, welche wissenschaftlich eruierten Wirkungen als negativ oder als positiv zu bewerten sind und welches Risiko ethisch vertretbar und für alle zumutbar ist.

Regulierungslücken

In der Schweiz legt die Einschliessungsverordnung (ESV) die Sicherheitsstandards für die Handhabung von GVO in Forschungslaboren fest. Bei der Revision dieser Verordnung 2018 wurde versäumt, den Umgang mit Gene Drives explizit zu regeln. Die meisten Forschungsvorhaben im Labor mit Gene Drives sind in der Schweiz deshalb weiterhin melde-, aber nicht bewilligungspflichtig. Andere europäische Länder (Niederlande, Deutschland^{15, 16, 17}) sind der Schweiz diesbezüglich weit voraus und haben ihre Regulierung bereits verschärft.

Auf internationaler Ebene hat sich die Weltnaturschutzunion IUCN 2021 für einen dreijährigen Diskussionsprozess zu Fragen der Anwendung von Gene Drives im Naturschutz ausgesprochen. Die IUCN anerkannte, dass es grosse Daten- und Wissenslücken bezüglich der Nutzung dieser Technologie gibt und dass die Anwendung des Vorsorgeprinzips dringend erforderlich sei. Ebenso wichtig sei es bei den Beratungen, dem Wissen und den Rechten lokaler Gemeinschaften einen hohen Stellenwert einzuräumen. Daraus abgeleitet soll 2024 eine Position zur Nutzung der synthetischen Biologie im Naturschutz entstehen.

Auch im Rahmen der UN-Biodiversitätskonvention ist der Umgang mit Gene-Drive-Organismen ein Thema. Erfreulicherweise hat das Europäische Parlament in seiner Position für die 15. Vertragstaatenkonferenz ein Moratorium für die Freisetzung von Gene-Drive-Organismen gefordert.

Ausgestorbene Arten wieder ins Leben rufen – «De-extinction»

Ein neues Forschungsgebiet namens Resurrection Biology beschäftigt sich damit, ausgestorbene Tiere mittels Genomeditierung wieder zum Leben zu erwecken. Solche Forschungsziele werden einerseits von einer Art Nostalgie für das Verlorene, der Hoffnung, Schäden wiedergutmachen zu können, andererseits aber auch von purer Neugier und Sensationslust der Forschenden angetrieben.¹⁸ Auch wenn aktuelle Probleme als zusätzliche Motivation angeführt werden, bei denen eine Lösung dringend herbeigesehnt wird – etwa die Bekämpfung des Klimawandels – ist die Frage berechtigt, ob dies nicht lediglich ein wohlklingendes Alibi ist, um sich eine grosszügigere Finanzierung für absurde Experimente zu sichern. Jurassic Park wird zwar höchstwahrscheinlich Science-Fiction bleiben – trotzdem werfen solche Wiederbelebungsträume eine Reihe von ethischen Fragen auf. Um nur ein Beispiel zu nennen: Wenn eine Art ausgerottet und danach wieder zum Leben erweckt werden kann, könnte das nicht dazu führen, dass man sich weniger um die Erhaltung der Spezies in freier Wildbahn bemüht?^{19, 20}

In der Schweiz verbietet Artikel 9 des Gentechnikgesetzes die Durchführung solcher Forschungsprojekte. Laut Gesetz dürfen gentechnisch veränderte Wirbeltiere nur für Zwecke der Forschung, Therapie und Diagnostik an Menschen oder Tieren erzeugt und in Verkehr gebracht werden.

Forschung im Labor mit Gene Drives: in der Schweiz melde-, aber nicht bewilligungspflichtig.

Projekt Wollhaarmammut – lebendige Museumstiere oder mehr?

Das Vorhaben mit dem grössten Medienecho weltweit will das seit Tausenden von Jahren ausgestorbene Mammut wieder zum Leben erwecken. Wenn alles nach Plan läuft, sogar schon in 6 Jahren – eine kleine Sensation, wie das fragwürdige Projekt beworben wird. Das auf den vielsagenden Namen Colossal getaufte, millionenschwere Projekt²¹ einer US-Forschungsgruppe um den Molekularbiologen George Church versucht aber auch, mit in den Mantel der Vernunft gehüllten Begründungen zu überzeugen. Dafür muss auch hier das Argument des Klimaschutzes hinhalten: Mammuts sollen den Schnee feststampfen und so das Auftauen tieferliegender Bodenschichten erschweren. Somit soll verhindert werden, dass die beim Auftauen aktiv werdenden Mikroben den enormen Speicher an organischem Material im Permafrostboden abbauen²² und einen Anstieg der CO₂-Emissionen verursachen.^{23, 24} Die dem Wollhaarmammut ähnliche Art sollte mithilfe der Genschere CRISPR/Cas entstehen, indem Zellen von Asiatischen Elefanten mit in Eis eingefroren gefundenen Genen des Mammuts kombiniert werden.

Technische Schwierigkeiten vorhersehbar – nicht nur beim Mammut

Bis ein «Mammufant» durch die Permafrostlandschaft der Arktis stapfen kann, müssten jedoch einige technische Hindernisse überwunden werden.²⁵ Ein Stolperstein sind die enormen Unterschiede zwischen dem genetischen Code der ausgestorbenen Art und ihrer nächsten Verwandten, dem Asiatischen Elefanten: eine Diskrepanz von etwa 1,5 Millionen Nukleotiden.²⁶ Alle Unterschiede mittels Genomeditierung auszugleichen, ist unmöglich. Daher fokussieren die Biotechnologen nur auf Gene, die den Phänotyp massgeblich beeinflussen: beim Mammut etwa Genabschnitte, die die Grösse der Ohren, die Behaarung oder die Bildung des Unterhautfettgewebes bestimmen. Da über die Genfunktionen des Mammuts wenig bekannt ist, können bei diesem Prozess viele Fehler passieren – zusätzlich zu denen, die durch den CRISPR-Eingriff selbst verursacht werden.

Ausserdem ist ein Organismus nicht die Summe seiner Gene. Niemand weiss genau, wie sich die Bedingungen im Mutterleib einer fremden Art sowie das Fehlen erwachsener Artgenossen in der frühen Lebensphase auf die Entwicklung des Phänotyps auswirken. Mit dem Aussterben gingen neben physischen Eigenschaften auch Verhaltensweisen des Mammuts verloren: Migrationsrouten, Paarungsrituale, Techniken der Nahrungssuche und der Kommunikation. Es ist daher fraglich, inwiefern wiederbelebte Tiere erfolgreich wieder ausgewildert werden können. Das Endergebnis des Mammutprojekts wird daher eine neue Art sein, die der ausgestorbenen Art zwar ähnelt, aber doch grundlegend anders ist: höchstens eine Art kältetoleranter Elefant, eine Kuriosität.

Bevor man überhaupt über ein Auswildern nachdenken kann, müssten weitere technische Hindernisse überwunden werden. Zum Beispiel die des Klonens – denn damit ein Mammufant von einer Elefantenleihmutter ausgetragen werden kann, müsste das manipulierte Mammuterbgut in eine Elefanteneizelle transferiert werden.

Sogar bei Arten, die noch nicht so lange ausgestorben oder enger miteinander verwandt sind, treten bei diesem Prozess oft Schwierigkeiten auf. Evolutionäre Unterschiede (z.B. Grösse oder Entwicklungsbedingungen) zwischen Elefant und Mammut könnten den Erfolg dieses Schrittes zusätzlich negativ beeinflussen. Auch die Entnahme der Eizelle bei Elefanten ist technisch schwierig und zudem auch riskant.^{27, 28, 29} Eingriffe, die zu einer von 0 auf 100 rekonstruierten

Resurrection Biology: Dass CRISPR-Mammuts bald durch die Permafrostlandschaft stapfen, ist unwahrscheinlich.

Keine Wiederbelebung ohne Klonen. Verlust von zahlreichen Embryonen und Tierleid sind vorprogrammiert.

Population führen, sind mit erheblichem Tierleid und auch mit dem Verlust von vielen Individuen während der Forschungsphase verbunden.

Selbst wenn man über all diese Hindernisse hinwegkommt, wäre es zu spät – denn um das Auftauen der ausgedehnten Permafrostgebiete zu bremsen, müsste eine hohe Populationsdichte erreicht werden. Angesichts des langen Fortpflanzungszyklus des Mammuts lässt sich dies kaum rechtzeitig realisieren.

Daher muss der Frage nachgegangen werden, wer von solchen Projekten profitiert. Der Mensch? Die Art? Die einzelnen Individuen, die den Weg zur Wiederbelebung ebnen, ganz bestimmt nicht.

Rückkehr der Wandertaube – eine Wohltat für Waldökosysteme?

Der Mammufant ist aber nur eines dieser Wiederbelebungsvorhaben. Andere, noch nicht so lange ausgestorbene Arten stehen auch im Visier der Gentechnologie.³⁰ So etwa die Wandertaube (*Ectopistes migratorius*).

Während beim Mammutprojekt Sensation und Neugier die Haupttriebfeuern der Forschung bilden, soll bei der Wiederbelebung der Wandertaube im Rahmen des Projekts «The Great Comeback» der Initiative Revive & Restore angeblich das Wohlergehen derjenigen Ökosysteme im Vordergrund stehen, denen seit dem Verschwinden dieses Vogels ein wichtiger Ökosystemingenieur fehlt. Noch vor 150 Jahren zogen diese Vögel in riesigen Scharen durch die Wälder Nordamerikas – bis auch das letzte Exemplar dem Jagdfieber des Menschen zum Opfer fiel. Durch ihre Lebensweise beeinflussten die Vögel die Ökologie dieser Gebiete massgeblich³¹. Denn jeder Einfall der Vogelschwärme zwang die Wälder zu Regenerationszyklen, die seit deren Verschwinden ausbleiben. Der engste lebende Verwandte, die Ringeltaube, unterscheidet sich zwar in etwa 750 000 Nukleotiden (ca. 3% von 25 Millionen untersuchten Nukleotiden)³² von der Wandertaube. Dennoch hoffen die Forschenden auch hier, dass die Veränderung einiger Dutzend wichtiger Gene ausreicht, um eine Taube zu kreieren, welche sich wie die ausgestorbene Taubenart verhält.

Praktische Fragen und ethische Unsicherheiten

Wie alle Wiederbelebungsvorhaben, wirft auch dieses zahlreiche praktische und ethische Fragen auf^{33, 34}, die den Sinn der Durchführung solcher Projekte in Frage stellen. Würden sich die wiedererweckten Wandertaubenpopulationen in die sich seither veränderte Landschaft Nordamerikas einfügen können? Was passiert, wenn die riesigen Schwärme den bereits durch Waldbrände und Krankheitserreger strapazierten Wäldern mehr schaden als nützen? Oder was, wenn die Tauben für grosse Metropolen wie New York zur Plage würden? Auch wenn die ursprüngliche Art menschliche Siedlungen mied, weil sie dort nicht genügend Nahrung fand, ist es ungewiss, ob eine Art, die genetisch nur annähernd mit ihrer Vorgängerin übereinstimmt und keine Verhaltensanweisungen von älteren Artgenossen mitbekommt³⁵, dasselbe tun würde.

Die Weltnaturschutzunion IUCN empfiehlt, dass solche Projekte unter ihre Richtlinien fallen und nur dann grünes Licht bekommen, wenn die ursprünglichen Ursachen des Aussterbens beseitigt werden konnten.³⁶ Im Falle der Wandertaube ist es fraglich, ob die Jagd als potenzielle Bedrohung ausgeschaltet werden kann. Vor allem, wenn die erneut eingeführte Art oder ihr genomeditiertes Faksimile neu invasiv wird³⁷ oder als Schädling auftritt – was im Fall der reiselustigen Wandertaube schnell zutreffen könnte. Fragwürdig ist auch, ob die Wiederansiedlung einer einzigen Schlüsselart ausreicht, um verloren gegangene Ökosystemleistungen wiederherzustellen.

Wer profitiert von Wiederbelebungsvorhaben? Die bei der Forschung verwendeten Individuen ganz bestimmt nicht.

Reicht die Veränderung einiger Gene aus, um eine lebende Art in ihre ausgestorbenen Verwandten zu verwandeln?

Es fragt sich zudem, ob die Menschheit überhaupt eine moralische Verpflichtung hat, Arten wiederanzusiedeln, für deren Ausrottung sie verantwortlich ist. Die Antwort ist nicht einfach, denn das Aussterben ist auch ein natürliches Phänomen. Der Mensch ist ein Teil der Natur und im Laufe der Evolution verschwinden immer wieder Arten, auch ohne menschliches Zutun.

Bedrohte Arten gegen das Aussterben wappnen

Eingriffe mit der Genschere sollen auch dazu genutzt werden, die Auswirkungen des vom Menschen verursachten Biodiversitätsverlustes zu verlangsamen und möglichst vielen gefährdeten Arten eine Art Verschnaufpause vor dem drohenden Aussterben zu verschaffen. Dies wäre das Anwendungsziel, das technisch eventuell am ehesten realisierbar wäre, allerdings aber auch weniger spektakulär für Medienjubiläum und an Publizität interessierte Grosssponsoren.

Internationale Naturschutzgremien und Forschungsgruppen beschäftigen das Thema jedoch aktuell sehr.^{38, 39} Eine zentrale Frage, die es in dieser Diskussion zu klären gilt, ist, ab welchem Gefährdungsstatus welche Methoden überhaupt eingesetzt werden dürfen und wer darüber entscheidet. Die Idee eines unabhängigen Gremiums aus repräsentativen Interessenvertretern hat in den letzten Jahren stark an Boden gewonnen.^{40, 41} Eine gesellschaftlich breiter abgestützte Beurteilung ergibt durchaus Sinn: Denn die potenziell weitreichenden Auswirkungen genomeditierter Organismen werden von ihren Entwicklern nicht immer berücksichtigt.

Experten der Washington University schlagen vor, die Eingriffstiefe der Genomeditierung analog der Klassifizierung der Bedrohungsstufen der Weltnaturschutzorganisation IUCN⁴² zu definieren.⁴³ So soll die Genomeditierung an erster Stelle das Monitoring von Populationsgrößen und vom Genfluss zwischen Populationen erleichtern. Dies würde den Rückgang verlangsamen, ohne in die genetische Vielfalt der Art einzugreifen.

Bei stärker gefährdeten Arten schlägt die Wissenschaft vor, sich auf die Erhaltung der Art innerhalb ihres ursprünglichen Ökosystems zu konzentrieren, indem ihre Anpassungsfähigkeit beispielsweise durch die Einführung von vorteilhaften Punktmutationen verbessert wird. Denkbar wäre ein solcher Eingriff bei Korallen⁴⁴, die durch solche Mutationen auch bei höheren Wassertemperaturen überleben sollen. Ein weiteres Ziel dieser Kategorie wäre das in Madagaskar lebende Schwarzfussfrettchen. Mittels Aktivierung spezifischer Gene durch CRISPR/Cas soll es resistent gegen die silvatische Pest gemacht werden, die durch Bakterien verursacht wird.⁴⁵

Bei Arten der höchsten Gefährdungsstufe müssten auch grössere Eingriffe ins Genom in Betracht gezogen werden, postuliert das Forscherteam. So etwa das Entfernen schädlicher rezessiver Mutationen in Populationen aufgrund von Inzucht. Diese beeinträchtigen beispielsweise die Erhaltungszüchtung des kalifornischen Kondors (*Gymnogyps californianus*) in Gefangenschaft.⁴⁶ Auf diesem Weg könnten auch verloren gegangene vorteilhafte genetische Merkmale wiederhergestellt werden, wenn dies mit direkter Züchtung nicht möglich sind.

Grundsätzlich gilt es in jedem Fall abzuwägen, ob die Wiederherstellung von Verlorenem oder der Schutz des noch Vorhandenen dringender ist. Die knappen Mittel sollten in diejenigen Forschungsbereiche fliessen, die die biologische Vielfalt am wirksamsten und mit den geringsten negativen Auswirkungen bzw. Risiken erhalten. Waghalsige Forschungsvorhaben mit Biotechnologie dürfen die Erhaltungsbiologie nicht konkurrieren, indem sie Ressourcen von den notwendigen ökologischen Schutzmassnahmen abziehen.

Fragen rund um die Anwendungen der Genschere im Naturschutz werden international diskutiert.

Unabhängiges Gremium soll über eingesetzte Methode entscheiden.

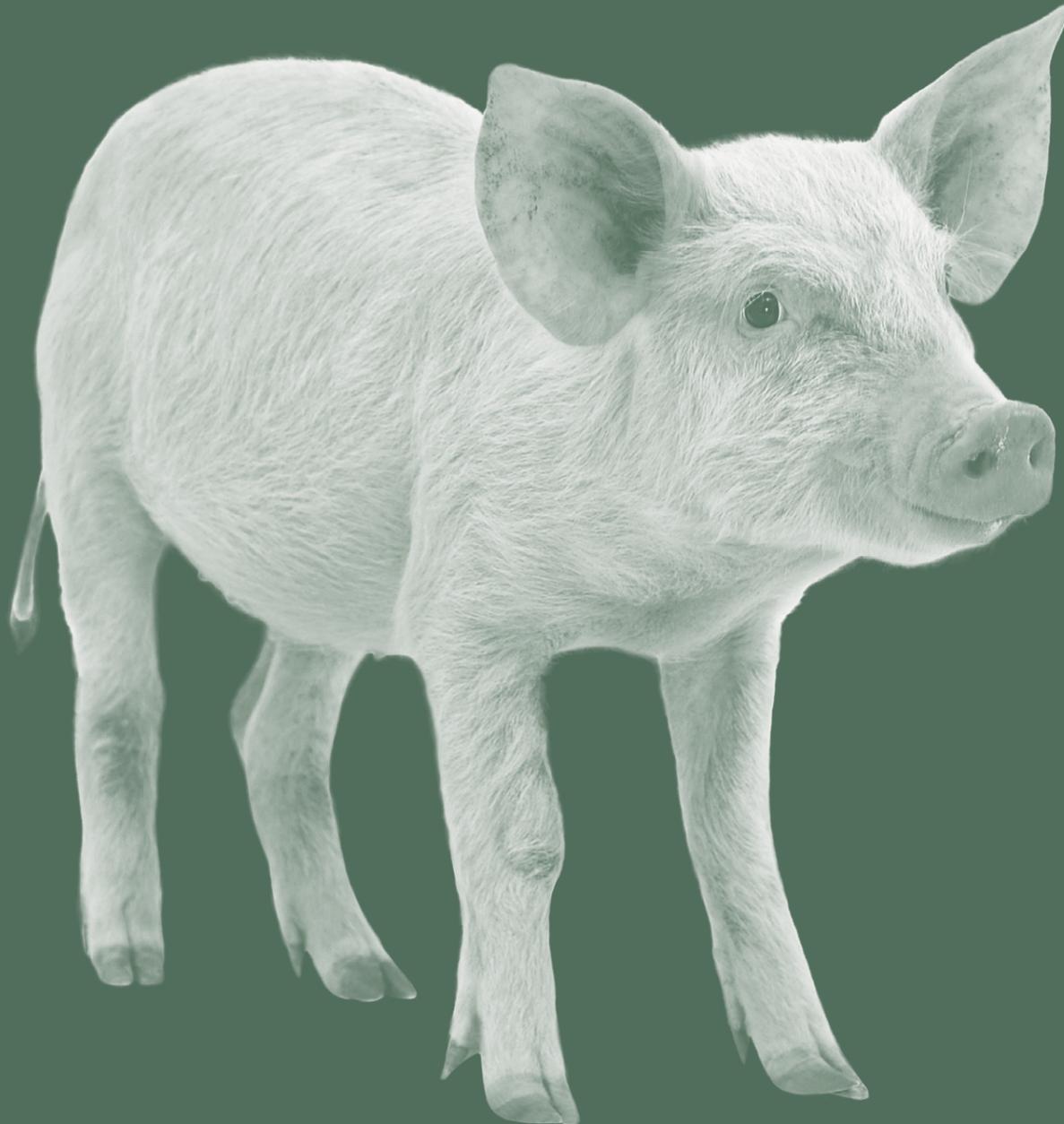
Zweifelhafte Biotech-Projekte dürfen keine Ressourcen von ökologischen Schutzmassnahmen abziehen.

- 1 Henn V, Imken M 2021 Gene Drives: Die neue Dimension der Gentechnik. Save Our Seeds, Berlin.
- 2 CSS, ENSSER, VDW 2019 Gene Drives. A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations.
- 3 Craig GB Jr, Hickey WA, Vandehey RC 1960 An inherited male-producing factor in *Aedes aegypti*. *Science* 132 (3443): 1887–1889.
- 4 Esvelt KM, Smidler AL, Catteruccia F, Church GM 2014 Concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife* 3: e03401.
- 5 Gantz VM, Bier E 2015 The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* 348: 442.
- 6 Siehe 2.
- 7 Russell J, Meyer J, Holmes N, Pagad S 2017 Invasive alien species on islands: Impacts, distribution, interactions and management. *Environmental Conservation*, 44 (4), 359–370.
- 8 Godwin J, Serr M et al. 2019 Rodent gene drives for conservation: opportunities and data needs. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 286 (1914): 20191606.
- 9 Siehe 2.
- 10 Hefferon K, Herring R 2020 Engineered Gene Drives and their Value in the Control of Vector-Borne Diseases, Weeds, Pests, and Invasive Species. In *GMOs* 401–419.
- 11 Siehe 2.
- 12 Siehe 2.
- 13 Siehe 1.
- 14 Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich 2019 Gene Drives. Ethische Überlegungen zum Einsatz von Gene Drives in der Umwelt.
- 15 Westra J et al. 2016 Gene Drives. Policy Report. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Niederlande.
- 16 [www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0101-0200/137-19\(B\).pdf?__blob=publicationFile&v=1/](http://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2019/0101-0200/137-19(B).pdf?__blob=publicationFile&v=1/)
- 17 www.gesetze-im-internet.de/gentsv_2021
- 18 Kasperbauer TJ 2017 Should We Bring Back the Passenger Pigeon? The Ethics of De-Extinction Ethics, Policy & Environment 20 (1): 1–14.
- 19 Valdez RX, Kuzma J, Cummings CL, Peterson MN 2019 Anticipating risks, governance needs, and public perceptions of de-extinction. *Journal of Responsible Innovation*, 6 (2) 211–231.
- 20 Bennett J, Maloney R et al. 2017 Spending limited resources on de-extinction could lead to net biodiversity loss. *Nature Ecology and Evolution* 1: 0053.
- 21 <https://colossal.com>
- 22 Patzner MS, Mueller, CW et al. 2020 Iron mineral dissolution releases iron and associated organic carbon during permafrost thaw. *Nature Communications* 11: 6329.
- 23 Zimov NS et al. 2009 Carbon storage in permafrost and soils of the mammoth tundra-steppe biome: Role in the global carbon budget. *Geophysical Research Letters* 36 (2).
- 24 Turetsky MR, Abbott BW et al. 2020 Carbon release through abrupt permafrost thaw. *Nature Geoscience* 13: 138–143.
- 25 Shapiro B 2015 Mammoth 2.0: will genome engineering resurrect extinct species? *Genome Biology* 16: 228.
- 26 Callaway E 2015 Mammoth genomes provide recipe for creating Arctic elephants. *Nature* 521: 18–19.
- 27 Loi P, Saragusty J, Ptak G 2014 Cloning the mammoth: a complicated task or just a dream? *Advances in Experimental Medicine and Biology* 753: 489–502.
- 28 Brown JL, Göritz F et al. 2004 Successful artificial insemination of an Asian elephant at the National Zoological Park. *Zoobiology* 23: 45.
- 29 Shapiro B 2015 How to clone a mammoth: the science of de-extinction. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- 30 Novak BJ 2018 De-Extinction Genes 9 (11): 548.
- 31 Novak BJ, Estes JA et al. 2018 Experimental Investigation of the Dietary Ecology of the Extinct Passenger Pigeon, *Ectopistes migratorius*. *Frontiers in Ecology and Evolution* 6: 18.
- 32 <https://reviverestore.org/projects/the-great-passenger-pigeon-comeback/progress-to-date/>
- 33 Siehe 18.
- 34 Govier T 2021 Appealing to ignorance? De-extinction and accounts of a fallacy. *Journal of Applied Logics* 2631 (1): 75.
- 35 Blockstein D 2017 We can't bring back the passenger pigeon: the ethics of deception around de-extinction. *Ethics, Policy and Environment* 20 (1): 33–37.
- 36 IUCN/SSC 2013 Guidelines for reintroductions and other conservation translocations (Version 1.0. Gland). Switzerland: IUCN Species Survival Commission.
- 37 Cohen S 2014 The ethics of de-extinction *Nano-ethics* 8 (10): 51–78.
- 38 Reynolds JL 2021 Engineering biological diversity: the international governance of synthetic biology, gene drives, and de-extinction for conservation. *Current Opinion in Environmental Sustainability* 49: 1–6.
- 39 Species Survival Commission IUCN/SSC Guiding Principles on Creating Proxies of Extinct Species for Conservation Benefit v.1.0 (IUCN, 2016).
- 40 Jasanoff S, Hurlbut JB 2018 A global observatory for gene editing. *Nature* 555 (7697): 435–437.
- 41 Kofler N, Collins JP, Kuzma J, Marris E 2018 Editing nature: Local roots of global governance. *Science* 362 (6414): 527–529.
- 42 Species Survival Commission IUCN/SSC 2016 Guiding Principles on Creating Proxies of Extinct Species for Conservation Benefit v.1.0. IUCN.
- 43 Phelps MP, Seeb LW, Seeb JE 2020 Transforming ecology and conservation biology through genome editing. *Conservation Biology* 34 (1): 54–65.
- 44 Cleves PA, Tinoco AI et al. 2020 Reduced thermal tolerance in a coral carrying CRISPR-induced mutations in the gene for a heat-shock transcription factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (46): 28899–28905.
- 45 Novak B, Maloney T, Phelan R 2018 Advancing a New Toolkit for Conservation: From Science to Policy. *The CRISPR Journal* 1 (1): 11–15.
- 46 D'Elia J, Haig SM, Mullins TD, Miller MP 2016 Ancient DNA reveals substantial genetic diversity in the California Condor (*Gymnogyps californianus*) prior to a population bottleneck. *The Condor* 118 (4): 703–714.

In der digitalen Version sind die Angaben im Quellenverzeichnis mit den entsprechenden URLs verknüpft: www.gentechfrei.ch/tierstudie

Wer entscheidet nach welchen Kriterien darüber, wer ein Schweine- und wer ein Menschenorgan erhält?

Xenotransplantation



Schweine so gentechnisch zu verändern, dass ihre Organe, Gewebe und Zellen in der Humanmedizin verwendet werden können – das ist das Ziel der Xenotransplantation. Begonnen hat das Forschungsfeld 1992, als die Firma Imutran in England mit Astrid das erste Xenoschwein erschuf.¹ Seither arbeiten Forschende weltweit daran, die Xenotransplantation auf den Weg in die Klinik zu bringen. Mindestens 40 unterschiedliche gentechnische Veränderungen haben sie einzeln oder in Kombination bereits in Schweinen erprobt.² Dabei ist unlängst klar geworden, dass es mehrere Änderungen im Erbgut der Tiere brauchen wird, um ihre Organe an den Menschen anzupassen.

Dass dem so ist, überrascht nicht. Schweine gelten zwar als ideale Organlieferanten; sie wachsen schnell und haben Organe, die etwa gleich gross sind wie diejenigen des Menschen. Da Mensch und Schwein aber rund 80 Millionen Jahre Evolution trennen, bilden Unterschiede in der Physiologie sowie die Immunabwehr hohe Barrieren, die nur mit mehrfachen gentechnischen Veränderungen überbrückbar sind.

Wie viele Änderungen in welcher Kombination für welches Organ genau notwendig sind, ist unklar und Gegenstand laufender Diskussionen und Untersuchungen.^{2, 3, 4} Klar ist hingegen, dass CRISPR die Herstellung mehrfach veränderter Schweine einfacher und schneller macht und dem Forschungsfeld somit einen Schub verleiht.^{5, 6} Allein seit 2017 ist ein Dutzend neuer, mehrfach genomeditierte Schweine entstanden (Tabelle 1).

Dass die Xenotransplantation mit CRISPR einen Schub erlebt, hat noch einen weiteren Grund: Forschende hoffen nämlich, mit CRISPR das Risiko zu beheben, dass PERV genannte Retroviren bei einer Transplantation vom Schweineorgan auf den Menschen übergehen.

Risiko: Zoonosen

Zoonosen – Krankheiten, die von Tieren auf den Menschen übertragen werden können – sind ein Sicherheitsrisiko der Xenotransplantation. Sie sind nicht nur für die Personen, die die Organe empfangen, eine Bedrohung, sondern auch für die breite Bevölkerung, könnten sie doch im schlimmsten Fall eine Pandemie auslösen.

Bei den meisten bekannten Erregern, die von Schweinen stammen, lässt sich das Übertragungsrisiko minimieren, indem die Tiere unter erregerefreien Bedingungen gehalten werden.⁷ Eine Ausnahme sind PERV. Die Retroviren, die auch Menschenzellen befallen können, haben sich im Erbgut von Schweinen eingenistet und können deshalb selbst unter erregerefreier Haltung aktiv sein. Der einzige Weg, sie inaktiv zu machen, bietet derzeit CRISPR. So haben die Firmen eGenesis und Qiha an zwei Schweinerassen gezeigt, dass sich mit dem Werkzeug alle 25 bzw. 42 im Erbgut vorhandenen PERV-Kopien inaktivieren lassen^{8, 9} (Tabelle 1). Ob das Übertragungsrisiko damit ganz aus der Welt ist, wie Forschende hoffen, ist jedoch fraglich. Die genomeditierten Schweine könnten nicht nur neu mit PERV infiziert werden, theoretisch möglich ist auch, dass Rekombinationen die PERV wieder aktivieren.^{10, 11}

Das Zoonose-Risiko wird derzeit zwar mehrheitlich als gering eingeschätzt, ausgeschlossen werden kann es aber nicht. Vor allem besteht weiterhin das Szenario, dass es in Schweinen unbekannte Erreger gibt, die in den Tieren zwar symptomlos und deshalb unerkannt bleiben, in der menschlichen Bevölkerung aber eine Epidemie auslösen könnten.¹²

Das erste Xenoschwein wurde bereits 1998 in England erschaffen.

Bei Xenotransplantationen könnten auch tierische Krankheitserreger auf die Organempfänger übertragen werden.

CRISPR bringt Investitionen

Mit CRISPR kommt auch das Geld von Pharma- und Investmentfirmen zurück in die Xeno-Forschung. Private Förderungen waren lange ausgeblieben, weil sich «Big Pharma» Ende der 1990er-Jahre aus dem Gebiet zurückzog, als bekannt wurde, dass PERV Menschenzellen infizieren können. Jetzt fließen die Gelder wieder. Die US-Firma United Therapeutics zum Beispiel sprach 2014 100 Millionen US-Dollar für die Entwicklung von Xeno-Lungen.¹³ Die beiden Start-ups eGenesis und Qihan, die mit PERV-inaktivierten Schweinen arbeiten, haben seit 2019 in zwei Finanzierungsrunden zusammen 292 Millionen US-Dollar eingesammelt; 50 Millionen davon stammen vom Bayer-Konzern.^{14, 15} Mit der chinesischen WH-Gruppe ist sogar der weltgrößte Schweinefleischproduzent mit dabei. 2017 gründete deren Tochterfirma Smithfield Foods in den USA eine neue Einheit mit dem Plan, dereinst an den Xeno-Organen mitzuverdienen.¹⁶

Was CRISPR nicht lösen kann, sind die ethischen Probleme. So bleibt die Xenotransplantation eine tierverbrauchende Forschung. Weiterhin werden in den Tierlaboren zig Schweine gentechnisch bearbeitet und getötet, um ihre Organe in schwer belastenden Versuchen an Affen zu testen. Und sollte der Weg in die Klinik gelingen, werden jährlich Tausende Schweine als Organlieferanten in erregungsfreien Anlagen unter Bedingungen leben, die weit entfernt von artgerechter Haltung sind.

Ob die Xenotransplantation jemals Erfolg haben wird, ist offen. Nach dreissig Jahren Forschung ist noch kein Produkt auf dem Markt. Und erst eines befindet sich in klinischen Versuchen: Die Firma XenoTherapeutics untersucht seit 2019, ob sich Hautgewebe von einfach veränderten Schweinen zur Behandlung von schweren Verbrennungen eignet.^{17, 18} Dass bald auch mit Schweinherzen und -nieren der Weg in klinische Versuche gelingen könnte, darauf setzen mehrere Firmen in China und den USA (Tabelle 2). Ihre Hoffnung beruht dabei auf Resultaten aus Affenversuchen: Da ein Rhesusaffe 499 Tage mit einer Schweineniere¹⁹ und ein Pavian 264 Tage mit einem Schweineherz²⁰ überlebte, könnten die Fortschritte so weit sein, dass Behörden die Zulassung klinischer Versuche in Erwägung ziehen.

Ungewiss bleibt bis auf Weiteres auch, ob die Xenotransplantation ihr Versprechen einlösen wird, den Organmangel zu beheben. Die erste klinische Indikation für Nieren und Herzen vom Schwein dürfte die sogenannte «Bridge to Transplantation» sein: Schwer kranken Menschen, die auf Spenderniere oder -herz eines anderen Menschen warten, wird die Transplantation eines Schweineorgans als Überbrückung angeboten. Das würde das Problem des Organmangels jedoch nicht beheben. Im Gegenteil: Die Zahl der Erkrankten, die auf ein menschliches Organ warten, würde steigen.²¹

Xenotransplantation in der Schweiz

Xenotransplantation ist in der Schweiz grundsätzlich möglich. Ein Verbot und ein Moratorium, die um die Jahrtausendwende zur Diskussion standen, fanden in der Politik keine Mehrheit. Nach hitzigen Debatten, einer Xeno-Studie von TA-Swiss²² sowie einem Publiforum, in dem sich ein Bürgerpanel zum Thema äusserte²³, entschied sich das Parlament, die Übertragung von Schweineorganen im Transplantationsgesetz sowie der Xenotransplantationsverordnung zu regeln. Die Übertragung tierischer Organe auf den Menschen ist seither erlaubt – jedoch nur unter der Voraussetzung, dass ein Infektionsrisiko für die Bevölkerung ausgeschlossen ist.

Es fliesst neuerdings viel Geld in diesen Forschungszweig.

Die ethischen Bedenken bleiben bestehen.

Ein Moratorium fand in der Schweizer Politik keine Mehrheit.

Tabelle 1: Beispiele von mit Hilfe der Genomeditierung mehrfach veränderten Xenoschweinen

Anzahl Änderungen	Art der Änderungen	Hersteller (Land)	Literatur
6	1 KO + 5 TG	National Institute of Animal Science (Südkorea)	Kwon et al. 2017 ²⁹
7	2 KO + 5 TG	Technische Universität München (Deutschland)	Fischer et al. 2016 ³⁰
9	4 KO + 5 TG	Technische Universität München (Deutschland)	Fischer et al. 2020 ³¹
9	3 KO + 6 TG	UMMS + Revivicor (USA)	Mohiuddin et al. 2021
11	3 KO + 8 TG	Nanchang University + Geneo Medicine (China)	Zou et al. 2020
25	25 PERV-KO	Yunnan University (China) + eGenesis (USA)	Niu et al. 2017
54	3 KO + 9 TG + 42 PERV-KO	Qihan (China) + eGenesis (USA)	Yue et al. 2021

KO: Knockout; PERV-KO: Knockout von PERV-Kopien; TG: Transgen; UMMS: University of Maryland School of Medicine

Tabelle 2: Im Bereich Xenotransplantation tätige Firmen und ihre geplanten Produkte

Firma	Produkt(e) in der Entwicklung	Land
Axonova Medical	Nervengewebe aus Embryonen von GalSafe-Schweinen der Firma Revivicor; präklinische Phase.	USA
Clonorgan	Nieren und Herzklappen von mehrfach veränderten Schweinen; präklinische Phase.	China
eGenesis	Nieren und Inselzellen von mehrfach veränderten PERV-Knockout-Schweinen; präklinische Phase.	USA
Geneo Medicine	Hautgewebe von einfach veränderten Schweinen für die Behandlung schwerer Verbrennungen; präklinische Phase.	China
Lung Biotechnology*	Lungen (XenoLung) aus mehrfach veränderten Schweinen; präklinische Phase.	USA
Makana Therapeutics**	Nieren aus Dreifach-Knockout-Schweinen; klinische Versuche geplant ab 2022.	USA
Optipharm	Hornhaut (Opti-Cornea) und Inselzellen (Opti-Islet) aus Einfach-Knockout-Schweinen; präklinische Phase.	Südkorea
Qihan Biotech	Organe, Gewebe und Zellen von zwölfmal veränderten, PERV-Knockout-Schweinen; präklinische Phase.	China
Revivicor*	Nieren (Unikidney) und Herzen (Uniheart) aus neun- oder zehnfach veränderten Schweinen; klinische Versuche geplant ab 2022.	USA
Xenotherapeutics	Xenoskin – Hautgewebe aus Einfach-Knockout-Schweinen für Behandlung schwerer Verbrennungen; klinische Phase.	USA

* Tochterfirma von United Therapeutics; ** Tochterfirma von Recombinetics

Ob die Xenotransplantation dereinst den Mangel an Organen beheben kann, bleibt trotz intensiver Forschung ungewiss.

Forschung zur Xenotransplantation gibt es in der Schweiz seit den 1990er-Jahren. Damals war vor allem Novartis engagiert. Der Basler Konzern hatte ein Interesse, den Markt für sein Immunsuppressivum Cyclosporin zu vergrössern, und plante, eine Milliarde Franken in die Entwicklung der Xenotransplantation zu investieren.²⁴ Als die Erfolge ausblieben und das PERV-Risiko offensichtlich wurde, stieg Novartis aus. Heute ist die Forschung auf die Universitäten beschränkt, wobei die Schweiz – im Verhältnis zur Einwohnerzahl – das führende Land in Europa ist.²⁵ Seit 2021 läuft das vierjährige Projekt Xenocure, in dessen Rahmen die Universitäten Bern und Genf gemeinsam mit der Ludwig-Maximilians-Universität München das Ziel verfolgen, mit CRISPR mehrfach veränderte Schweine herzustellen, deren Organe in präklinischen und klinischen Versuchen genutzt werden können.²⁶ Der Schweizerische Nationalfonds unterstützt das Projekt mit 2,6 Millionen Franken. Das ist etwa gleich viel Geld, wie er zwischen 2002 und 2018 für insgesamt acht Xenotransplantationsprojekte ausgegeben hatte.²⁷

Als Ende der 1990er-Jahre die letzte breite öffentliche Debatte zur Xenotransplantation stattfand, war die Antwort ein kritisch-skeptisches «Ja, aber». Wie die Bewertung heute ausfällt? Eine kontinuierliche öffentliche Diskussion zum Thema, wie sie eine Studie von TA-Swiss 2019 empfahl²⁸, fehlt. So bleibt offen, ob die dramatischen Erfahrungen mit der Covid-19-Pandemie etwas daran ändern, wie die Bevölkerung das Zoonose-Risiko der Xenotransplantation bewertet. Offen bleibt auch, welche Wege zur Linderung des Organmangels heute gesellschaftlich erwünscht und förderungswürdig sind. Alternativen zur Xenotransplantation gibt es einige: Stärkung der Prävention von organschädigenden Krankheiten, Massnahmen zur Erhöhung der Organspende, Erforschung und Therapie der zum Organversagen führenden Krankheiten, Weiterentwicklung künstlicher Organe oder Förderung von Biodruck und Gewebezüchtung.

Falls die Xenotransplantation in die Klinik kommen sollte, dürften zudem Fragen zu beantworten sein, die bisher kaum diskutiert wurden. Zum Beispiel Fragen zur gerechten Verteilung: Wer entscheidet nach welchen Kriterien darüber, wer ein Schweine- und wer ein Menschenorgan erhält? Oder Fragen zu Interessenskonflikten, die sich ergeben, wenn Organe nicht mehr gespendet, sondern von einer aufkommenden Organindustrie verkauft werden: Wer kommt zuerst? Die erkrankten Menschen oder die Profite der Firmen?

In der Schweiz ist die Forschung zur Xenotransplantation aktuell auf die Universitäten beschränkt.

Es fehlt eine öffentliche Diskussion zur Akzeptanz von Xenotransplantation.

- 1 Allen, WH 1995 Farming for spare body parts. *Bioscience* 45 (2): 73–75.
 - 2 Kemter E, Schnieke A et al. 2020 Xenorgan donor pigs with multiple genetic modifications – the more the better? *Current Opinion in Genetics & Development* 64: 60–65.
 - 3 Zou L, Zhang Y et al. 2020 Selective germline genome edited pigs and their long immune tolerance in non human primates. *bioRxiv* DOI:10.1101/2020.01.20.912105
 - 4 Ryczek N, Hryhorowicz M et al. 2021 CRISPR/Cas technology in pig-to-human xenotransplantation research. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (6): 3196.
 - 5 Reardon S 2015 New life for pig-to-human transplants. *Nature News* 527 (7577): 152.
 - 6 Perkel JM 2016 Xenotransplantation makes a comeback. *Nature Biotechnology* 34 (1): 3–5.
 - 7 Fishman JA 2018 Infectious disease risks in xenotransplantation. *American Journal of Transplantation* 18 (8): 1857–1864.
 - 8 Niu D, Wie HJ et al. 2017 Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science* 357 (6357): 1303–1307.
 - 9 Yue Y, Xu W et al. 2021 Extensive germline genome engineering in pigs. *Nature Biomedical Engineering* 5 (2): 134–143.
 - 10 Godehardt AW, Fischer N et al. 2020 Characterization of porcine endogenous retrovirus particles released by the CRISPR/Cas9 inactivated cell line PK15 clone 15. *Xenotransplantation* 27 (2): e12563.
 - 11 Lu T, Yang B et al. 2020 Xenotransplantation: current status in preclinical research. *Frontiers in Immunology* 10: 3060.
 - 12 Springer 1999 Xenotransplantation. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. Springer, Berlin, Heidelberg. DOI: 10.1007/978-3-662-38283-7_158
 - 13 Siehe 15
 - 14 eGenesis 2021: www.egenesisbio.com
 - 15 Qihan 2021: www.qihanbio.com/
 - 16 Waltz E 2017 When pig organs will fly. *Nature Biotechnology* 35 (12): 1133–1138.
 - 17 NIH 2021 Evaluation of safety of Xenoskin™ for treatment of severe and extensive, partial and full thickness burns. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03695939>
 - 18 Dolgin E 2021 First GM pigs for allergies. Could xenotransplants be next? *Nature Biotechnology* 39 (4): 397–400.
 - 19 Kim SC, Mathews DV et al. 2019 Long-term survival of pig-to-rhesus macaque renal xenografts is dependent on CD4 T cell depletion. *American Journal of Transplantation* 19 (8): 2174–2185.
 - 20 Mohiuddin M, Goerlich C et al. 2021 Progressive genetic modifications with growth hormone receptor knockout extends cardiac xenograft survival to 9 months. Preprint, DOI: 10.21203/rs.3.rs-382870/v1
 - 21 Petermann T, Sauter A 1999 Xenotransplantation. Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Arbeitsbericht Nr. 64. www.tab-beim-bundestag.de/de/pdf/publikationen/berichte/TAB-Arbeitsbericht-ab064.pdf
 - 22 Hüsing B, Engels E-M et al. 1998 Technikfolgenabschätzung Xenotransplantation. Schweizerischer Wissenschafts- und Technologierat, Programm TA, August 1998, Bern.
 - 23 TA-Swiss 2001 Transplantationsmedizin – Bericht des Bürgerpanels. <https://repository.publisso.de/resource/fri:2504304-1/data>
 - 24 Siehe 13
 - 25 Puga Yung G, Rieben R et al. 2017 Xenotransplantation: where do we stand in 2016? *Swiss Medical Weekly* 147: w14403.
 - 26 SNF 2021a Xeno2Cure – advanced engineering and testing of organ donor pigs. Projekt-Nummer 198577. Schweizerischer Nationalfonds. <http://p3.snf.ch/Project-198577>
 - 27 SNF 2021b Datenbank P3. Projekte 67001, 103935, 109921, 130705, 138376, 156193 und 159594. <http://p3.snf.ch/Default.aspx>
 - 28 Lang A, Spök A et al. 2019 Genome Editing – Interdisziplinäre Technikfolgenabschätzung. TA-SWISS 70/2019. <https://vdf.ch/genome-editing-interdisziplinare-technikfolgenabschätzung.html>
 - 29 Kwon DJ, Kim DH et al. 2017 Generation of α -1, 3-galactosyltransferase knocked-out transgenic cloned pigs with knocked-in five human genes. *Transgenic Research* 26 (1): 153–163.
 - 30 Fischer K, Kraner-Scheiber S et al. 2016 Efficient production of multi-modified pigs for xenotransplantation by 'combineering', gene stacking and gene editing. *Scientific Reports* 6 (1): 1–11.
 - 31 Fischer K, Rieblinger B et al. 2020 Viable pigs after simultaneous inactivation of porcine MHC class I and three xenoreactive antigen genes GGTA1, CMAH and B4GALNT2. *Xenotransplantation* 27 (1): e12560.
- In der digitalen Version sind die Angaben im Quellenverzeichnis mit den entsprechenden URLs verknüpft: www.gentechfrei.ch/tierstudie

Tier-Mensch-Chimären



Seit rund zehn Jahren verfolgt eine wachsende Schar von Forschenden eine besonders umstrittene Form der Xenotransplantation: Die Schaffung von Schwein-Mensch-Mischwesen als Organlieferanten. Das Ziel dabei ist, in Schweinen für alle Erkrankten das personalisierte und abstossungsfreie Organ herstellen zu können. Die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva wäre damit – so die Hoffnung – nicht mehr länger notwendig.

Möglich werden soll das mit Hilfe einer Prozedur, die den sperrigen Namen Blastozystenkomplementation trägt. Sie kombiniert Stammzelltechnik und Genomeditierung und besteht – beispielhaft und vereinfacht an einer Leberherstellung erklärt – aus fünf Schritten:

1. Dem Menschen, der eine Leber benötigt, werden Hautzellen entnommen und in der Petrischale zu sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) umprogrammiert. iPS-Zellen können sich zu beinahe allen Arten Körperzellen entwickeln.
2. Bei Schweineembryonen wird mit Genomeditierung das Gen ausgeschaltet, das für die Bildung der Leber zuständig ist. Anstelle der Leber entsteht eine Nische.
3. Die iPS-Zellen der erkrankten Person werden in die editierten Schweineembryonen eingebracht, wo sie die Nische füllen und sich zur Leber entwickeln.
4. Eine Leihmuttersau trägt die chimärischen Embryonen aus.
5. Das Schwein mit der Menschenleber wird unter erregerfreien Bedingungen aufgezogen und getötet, wenn die Leber die richtige Grösse erreicht hat.

Ob die Blastozystenkomplementation machbar ist, haben Forschende bisher vor allem an Nagern untersucht. In Japan erzeugten sie Mäuse mit Rattenbauchspeicheldrüsen¹ sowie Ratten mit Mäusenieren², Mäusespermatiden³ oder Mäuseinzelzellen⁴. In den USA sind Mäuse mit Rattenaugen oder -herzen⁵ und in China wiederum Mäuse mit Rattenblutgefässen entstanden.⁶ Einen Schritt Richtung Anwendung sind Forschende in den USA gegangen. Sie haben das Konzept an Schwein-Mensch-Mischwesen erprobt und dabei Schweineembryonen erschaffen, deren Blutgefässe⁷ oder Skelettmuskeln⁸ aus Menschenzellen entstanden sind.

Noch ist die chimärische Xenotransplantation in den Anfängen. Und noch ist es schwer vorstellbar, dass sie jemals den Weg in die Klinik schaffen soll. Klar ist aber, dass CRISPR bei der weiteren Entwicklung eine wichtige Rolle spielen wird^{9, 10}. So erhöht das Werkzeug nicht nur die Effizienz, mit der sich in Tierembryonen die Bildung eines bestimmten Organs unterdrücken lässt, es erleichtert auch die Herstellung mehrfach veränderter Embryonen, wie sie für den Fortschritt des neuen Forschungszweigs notwendig sein werden. Unlängst ist denn auch bereits eine Reihe von genomeditierten Tierembryonen entstanden, denen einzelne Organe, Gewebe oder Zelltypen fehlen (Tabelle 1). Mehrfach veränderte Embryonen dürften folgen. Erforderlich sind sie, weil in den Chimären auch die Nerven und Blutgefässe vermenschlicht werden müssen, die das zu transplantierende Organ durchziehen¹¹. Blicke die Vermenschlichung aus, würden die tierischen Nerven und Blutgefässe in den behandelten Menschen eine Abstossungsreaktion auslösen.

Mit CRISPR hat die Blastozystenkomplementation ihren Platz in der Forschungslandschaft gefunden. Damit etabliert sich neben der klassischen Xenotransplantation noch eine ethisch bedenkliche Strategie, um den Organmangel zu

Die Schaffung von Schwein-Mensch-Mischwesen ist eine besonders umstrittene Form der Xenotransplantation.

Heute ist es noch kaum vorstellbar, dass dieses Verfahren dereinst in der Humanmedizin eingesetzt werden könnte.

beheben. Man darf sich fragen, weshalb es ein weiteres Forschungsfeld braucht, das Tiere zu Organfabriken herabsetzt, wenn unlängst auch mit tierfreien Alternativen wie dem *tissue engineering* oder dem Biodruck von Organen Fortschritte erzielt wurden. Strittig ist zudem, wie der Tierverschleiss während der Forschung und Entwicklung zu rechtfertigen ist, wenn die Erfolgsaussichten so gering sind. Denn schwer vorstellbar ist nicht nur, dass Schweine technisch jemals so vermenschlicht werden können, dass ihre Organe ohne Immunsuppressiva transplantierbar sind. Schwer vorstellbar ist auch, dass sich die Prozedur der Blastozystenkomplementation jemals so standardisieren lässt, dass eine Arzneimittelbehörde die Zulassung erteilt.¹²

Besonders bedenklich ist letztendlich die Erschaffung von Lebewesen, die die klare Trennung von Tier und Mensch verwischen.¹³ Chimären gibt es in der Forschung zwar schon länger, aber bisher sind menschliche Zellen immer erst in einem späten Entwicklungsstadium – meist nach der Geburt – in Tiere übertragen worden. Bei der Blastozystenkomplementation hingegen erfolgt die Vermischung in einem sehr frühen Stadium: Stammzellen von Menschen werden in fünf oder sechs Tage alte Tierembryonen platziert. Da nicht steuerbar ist, wo sich die menschlichen Zellen dort ansiedeln, könnten sie sich im Tier auch in moralisch besonders bedenkliche Körperteile entwickeln – so etwa zu Spermien und Eiern oder zu Nervenzellen im Gehirn.¹⁴

Um die Bildung von Mischwesen besser beherrschbar zu machen, sind in den letzten Jahren mehrere Arten von Tier-Tier- und Tier-Mensch-Chimären untersucht worden (Tabelle 2). Besonders umstritten ist dabei die Schaffung von Affe-Mensch-Embryonen, wie sie 2019 in China erstmals erfolgte.¹⁵

Noch ist nie ein Tier-Mensch-Embryo ausgetragen worden. Doch in Japan und den USA – den beiden führenden Ländern der chimärischen Transplantation – könnte das bald der Fall sein. Japan lockerte 2019 seine Regeln und erlaubt seither das Austragen und Gebären von Tier-Mensch-Chimären.¹⁶ In den USA wiederum ist das Austragen von Tier-Mensch-Chimären bereits erlaubt. Forschende haben sich zwar bisher an das Moratorium gehalten, das die National Institutes of Health 2015 in Kraft setzten. Aber diese Pause dürfte bald aufgehoben werden.

Chimärische Xenotransplantation in der Schweiz

Projekte zur chimärischen Xenotransplantation gibt es auch in der Schweiz. An der Universität Genf arbeiten Forschende daran, die Herstellung chimärischer Lebern bei Nagetieren zu modellieren. Bisher sind dabei Mäuse mit Rattenlebern erzeugt worden.¹⁷ In einem laufenden Projekt dürften nun erstmals Maus-Mensch-Mischwesen entstehen. Die Forschenden wollen nämlich testen, ob sich Mäuseembryonen herstellen lassen, die eine Menschenleber bilden. Der SNF finanziert dieses Projekt mit 793 000 Franken.¹⁸ An der ETH Zürich wiederum untersuchen Forschende an Nagetieren, ob sich Mischwesen zur Herstellung von Muskelstammzellen eignen.¹⁹

Eine breite gesellschaftliche Diskussion über das Für und Wider der chimärischen Xenotransplantation fehlt aktuell in der Schweiz. Auf Seiten des Bundes hat sich die Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin 2006 zwar mit Chimären befasst, aber nicht explizit im Zusammenhang mit der Organgewinnung. Die Mehrheit der Kommission lehnte damals die Bildung von Tier-Mensch-Chimären ab, weil sich in den Tieren menschliche Teilstrukturen bilden könnten.²⁰ Die Akademien der Wissenschaften wiederum veröffentlichten 2009 eine Stellungnahme zu zwischenartlichen Mischwesen.²¹ Der Fokus

Tiere werden zu Organfabriken degradiert.

Japan und die USA sind in der chimärischen Transplantationsforschung führend. Japan lockerte 2019 seine Regeln und erlaubt Tier-Mensch-Chimären.

Tabelle 1: Genomeditierte Tierembryonen, die bestimmte Organe, Gewebe oder Zellen nicht bilden können

Tier	Fehlende Organe, Gewebe, Zellen	Hersteller, Land	Literatur
Maus	Lungen	Niigata University, Japan	Kitahara et al. 2020 ²⁴
	Augen	Salk Institute for Biological Studies, USA	Wu et al. 2017a ²⁵
	Bauchspeicheldrüse	Salk Institute for Biological Studies, USA	Wu et al. 2017a
	Herz	Salk Institute for Biological Studies, USA	Wu et al. 2017a
	Leber	Recombinetics, USA	Ruiz-Estevez et al. 2021 ²⁶
Ratte	Nieren	NIPS, Japan	Goto et al. 2019 ²⁷
	Spermien	NIPS, Japan	Kobayashi et al. 2021 ²⁸
Schaf	Bauchspeicheldrüse	University of California Davis, USA	Vilarino et al. 2017 ²⁹
Schwein	Bauchspeicheldrüse	Salk Institute for Biological Studies, USA	Wu et al. 2017b
	Bauchspeicheldrüse	Korea Institute of Toxicology, Südkorea	Kim et al. 2020 ³⁰
	Bauchspeicheldrüse	Meiji University International, Japan	Matsunari et al. 2020 ³¹
	Nieren	Meiji University International, Japan	Matsunari et al. 2020
	Nieren	Nanjing Medical University, China	Wang et al. 2019 ³²
	Skelettmuskeln	University of Minnesota, USA	Maeng et al. 2021
	Blutgefäßzellen	University of Minnesota, USA	Das et al. 2020
	Leber	Recombinetics, USA	Ruiz-Estevez et al. 2021

NIPS: National Institute for Physiological Sciences

Tabelle 2: Tier-Tier- und Tier-Mensch-Kombinationen chimärischer Embryonen aus der Grundlagenforschung

Tier-Tier	Tier-Mensch
Maus-Ratte	Maus-Mensch
Ratte-Maus	Schwein-Mensch
Schwein-Javaneraffe	Schaf-Mensch
Rhesusaffe-Schimpanse	Rind-Mensch
Rhesusaffe-Schweinsaffe	Javaneraffe-Mensch

Um die Bildung von Mischwesen besser beherrschbar zu machen, sind in den letzten Jahren mehrere Arten von Tier-Tier- und Tier-Mensch-Chimären untersucht worden.

lag dabei auf Tierschutzaspekten. Die Bildung von Tier-Mensch-Chimären wurde nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Rechtlich scheint die Forschung zur chimärischen Xenotransplantation in der Schweiz in einem Graubereich zu liegen. Das Fortpflanzungs- und das Stammzellforschungsgesetz verbieten zwar die Herstellung von Chimären. Unklar bleibt aber, ob die rechtliche Definition von Chimären auch die Mischwesen erfasst, die aus einem Transfer von humanen iPS-Zellen in Tierembryonen entstehen. Es dürfte deshalb zu klären sein, wo die Grenzen des Erlaubten verlaufen: Bei der Herstellung von Tier-Mensch-Embryonen in der Petrischale? Bei der Übertragung der Embryonen in Leihmuttertiere? Bei der Geburt der Mischwesen?

Zu diskutieren ist auch, wer in der Schweiz über Chimärenprojekte entscheiden soll. Klar ist, dass es jeweils einen tierschutzrechtlichen Entscheid der Kantone und deren Tierversuchskommissionen braucht. Da die ethischen Bedenken aber über den Tierschutz hinausgehen, sollten Chimärenprojekte zusätzlich einem spezialisierten ethischen Überprüfungsverfahren Dritter unterliegen. Die Internationale Gesellschaft für Stammzellforschung hat hierzu Empfehlungen veröffentlicht.^{22, 23}

Da international die erste Geburt eines Tier-Mensch-Mischwesens bevorstehen dürfte und die Chimärenforschung in der Schweiz auf Interesse stösst, ist eine öffentliche Debatte geboten. Denn die Gesellschaft sollte als Ganzes entscheiden, ob die mögliche Rettung todkranker Menschen die Schaffung von Tier-Mensch-Chimären rechtfertigt und welche ethischen und rechtlichen Leitplanken für die Forschung gelten sollen.

Es ist unklar, wo rechtlich die Grenzen des Erlaubten verlaufen.

1 Kobayashi T, Yamaguchi T et al. 2010 Generation of rat pancreas in mouse by interspecific blastocyst injection of pluripotent stem cells. *Cell* 142 (5): 787–799.

2 Goto T, Hara H et al. 2019 Generation of pluripotent stem cell-derived mouse kidneys in Sall1-targeted anephric rats. *Nature Communications* 10 (1): 1–9.

3 Kobayashi T, Goto T et al. 2021 Blastocyst complementation using Prdm14-deficient rats enables efficient germline transmission and generation of functional mouse spermatids in rats. *Nature Communications* 12 (1): 1–10.

4 Yamaguchi T, Sato H et al. 2017 Interspecies organogenesis generates autologous functional islets. *Nature* 542 (7640): 191–196.

5 Wu J, Vilarino M et al. 2017b CRISPR-Cas9 mediated one-step disabling of pancreatogenesis in pigs. *Scientific Reports* 7 (1): 1–6.

6 Wang X, Shi H et al. 2020 Generation of rat blood vasculature and hematopoietic cells in rat-mouse chimeras by blastocyst complementation. *Journal of Genetics and Genomics* 47 (5): 249–261.

7 Das S, Koyano-Nakagawa N et al. 2020 Generation of human endothelium in pig embryos deficient in ETV2. *Nature Biotechnology* 38 (3): 297–302.

8 Maeng G, Das S et al. 2021 Humanized skeletal muscle in MYF5/MYOD/MYF6-null pig embryos. *Nature Biomedical Engineering* DOI: 10.1038/s41551-021-00693-1

9 De Los Angeles A, Pho N 2018 Focus: Medical technology: Generating human organs via interspecies chimera formation: Advances and barriers. *The Yale Journal of Biology and Medicine* 91 (3): 333.

10 Kuscu C, Bajwa A et al. 2020 Applications of CRISPR technologies in transplantation. *American Journal of Transplantation* 20 (12): 3285–3293.

11 Siehe 9.

12 Karberg S 2019 Japan erlaubt Chimären-Experimente für Organzucht. *Der Tagesspiegel online* vom 31. Juli 2019. www.tagesspiegel.de/wissen/mischwesen-aus-mensch-und-tier-japan-erlaubt-chimaeren-experimente-fuer-organzucht/24855836.html

13 Servick K 2019 Taking 'baby steps' to human organs in livestock. *Science* 364: 1217–1218.

14 Devolder K, Yip LJ 2020 The ethics of creating and using human-animal chimeras. *ILAR Journal*. DOI: 10.1093/ilar/ilaa002

15 Tan T, Wu J et al. 2021 Chimeric contribution of human extended pluripotent stem cells to monkey embryos ex vivo. *Cell* 184 (8): 2020–2032.

16 Cyranoski D 2019 Japan approves first human-animal embryo experiments. *Nature* 26. DOI: 10.1038/d41586-019-02275-3

17 Oldani G, Peloso A et al. 2018 Chimeric liver transplantation reveals interspecific graft remodelling. *Journal of Hepatology* 69 (5): 1025–1036.

18 SNF 2020 Immunosuppression-free transplantation of autologous livers grown in xenogeneic species. <http://p3.snf.ch/Project-185932>

19 UZH 2020 iPSC-based research in Zurich: Muscle biology. www.ipsc-research.uzh.ch/en/Research-groups/Muscle-biology.html

20 NEK 2006. Forschung an menschlichen Embryonen und Föten. Stellungnahme Nr. 11. Nationale Ethikkommission im Bereich der Humanmedizin. www.nek-cne.admin.ch/inhalte/Themen/Stellungnahmen/embryonen_de.pdf

21 Akademien Schweiz 2009 Interspezies-Mischwesen: Aspekte des Tierschutzes. Stellungnahme der Ethikkommission für Tierversuche der Schweizerischen Akademie für Medizinische Wissenschaften SAMW und der Akademie der Naturwissenschaften Schweiz SCNAT. https://api.swiss-academies.ch/site/assets/files/3495/sn_interspezies_mischwesen_d.pdf

22 Hyun I, Clayton EW et al. 2021 ISSCR guidelines for the transfer of human pluripotent stem cells and their direct derivatives into animal hosts. *Stem Cell Reports* 16 (6): 1409–1415.

23 Lovell-Badge R, Anthony E et al. 2021 ISSCR guidelines for stem cell research and clinical translation: The 2021 update. *Stem Cell Reports* 16 (6): 1398–1408.

24 Kitahara A, Ran Q et al. 2020 Generation of lungs by blastocyst complementation in apneumic Fgf10-deficient mice. *Cell Reports* 31 (6): 107626.

25 Wu J, Platero-Luengo A et al. 2017a Interspecies chimerism with mammalian pluripotent stem cells. *Cell* 168 (3): 473–486.

26 Ruiz-Esteve M, Crane AT et al. 2021 Liver development is restored by blastocyst complementation of HHEX knockout in mice and pigs. *Stem Cell Research & Therapy* 12 (1): 1–13.

27 Siehe 2.

28 Siehe 3.

29 Vilarino M, Rashid ST et al. 2017 CRISPR/Cas9 microinjection in oocytes disables pancreas development in sheep. *Scientific Reports* 7 (1): 1–10.

30 Kim YJ, Kim YK et al. 2020 Generation of apancreatic pigs by CRISPR/Cas9 microinjection. Kalas (Korean Association for Laboratory Animal Science) International Symposium, 131–131.

31 Matsunari H, Watanabe M et al. 2020 Compensation of disabled organogenesis in genetically modified pig fetuses by blastocyst complementation. *Stem Cell Reports* 14 (1): 21–33.

32 Wang J, Liu M et al. 2019 Disabling of neophrogenesis in porcine embryos via CRISPR/Cas9-mediated SIX1 and SIX4 gene targeting. *Xenotransplantation* 26 (3): e12484.

In der digitalen Version sind die Angaben im Quellenverzeichnis mit den entsprechenden URLs verknüpft: www.gentechfrei.ch/tierstudie

Gene Pharming



«Herstellung von humanem Gewebeplasminogen-Aktivator in transgener Mäusemilch»: Mit diesem Titel verkündete die US-Firma Integrated Genetics 1987 nicht nur die Geburt des weltweit ersten GV-Tieres, das in seiner Milch ein Protein aus dem Menschen bildet, sie lancierte damit auch das sogenannte Gene Pharming – ein Forschungsfeld, das Pharmazie und Nutztierhaltung verbindet und mit Gentechnik aus Tieren Bioreaktoren machen will, die für uns Medikamente produzieren.

Gründe für die Lancierung des Gene Pharming gab es damals vor allem drei: Erstens zeichnete sich ab, dass gentechnisch erzeugte Proteine bei vielen Krankheiten helfen können. Zweitens versprach die Herstellung dieser Biologika genannten Arzneistoffe riesige Gewinne. Und drittens bestand der Glaube, dass sich die Proteine in der Milch von Kühen, Ziegen und Kaninchen oder im Eiklar von Hühnern genauer und vor allem günstiger gentechnisch herstellen lassen als in Fermentern mit Bakterien, Hefen oder Säugerzellen. Drei Gründe, weshalb auf den Machbarkeitsnachweis mit der Mäusemilch zahlreiche weitere Gene-Pharming-Projekte folgten.^{1,2}

Wie viele Tiere bisher weltweit als Bioreaktoren getestet und verbraucht worden sind, ist nicht bekannt. Bekannt ist hingegen, dass Biologika mit einem jährlichen globalen Umsatz von rund 300 Milliarden Franken zwar längst zu den erfolgreichsten Medikamenten gehören, sich das Gene Pharming bei deren Herstellung aber nicht durchgesetzt hat. Wie klein der Markt für Biologika aus GV-Tieren ist, zeigt ein Blick in das Register der Europäischen Arzneimittelagentur. Dort sind – Stand Juli 2021 – 296 gentechnisch hergestellte Medikamente enthalten (VFA 2021³). Gerade mal zwei davon stammen aus GV-Tieren. Ausserhalb der EU ist die Situation nicht anders, sind weltweit doch insgesamt nur vier Biologika aus GV-Tieren auf dem Markt (Tabelle 1).

Weshalb Gene Pharming so schlecht abschneidet, hat vor allem zwei Gründe⁴: Der erste liegt in den Schwächen der klassischen Gentechnik. Mit deren Methoden können Forschende nämlich weder bestimmen, wo im Erbgut der Tiere sie die Gene für die Humanproteine einfügen, noch können sie kontrollieren, wie viele Genkopien sie einsetzen. Das hat zur Folge, dass das Gene Pharming auf dem Prinzip von Versuch und Irrtum basiert und die Herstellung tierischer Bioreaktoren, die Humanproteine stabil und in wirtschaftlich rentablen Mengen bilden, Glücksache ist und nur selten gelingt. Der zweite Grund ist, dass Pharmafirmen GV-Tiere gar nicht brauchen, um ihre Biologika herzustellen. Denn mit den Fermentersystemen haben sie längst gut funktionierende, tierfreie und ethisch unumstrittene Produktionsplattformen zur Verfügung. Mehr als 99 Prozent der Biologika werden heute in Fermentern von gentechnisch veränderten Bakterien, Hefen, Säuger-, Insekten- oder Humanzellen produziert. Der «goldene Standard» ist dabei die Herstellung in Säugerzellen⁵. In der EU zum Beispiel stammen 77 Prozent der zwischen 2015 und 2020 neu zugelassenen Biologika aus solchen Zellen (VFA 2021⁶).

Ob die Genomeditierung die Situation ändert und dem Gene Pharming mehr Marktanteile bringt, ist fraglich. Zwar haben einige Forschende – vor allem in China – begonnen, Genomeditierung einzusetzen (Tabelle 2), aber einen Boom lösen die neuen Werkzeuge nicht aus. Denn auch wenn CRISPR einige der bisherigen technischen Probleme wettmacht, sind die neuen Vorteile zu gering, als dass Pharmafirmen auf die Produktion in GV-Tieren umsteigen. Viel eher dürften die Firmen CRISPR dazu verwenden, die Produktion in Säugerzellen zu optimieren, wie es unlängst in verschiedenen Arbeiten demonstriert worden ist.^{7,8,9,10}

Gentechnisch veränderte Tiere werden zu Medikamentenlieferanten – eine neue Art von Nutztieren!

Der Nutzen des Gene Pharming ist umstritten. Es gibt bereits billigere Alternativen.

Tabelle 1: Gentechnisch veränderte Tiere, die kommerziell erhältliche rekombinante Wirkstoffe bilden

Tier	Produkt	Wirkstoff	Indikation	Hersteller	Zulassung
Ziege	ATryn	Antithrombin III	Erbter Antithrombin-Mangel	rEVO Biologics*	USA
Kaninchen	Ruconest	C1-Inhibitor	Hereditäres Angioödem	Pharming Group	EU, USA
	Sevenfact	Faktor VIIA	Hämophilie A und B	HEMA Biologics*	USA
Huhn	Kanuma	Sebelipase	Lysosomale-saure-Lipase-Mangel	Alexion	CH, EU, USA

* Tochterunternehmen von LFB

Obwohl es mehrere Zulassungen gibt, ist die grosse Nachfrage ausgeblieben.

Tabelle 2: Aus GV-Tieren gewonnene Wirkstoffe, die derzeit in Entwicklung sind

Wirkstoff	Potenzielle Verwendung	Hersteller (Land)	Methode	Quelle
Huhn				
Trastuzumab	Biosimilar gegen Brust- und Magenkrebs	Roslin Technologies (UK)	Genomeditierung	https://roslintech.com
Trastuzumab	Biosimilar gegen Brust- und Magenkrebs	Cosmo Bio (Japan)	Genomeditierung	Mukae et al. 2021
Humanes Interferon beta	Biosimilar gegen Multiple Sklerose	NIAIST (Japan)	Genomeditierung	Oishi et al. 2018
Epid. Wachstumsfaktor	Wirkstoffkandidat für Wundheilung	Guangxi University (China)	Genomeditierung	Qin et al. 2019
Kuh				
Somatropin	Biosimilar gegen Minderwuchs	Biosidius (Argentinien)	Klass. Gentechnik	www.biosidius.com.ar
MabThera	Biosimilar gegen Non-Hodgkin-Lymphom	China Agricultural University	Klass. Gentechnik	Zhang et al. 2018
Humanes Lactoferrin	Nahrungsergänzungsmittel	China Agricultural University	Klass. Gentechnik	Wang et al. 2017
Humanes Lysozym	Nahrungsergänzungsmittel	China Agricultural University	Klass. Gentechnik	Lu et al. 2016
Humanes Lactoferrin + humanes Lysozym	Nahrungsergänzungsmittel	INTA (Argentinien)	Klass. Gentechnik	Kaiser et al. 2017
Humanalbumin	Pharmazeutischer Hilfsstoff	WFIRM (USA)	Genomeditierung	Moghaddassi et al. 2014
Humanalbumin	Pharmazeutischer Hilfsstoff	Northwest A&F University (China)	Genomeditierung	Luo et al. 2016
Polyklonale Antikörper	Wirkstoffkandidat gegen Covid-19	SAB Biotherapeutics (USA)	Klass. Gentechnik	Leslie 2020
Schaf				
Melatonin	Nahrungsergänzungsmittel	China Agricultural University	Genomeditierung	Ma et al. 2017
Schwein				
Somatropin	Biosimilar gegen Minderwuchs	CHO-A Pharmaceutical (Südkorea)	Klass. Gentechnik	Lee et al. 2020
Humanalbumin	Pharmazeutischer Hilfsstoff	Military Medical University (China)	Genomeditierung	Peng et al. 2015
Humanes Insulin	Biosimilar gegen Diabetes	GIBM (China)	Genomeditierung	Yang et al. 2016
Wasserbüffel				
Humanes Insulin	Biosimilar gegen Diabetes	ICAR-NDRI (Indien)	Klass. Gentechnik	Mehta et al. 2019
Ziege				
Cetuximab	Biosimilar gegen Darmkrebs	LFB Biotechnologies (Frankreich)	Klass. Gentechnik	Laible et al. 2020
Follitropin	Biosimilar gegen Fertilitätsstörungen	Northwest A&F University (China)	Genomeditierung	Hua et al. 2021
Humanes Lactoferrin	Nahrungsergänzungsmittel	State University (Weissrussland)	Klass. Gentechnik	Semak et al. 2019
Humanes Lactoferrin	Nahrungsergänzungsmittel	Yangzhou University (China)	Genomeditierung	Yuan et al. 2017

GIBM: Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health; ICAR-NDRI: ICAR-National Dairy Research Institute; INTA: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria; NIAIST: National Institute of Advanced Industrial Science and Technology; WFIRM: Wake Forest Institute for Regenerative Medicine

Neu: Biosimilars und Nahrungsergänzungsmittel aus Gene Pharming-Tieren

Wie Tabelle 2 zeigt, gibt es derzeit zwei Trends im Gene Pharming. Einerseits versuchen Firmen, GV-Tiere zu kreieren, die Nachahmerpräparate von Biologika – sogenannte Biosimilars – herstellen. Diese Präparate sind in der Regel günstiger als die Originale, weshalb sie die Kosten im Gesundheitssystem senken und mehr Menschen den Zugang zu Biologika ermöglichen können. Zudem erhöhen sie die Versorgungssicherheit. Ihre Herstellung ist deshalb grundsätzlich zu begrüßen. Fraglich ist jedoch auch hier, weshalb dazu Tiere benutzt werden müssen, wenn die Herstellung tierfrei in Fermentern möglich ist. Die beiden Firmen Roslin Technologies und Cosmo Bio zum Beispiel haben jeweils Hühner so verändert, dass sie in ihrem Eiklar Trastuzumab bilden – und das obwohl bereits sechs Biosimilars dieses Krebsmittels aus Säugerzellen auf dem Markt sind.

Der zweite Trend ist die Herstellung von Wirkstoffen, die als Nahrungsergänzungsmittel oder in funktionellen Lebensmitteln einsetzbar sind (siehe Tabelle 2). Gleich mehrere Gruppen arbeiten dabei daran, humanes Lactoferrin – ein antibakteriell und entzündungshemmend wirkendes Protein – in GV-Tieren herzustellen. In Weissrussland soll es eine Herde mit 200 Ziegen¹¹ und in China eine Herde mit 200 Kühen geben¹², aus deren Milch humanes Lactoferrin gewonnen wird. Ob die Herstellung der gesundheitsfördernden Substanz die gentechnische Veränderung von Kühen und Ziegen rechtfertigen kann, ist fraglich. Nicht nur, weil es mit Fermentern eine alternative Herstellungsform gibt, sondern auch, weil eine gesunde Ernährung ohne diese Substanz möglich ist.

Tierfabriken für menschliche Antikörper

Eine besondere Form des Gene Pharming findet sich bei der Erforschung von humanen monoklonalen Antikörpern. Diese kurz hmAK genannten Therapeutika finden in der Medizin zunehmend Verwendung. Hergestellt werden sie zwar letztendlich mit GV-Mikroorganismen in Fermentern, aber bei ihrer Entwicklung kommen GV-Tiere zum Einsatz, die die hmAK für Tests herstellen. Eingesetzt werden dabei vor allem Mäuse, seltener auch Ratten, Kühe und Hühner¹³. Mit CRISPR könnten zudem auch Ziegen¹⁴ und Schweine (Chen et al. 2015¹⁵) hinzukommen. Mehrere Firmen haben hier eigene, patentierte Tierlinien entwickelt wie etwa HuMAbMouse, XenoMouse, VeloImmune Mouse oder OmniChicken. Diese Tiere sind alle so gentechnisch verändert, dass die Antikörper, die sie als Reaktion auf ein Antigen bilden, teilweise oder vollständig menschlich sind. Diese Antikörper werden dann daraufhin geprüft, ob sie in Menschen therapeutisch wirksam sind.

Rund drei Viertel der heute als Biologika zugelassenen hmAK gehen auf die Entwicklung mit GV-Tieren zurück.¹⁶ Dass es auch ohne Tiere geht, zeigt sich an den restlichen zugelassenen hmAK. Sie stammen nämlich aus Forschung, die auf die sogenannte Displaytechnik setzt, mit der die Antikörper in Hefen oder Bakterienviren generiert werden.^{17, 18}

Die Verfügbarkeit der Displaytechnik ist einer der Gründe, weshalb der Beirat des EU-Referenzlabors für Alternativen zu Tierversuchen (EURL-ECVAM¹⁹) im Jahr 2020 empfahl, dass Wissenschaft und Industrie bei der Antikörperproduktion auf Tiere verzichten.²⁰ Und die EU-Länder forderte er dazu auf, Entwicklung und Herstellung von Antikörpern in Tieren nur noch dann zu bewilligen, wenn dies wissenschaftlich gerechtfertigt ist.^{21, 22}

Mehrere Firmen haben eigene, patentierte Tierlinien mit Mäusen und Hühnern entwickelt.

Gene Pharming in der Schweiz

Gene Pharming ist in der Schweiz grundsätzlich möglich, wenn es der Therapie von Menschen dient. Unklar ist hingegen, ob Gene Pharming-Produkte in der Schweiz als Nahrungsergänzungsmittel oder in funktionellen Lebensmitteln in Verkehr gebracht werden dürften.²³ Da solche Produkte im Grenzbereich zwischen Lebens- und Arzneimitteln liegen, könnte im Einzelfall zu klären sein, ob eine Bewilligung im Lichte von Artikel 9 Gentechnikgesetz zulässig ist. Zudem könnte es möglich sein, dass mit Gene Pharming hergestellte Nahrungsergänzungsmittel via Novel-Food-Zulassung der EU in die hiesigen Regale kommen. Seit 2020 sind nämlich gentechnisch hergestellte Produkte, die in der EU als neuartige Lebensmittel zugelassen sind, automatisch auch in der Schweiz verkehrsfähig.

Von den mehr als 200 gentechnisch hergestellten Medikamenten, die in der Schweiz zugelassen sind, stammt nur eines aus einem GV-Tier: Das aus Hühnereiern gewonnene Kanuma kann seit 2016 zur Behandlung von Menschen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase eingesetzt werden. Mit Ruconest befindet sich ein Gene Pharming-Produkt zudem in klinischen Tests. Das Universitätsspital Basel prüft gemeinsam mit der Herstellerfirma, ob das in Kaninchen hergestellte Medikament bei schweren SARS-CoV-2-Infektionen, bei Nierenschäden nach Herzinfarkt oder bei kontrastmittelinduziertem Nierenversagen helfen kann.²⁴

Forschung zur Herstellung von Gene Pharming-Tieren gibt es in der Schweiz derzeit nicht. Ein Ende der 1980er-Jahre an der ETH Zürich gestartetes Projekt zur Herstellung von Interleukin in Kaninchen²⁵ ist abgebrochen worden.

Die beiden Schweizer Biologika-Hersteller Roche und Novartis produzieren ihre Gentech-Medikamente alle tierfrei in Fermentern. Was die Entwicklung von hmAK-basierten Biologika betrifft, setzt jedoch zumindest Novartis auf den Einsatz von GV-Tieren.²⁶

Mit der Fermenterproduktion und der Phagenteknik gibt es längst tierfreie Alternativen zum Gene Pharming. Forschung und Industrie sollten deshalb auf den Einsatz von GV-Tieren verzichten, und Bund und Kantone sollten Projekte mit Gene Pharming und dessen Produkten nur dann fördern und bewilligen, wenn der Einsatz der GV-Tiere wissenschaftlich begründet ist.

Ob Gene Pharming-Produkte in der Schweiz als Nahrungsergänzungsmittel oder in funktionellen Lebensmitteln in Verkehr gebracht werden dürfen, ist noch nicht geklärt.

1 Houdebine LM 2009 Production of pharmaceutical proteins by transgenic animals. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 32 (2): 107-121.

2 Bertolini LR et al. 2016 The transgenic animal platform for biopharmaceutical production. *Transgenic Research* 25 (3): 329-343.

3 VFA 2021.

4 Walsh G 2018 Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nature Biotechnology* 36 (12): 1136-1145.

5 Hunter P 2019 The prospects for recombinant proteins from transgenic animals. *EMBO Reports* 20 (8): e48757.

6 VFA 2021.

7 Lin PC et al. 2021 Improving antibody production in stably transfected CHO cells by CRISPR-as9-mediated inactivation of genes identified in a large-scale screen with Chinese Hamster-specific siRNAs. *Biotechnology Journal* 16 (3): 2000267.

8 Schweickert PG et al. 2021 CRISPR/Cas12a-mediated CHO genome engineering can be effectively integrated at multiple stages of the cell line generation process for bioproduction. *Biotechnology Journal* 16 (4): 2000308.

9 Tripathi NK, Shrivastava A 2019 Recent developments in bioprocessing of recombinant proteins: expression hosts and process development. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 7: 420.

10 Dangi AK et al. 2018 Cell line techniques and gene editing tools for antibody production: a review. *Frontiers in Pharmacology* 9: 630.

11 Semak I et al. 2019 Development of dairy herd of transgenic goats as biofactory for large-scale production of biologically active recombinant human lactoferrin. *Transgenic Research* 28 (5): 465-478.

12 Wang M et al. 2017 Large-scale production of recombinant human lactoferrin from high-expression, marker-free transgenic cloned cows. *Scientific Reports* 7 (1): 1-10.

13 Ma B, Osborn M 2021 Transgenic animals for the generation of human antibodies. In: *Introduction to Antibody Engineering*. Springer, Cham: 97-127.

14 Fan Z et al 2019. Towards the generation of transchromosomal goats for the production of fully human immunoglobulin. *Reproduction, Fertility and Development* 31 (1): 228-228.

15 Chen F et al. 2015 Generation of B cell-deficient pigs by highly efficient CRISPR/Cas9-mediated gene targeting. *Journal of Genetics and Genomics* 42 (8): 437-444.

16 Siehe 13.

17 Valldorf B et al. 2021 Antibody display technologies: selecting the cream of the crop. *Biological Chemistry*. Vorveröffentlichung DOI: 10.1515/hsz-2020-0377

18 Siehe 13.

19 EURL-ECVAM.

20 Gray AC et al. 2020a Animal-free alternatives and the antibody iceberg. *Nature Biotechnology* 38 (11): 1234-1239.

21 Viegas Barroso J, Halder M, Whelan M 2020 EURL ECVAM recommendation on non-animal-derived antibodies. EUR 30185 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg. <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC120199>

22 Gray AC et al. 2020b Animal-derived-antibody generation faces strict reform in accordance with European Union policy on animal use. *Nature Methods* 17 (8): 755-756.

23 Eckhardt E, Marti M 2010 Lebensmittel: Neue bio- und nanotechnische Entwicklungen. Gutachten erstellt im Auftrag der Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH). www.ekah.admin.ch/inhalte/_migrated/content/uploads/Gutachten_Lebensmittel_technische_Entwicklungen_risicare_100414.pdf

24 Kofam 2021 Studienregister SNCTP. Koordinationsstelle Forschung am Menschen. www.kofam.ch/de/studienportal/

25 Bühler TA et al. 1990 Rabbit beta-casein promoter directs secretion of human interleukin-2 into the milk of transgenic rabbits. *Bio/Technology* 8 (2): 140-143.

26 Lu RM et al. 2020 Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *Journal of Biomedical Science* 27 (1): 1-30.

Literatur Tabellen

Hua R, Liu J et al. 2021 Novel functional recombinant human follicle-stimulating hormone acquired from goat milk. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 69 (9): 2793-2804.

Kaiser GG et al. 2017 Detection of recombinant human lactoferrin and lysozyme produced in a bitransgenic cow. *Journal of Dairy Science* 100 (3): 1605-1617.

Laible G et al. 2020 Transgenic goats producing an improved version of cetuximab in milk. *FASEB BioAdvances* 2 (11): 638-652.

Lee SY et al. 2020 Structural and functional characterization of recombinant human growth hormone isolated from transgenic pig milk. *Plos one* 15 (7): e0236788.

Leslie M 2020 This cow's antibodies could be the newest weapon against COVID-19. *Science* 10.1126/science.abd1902.

Lu D et al. 2016 Large-scale production of functional human lysozyme from marker-free transgenic cloned cows. *Scientific Reports* 6 (1): 1-9.

Luo Y et al. 2016 Generation of TALE nickase-mediated gene-targeted cows expressing human serum albumin in mammary glands. *Scientific Reports* 6 (1): 1-11.

Ma T et al. 2017 An AANAT/ASMT transgenic animal model constructed with CRISPR/Cas9 system serving as the mammary gland bioreactor to produce melatonin-enriched milk in sheep. *Journal of Pineal Research* 63 (1): e12406.

Mehta P et al. 2019 Comparative analysis of buffalo (*Bubalus bubalis*) non-transgenic and transgenic embryos containing human insulin gene, produced by SCNT. *Theriogenology* 135: 25-32.

Moghaddassi S, Eyestone W, Bishop CE 2014 TALEN-mediated modification of the bovine genome for large-scale production of human serum albumin. *PLoS one* 9 (2): e89631.

Mukae T et al. 2021 Production of recombinant monoclonal antibodies in the egg white of gene-targeted transgenic chickens. *Genes* 12 (1): 38.

Oishi I et al. 2018 Efficient production of human interferon beta in the white of eggs from ovalbumin gene-targeted hens. *Scientific Reports* 8 (1): 1-12.

Peng J et al. 2015 Production of human albumin in pigs through CRISPR/Cas9-mediated knockin of human cDNA into swine albumin locus in the zygotes. *Scientific Reports* 5 (1): 1-6.

Qin X et al. 2019 Efficient knock-in at the chicken ovalbumin locus using adenovirus as a CRISPR/Cas9 delivery system. *Biotech* 9 (12): 1-10.

Yang Y et al. 2016 Genetically humanized pigs exclusively expressing human insulin are generated through custom endonuclease-mediated seamless engineering. *Journal of Molecular Cell Biology* 8 (2): 174-177.

Yuan YG et al. 2017 Human lactoferrin efficiently targeted into caprine beta-lactoglobulin locus with transcription activator-like effector nucleases. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences* 30 (8): 1175.

Zhang R et al. 2018 A novel glycosylated anti-CD20 monoclonal antibody from transgenic cattle. *Scientific Reports* 8 (1): 1-11.

In der digitalen Version sind die Angaben im Quellenverzeichnis mit den entsprechenden URLs verknüpft: www.gentechfrei.ch/tierstudie

Fazit



Mit der Entdeckung der Genschere CRISPR/Cas hat sich eine neue Dimension der gentechnischen Manipulation von Tieren aufgetan. Das neue Werkzeug hat die gentechnische Manipulation von Tieren deutlich vereinfacht und beschleunigt. Noch nie wurden so viele verschiedene Tierarten für die Zwecke der Forschung und Züchtung gentechnisch verändert. Die Anwendungsgebiete reichen von der biomedizinischen Forschung über Landwirtschaft bis zu Naturschutzzwecken, aber auch bei Heimtieren soll die Genomeditierung zum Einsatz kommen. Die Notwendigkeit, global gültige Richtlinien zum Einsatz neuer Gentechnikwerkzeuge bei Tieren zu erarbeiten, wird dabei immer dringlicher.

Die Erfahrungen mit den Organismen, die mit dieser Technologie hergestellt wurden, sind spärlich, die Risiken grösstenteils ungeklärt. Dies obwohl schwerwiegende Folgen für Natur und Mensch nicht auszuschliessen sind – vor allem bei Anwendungen, die in die Natur freigesetzt werden, wie die gentechnische Kettenreaktion Gene Drives. Trotzdem haben die Behörden einiger Länder bereits ihre Absicht bekundet, die Vorschriften für die Zulassung von genomeditierten Tieren zu lockern. Ein verfrühter und unverantwortbarer Schritt. Denn die Einführung solcher neuer Technologien muss nicht nur mit den Interessen des Marktes, der Produktion und des Menschen in Einklang gebracht werden, es muss ebenfalls sichergestellt werden, dass Gesundheit, Tierwohl und Umwelt auf keinen Fall unter nicht mehr umkehrbaren Spätfolgen des Eingriffs ins Erbgut leiden. Auch das Wohlergehen der Tiere und besonders ihre Bedürfnisse nach angemessenen Haltungsbedingungen und Pflege darf nicht ausser Acht gelassen werden.

Die Anzahl der Tierversuche mit gentechnisch veränderten Tieren und die Häufigkeit der Nutzung von genetisch modifizierten Tiere in der Forschung steigt weltweit rapide an. In der Schweiz wurden zwischen 2017 und 2019 insgesamt über 450 000 GVT in Tierversuchen eingesetzt. Mit genomeditierenden Methoden kann innert weniger Wochen beispielsweise ein Wunsch-Mausmodell hergestellt werden. Ein Gentechniktrend ist die vermehrte Patentanmeldung auf lebende GV-Versuchstiere. In Europa gibt es bereits mehr als 1500 Patente auf Tiere, darunter auch solche auf gentechnisch veränderte Schimpansen. Die Patenterteilung ist wirtschaftlich attraktiv, weshalb es auch immer mehr Firmen gibt, die sich um solche Patente bemühen und dafür Millionenbeträge investieren. Auch das Artenspektrum von Tieren mit gentechnischen Veränderungen wird jährlich etwas breiter. Wurden früher beispielsweise vor allem Mäuse gentechnisch verändert, so sind es heute auch Ratten, Affen, Fische, Kaninchen, Amphibien wie Krallenfrösche, Hamster, Schweine, Hunde, Hühner und Schafe. Kaum je transparent wird – auch nicht in den Fachpublikationen –, was die Nutzung als Krankheitsmodell für die Versuchstiere und ihr Leben in der Versuchstierhaltung bedeutet. Welche Schäden, welches Leid, welche Ängste damit verbunden und in welchem Ausmass sie dadurch belastet sind. Der Schweizer Tierschutz STS hat sich viele Jahre dafür eingesetzt, dass Tierversuche mit Schweregrad 3 verboten werden. Leider wurden politische Vorstösse in diese Richtung allesamt bachab geschickt, obwohl vielen Schweizer Tierversuchen eine ungenügende Qualität und Aussagekraft attestiert wurde. Die schlechte Qualität und Aussagekraft von Tierversuchen und deren schlechte Übertragbarkeit auf den Menschen rechtfertigen schwer belastende Tierversuche weder aus wissenschaftlicher Sicht noch aus ethischer Betrachtungsweise. Aus Sicht des Tierschutzes stellt sich die Frage, ob die gentechnische Veränderung von Versuchstieren, um sie einem menschlichen Krankheitsbild anzuglei-

Risiken und Folgen für Mensch und Natur sind noch weitgehend ungeklärt – klare Richtlinien zum Einsatz der neuen Gentechnik wären notwendig.

Genomeditierte Versuchstiere → S. 7

chen und sie dafür künstlich schwer krank zu machen, nicht per se bereits eine übermässige Instrumentalisierung, ein tiefgreifender Eingriff in ihr Erscheinungsbild und in ihre Fähigkeiten darstellt. Hält die Güterabwägung für die Versuchsbewilligung und die Erzeugung gentechnisch veränderter Tiere auch Stand, wenn damit schwere Leiden und Schäden, starke langandauernde Schmerzen und grosse Ängste den Alltag der Versuchstiere in der Käfighaltung begleiten, bis der Tod sie schlussendlich von ihrem Leid erlöst?

Seit 35 Jahren wird in der Tierzucht daran gearbeitet, Nutztiere gentechnisch zu verändern. Der Erfolg war bisher sehr bescheiden. Einzig das GalSafe-Schwein der Firma Revivacor ist marktfähig geworden. Mit dem Aufkommen der Genomeditierung hat sich jedoch innert kürzester Zeit ein neues Forschungsfeld eröffnet. Begünstigt wird der Boom durch das sich ändernde regulatorische Umfeld. Mehrere Länder – darunter Japan, Kanada, Brasilien, Argentinien und Australien – haben bereits entschieden, genomeditierte Tiere weniger streng zu regulieren. In vielen Ländern steht die Regulierung der Genomeditierung jedoch noch aus – so in den USA, China, der EU und der Schweiz. Bereits heute sorgen die unterschiedlichen Regulierungsansätze für Unsicherheit und Intransparenz. Aus der Sicht des Konsumentenschutzes ist eine Deregulierung aus verschiedenen Gründen bedenklich. Einerseits könnte ein Wegfallen der Deklarationspflicht die Wahlfreiheit der Konsumierenden bei allen tierischen Lebensmitteln gefährden, andererseits besteht bei einer Abschwächung der bestehenden Regulierung die Gefahr, dass die im Gentechnikgesetz vorgeschriebenen Sicherheitsprüfungen gelockert oder ganz den Firmen überlassen werden. Auch das Tierwohl könnte bei einer Deregulierung einen massiven Rückschlag erleiden, denn der grösste Teil der Forschungsprojekte im Bereich der Nutztierzucht zielt auf eine erhöhte Produktion ab, sei es eine Ertragssteigerung bei Fleisch, Milch, Eiern oder Wolle. Doch auch scheinbar tierfreundliche Ansätze wie Hornlosigkeit, Krankheitsresistenz oder Beeinflussung der geschlechtlichen Ausprägung fördern eher die intensive Tierzucht und -haltung oder legitimieren eher ihr Fortbestehen als dass sie dem Wohlergehen der Tiere dienlich wären.

Ein Verzicht auf genomeditierte Nutztiere ist daher ratsam und entspricht dem Geiste der Bundesverfassung, welche vorschreibt, dass bei Gentechnik an Tieren der Würde der Kreatur Rechnung zu tragen ist (Artikel 120 BV) – ein Grund, weshalb die Erzeugung von GV-Wirbeltieren für landwirtschaftliche Zwecke heute nicht erlaubt ist.

Auch bei Fischen wird seit Mitte der 1990er-Jahre in der Fischzucht mit bescheidenem Erfolg mit Gentechnik experimentiert. Einzig ein Lachs, dem ein artfremdes Wachstumsgen ins Erbgut eingefügt wurde, erhielt seit 2015 in mehreren Ländern in Nord- und Südamerika eine Zulassung. Aktuell finden sich aber mindestens 37 Forschungsprojekte, die mit Genomeditierung kommerziell interessante Eigenschaften zu beeinflussen versuchen. Führend sind USA und China, aber auch in Europa, besonders in Norwegen, einem der wichtigsten Exporteure von Fischerzeugnissen, wird intensiv geforscht. Im Zentrum der meisten Vorhaben stehen auch bei Fischen Wachstum und Gewicht gefolgt von verbesserter Krankheitsresistenz. Der Einsatz von CRISPR dürfte in den kommenden Jahren zu einer Reihe von Kommerzialisierungen von GV-Fischen führen, vor allem in Ländern, welche die Genomeditierung dereguliert haben. Dies dürfte zur Folge haben, dass Fischerzeugnisse ohne Deklaration und besonders gravierend, ohne vorherige staatliche Sicherheitsprüfung, auch bei uns in den Verkauf gelangen könnten.

Genomeditierte Nutztiere → S. 25

Genomeditierte Speisefische → S. 35

Der Fokus der Genomeditierungsvorhaben bei Heimtieren ist vergleichbar mit denjenigen in der Nutztierhaltung. Es wird an Eigenschaften wie Grösse, Krankheitsresistenz, Verhalten oder Erscheinungsbild geforscht. Letzterem kommt bei Heimtieren oft ein besonders hoher Stellenwert zu, was die Besorgnis weckt, dass ein Markt für Designertiere auf Bestellung entstehen könnte und die negativen Folgen der Zucht auf äusserliche Rassenmerkmale, die bereits heute oft Tierleid verursachen, zusätzlich verstärkt würden. Da der Beziehung Mensch-Tier bei Heimtierhaltung eine besondere Rolle zukommt, wird aber auch an Anwendungen wie sie aus der Humanmedizin bekannt sind, geforscht. Auch Heimtiere leiden im Alter an Diabetes, Tumoren oder allgemeinen Alterserkrankungen. Auf Gentherapien spezialisierte Firmen haben dieses Potenzial erkannt und testen Möglichkeiten, wie Therapien aus der Humanmedizin für die Veterinärmedizin adaptiert werden können.

Gene Drives sind eine extreme Form der neuen gentechnischen Verfahren und daher wohl deren gefährlichste Anwendung. Es handelt sich dabei um eine Art gentechnische Kettenreaktion, die es möglich macht, künstlich veränderte Gene rasch in einer ganzen Population zu verbreiten. Damit sollen beispielsweise Tierarten, die sich in Gebieten, in denen sie ursprünglich nicht heimisch waren, verbreiten, bekämpft werden. Auch potenzielle Naturschutzanwendungen haben das Interesse der Gentechnologie geweckt. So soll dem bedrohten Feuersalamander mit der Gene-Drive-Technologie ein Resistenzgen gegen einen aus Asien eingeschleppten Hautpilz der Fortbestand gesichert werden. Doch Gene Drives sind nur schwer kontrollierbar und könnte schwerwiegende Folgen haben. Auf internationaler Ebene hat sich die Weltnaturschutzunion IUCN 2021 daher für einen dreijährigen Diskussionsprozess zu Fragen der Anwendung von Gene Drives im Naturschutz ausgesprochen.

Eingriffe mit der Genschere sollen auch dazu genutzt werden, die Auswirkungen des vom Menschen verursachten Biodiversitätsverlustes zu verlangsamen und möglichst vielen gefährdeten Arten eine Art Verschnaufpause vor dem drohenden Aussterben zu verschaffen. Das Thema beschäftigt die internationalen Naturschutzgremien und Forschungsgruppen daher aktuell sehr. Eine zentrale Frage ist dabei, ab welchem Gefährdungsstatus welche Methoden überhaupt eingesetzt werden dürfen und wer darüber entscheidet. Eine gesellschaftlich breiter abgestützte Beurteilung ist folglich unerlässlich. Das grösste Medienecho weltweit haben waghalsige Wiederauferstehungsprojekte für ausgestorbene Arten erlangt, beispielsweise für das vor Tausenden von Jahren ausgestorbene Mammut.

Seit 1992 wird daran geforscht, Schweine gentechnisch so zu verändern, dass ihre Organe, Gewebe und Zellen in der Humanmedizin verwendet werden können. Da Mensch und Schwein aber rund 80 Millionen Jahre Evolution trennen, bilden Unterschiede in der Physiologie sowie die Immunabwehr hohe Barrieren, die nur mit mehrfachen gentechnischen Veränderungen überbrückbar sind. Wie viele Änderungen in welcher Kombination für welches Organ genau notwendig sind, ist unklar und Gegenstand laufender Diskussionen und Untersuchungen. Die Genschere CRISPR hat die Herstellung mehrfach veränderter Schweine einfacher und schneller gemacht und dem Forschungsfeld somit einen Schub verliehen. Dass die Xenotransplantation erneut hoch im Kurs steht, hat noch einen weiteren Grund: Forschende hoffen nämlich, mit CRISPR das Risiko von Zoonosen – Krankheiten, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden können – mit der Genomeditierung besser kontrollieren zu können. Zoonosen sind nicht nur für die Personen, die die Organe empfangen eine

Heim- und Sporttiere → S. 41

Genomeditierung bei Wildtieren und im Naturschutz → S. 47

Xenotransplantation → S. 57

Bedrohung, sondern auch für die breite Bevölkerung, könnten sie doch im schlimmsten Fall eine Pandemie auslösen. In der Schweiz ist Xenotransplantation grundsätzlich möglich. Ein Verbot und ein Moratorium, die um die Jahrtausendwende zur Diskussion standen, fanden in der Politik keine Mehrheit. Die Forschung ist hierzulande auf Universitäten beschränkt. In Europa ist die Schweiz dabei eines der führenden Länder.

Die Schaffung von Schwein-Mensch-Mischwesen als Organlieferanten ist eine besonders umstrittene Form der Xenotransplantation. Mit CRISPR hat dieses Forschungsgebiet einen Aufschwung erfahren. Neu erfolgt die Vermischung in einem sehr frühen Stadium: Stammzellen von Menschen werden in fünf oder sechs Tage alte Tierembryonen platziert. Da nicht steuerbar ist, wo sich die menschlichen Zellen dort ansiedeln, könnten sie sich im Tier auch in moralisch besonders bedenkliche Körperteile weiterentwickeln – so etwa zu Spermien und Eizellen oder zu Nervenzellen im Gehirn. Noch ist nie ein Tier-Mensch-Embryo ausgetragen worden. Forschende haben sich zwar bisher an das Moratorium gehalten, das die National Institutes of Health 2015 in Kraft setzten. In Japan und den USA – den beiden führenden Ländern der chimärischen Transplantation – könnte diese Pause bald aufgehoben werden. Japan lockerte 2019 seine diesbezüglichen Regeln. Projekte zur chimärischen Xenotransplantation gibt es auch in der Schweiz. An der Universität Genf arbeiten Forschende daran, die Herstellung chimärischer Lebern bei Nagetieren zu modellieren. Rechtlich liegt die Forschung zur chimärischen Xenotransplantation in der Schweiz in einem Graubereich. Es dürfte deshalb zu klären sein, wo die Grenzen des Erlaubten verlaufen.

Beim Gene Pharming – einem Forschungsfeld, das Pharmazie und Nutztierhaltung verbindet – werden mit Gentechnik aus Tieren Bioreaktoren gemacht, die für uns Medikamente produzieren. Die Herstellung dieser Biologika genannten Arzneistoffe versprach einst riesige Gewinne. Es bestand der Glaube, dass sich die Proteine in der Milch von Kühen, Ziegen und Kaninchen oder im Eiklar von Hühnern genauer und vor allem günstiger gentechnisch herstellen lassen als in Fermentern mit Bakterien, Hefen oder Säugerzellen. Das Gene Pharming hat sich aber im Gegensatz zu Fermentern nicht durchgesetzt. Ob die Genomeditierung die Situation ändert und dem Gene Pharming wieder mehr Marktanteile bringt, ist fraglich. Zwar gibt es entsprechende Forschung mit Genomeditierung – vor allem in China – aber einen Boom auszulösen vermochten die neuen Werkzeuge nicht. Denn auch wenn CRISPR einige der bisherigen technischen Probleme löst, sind die neuen Vorteile zu gering, als dass Pharmafirmen auf die Produktion in GV-Tieren umsteigen werden. Viel eher dürften die Firmen CRISPR dazu verwenden, die Produktion in Säugerzellen zu optimieren, wie es unlängst in verschiedenen Arbeiten demonstriert worden ist. Gene Pharming wäre in der Schweiz grundsätzlich möglich, wenn es der Therapie von Menschen dient. Unklar ist hingegen, ob Gene Pharming-Produkte in der Schweiz als Nahrungsergänzungsmittel oder in funktionellen Lebensmitteln in Verkehr gebracht werden dürften.

Mensch-Tier-Chimären → S. 63

Gene Pharming → S. 69

Glossar

Für eine genauere Erklärung weiterer Begriffe rund um die Bio- und Gentechnologie siehe: www.gentechfrei.ch/de128-glossar

● Klassische/alte Gentechnik

Gentechnikverfahren der ersten Generation. Der Ort des Einbaus eines neuen Genkonstruktes kann nicht kontrolliert werden, komplexere Veränderungen lassen sich kaum herstellen. Oft werden artfremde Gene eingefügt (● **transgene Tiere**).

● Neue gentechnische Verfahren

Neuere Verfahren der gentechnischen Manipulation des Erbguts. Mit diesen Verfahren glaubt man sich in der Lage, das Erbgut und die Genregulation zielgerichtet, geplant und ohne erhebliche Nebenwirkungen manipulieren zu können (● **Genomeditierung/Genome Editing**).

● Genomeditierung/Genome Editing

Oberbegriff für neuere gentechnische Verfahren, die die DNA an vorgegebenen Stellen schneiden können, um dort Änderungen vorzunehmen. Die Eingriffe lassen sich im Vergleich zur ● **klassischen Gentechnik** besser steuern, Nichtzieleffekte sind jedoch keine Seltenheit. Die derzeit beliebteste Technik der Genomeditierung basiert auf den ● **CRISPR/Cas-Komplex**. Wird oft als Synonym der ● **neuen gentechnischen Verfahren** verwendet: Die im Namen angedeutete Präzision eines Textbearbeitungsprogramms ist jedoch wegen der unbeabsichtigten Nebenwirkungen nicht zutreffend.

● Genschere – CRISPR/Cas

Im Jahre 2012 entwickeltes Werkzeug der ● **Genomeditierung**. Mithilfe der Genschere lassen sich im Erbgut Gene ausschalten, verändern, entfernen oder hinzufügen. Das Werkzeug besteht aus einer Art Lupe für die Suche nach der zu verändernden Stelle (Leit-RNA) und einem Schneideenzym (Cas-Protein).

● Gentechnisch veränderter Organismus (GVO)

Gentechnisch veränderte Organismen sind Organismen, deren genetisches Material so verändert worden ist, wie dies unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt. Auch Produkte der ● **neuen gentechnischen Verfahren/Genomeditierung** sind GMO.

● Transgene Tiere

Gentechnisch veränderte Tiere, in die ein oder mehrere artfremde Gene eingeführt worden sind. Der Verzicht auf fremde Gene, wie es bei den ● **neuen gentechnischen Verfahren** oft der Fall ist, bietet keine erhöhte Sicherheit. Der Eingriff ins Genom hat nach wie vor unvorhersehbare Nebeneffekte zur Folge. Zudem macht die Technologie auch vor Mutationen besonders geschützte Genorte für Veränderungen erreichbar und erlaubt multiple Eingriffe gleichzeitig (Multiplexing). Das Risiko erhöht sich dementsprechend.

Impressum

Herausgeberin

SAG Schweizer Allianz Gentechfrei
Hottingerstrasse 32
8032 Zürich
044 262 25 63
info@gentechfrei.ch
www.gentechfrei.ch
IBAN CH07 0900 0000 8000 0150 6

Schweizer Tierschutz STS

Dornacherstrasse 101
4018 Basel
061 365 99 99
sts@tierschutz.com
www.tierschutz.com
IBAN CH24 0077 0016 0505 5734 2

Redaktion

Julika Fitzi-Rathgen
Zsofia Hock
Paul Scherer

Korrektorat

Text perfekt, Zug

Gestaltung

Bivgrafik GmbH, Zürich

Bildbearbeitung

Walker dtp, Winterthur

Druck

Bacher PrePress AG, Schachen

Auflage

1 000 Ex.

Datum

März 2022

