

Der mögliche Missbrauch der Genetik für biologische Waffen

S. M. Whitby, P. D. Millett und M. R. Dando

(Vortrag gehalten am 9. Juni 2001 auf der Tagung „Biowaffen im 21. Jahrhundert“ in Dresden)

Einführung

Biologische Kriegsführung ist durch die Biowaffen-Konvention (Biological and Toxin Weapons Convention - BTWC) rundum verboten. Artikel 1 der Konvention definiert das Verbot folgendermaßen:

Jeder Vertragsstaat (...) verpflichtet sich,

(1) Mikrobiologische oder andere biologische Agenzien oder Toxine, ungeachtet ihres Ursprungs oder ihrer Herstellungsmethode, von Arten und in Mengen, die nicht durch Vorbeugungs-, Schutz- oder sonstige friedliche Zwecke gerechtfertigt sind (...)

niemals zu entwickeln, herzustellen, zu lagern oder anders zu erwerben (...).

Seit der Verabschiedung der BTWC vor drei Jahrzehnten wächst die Befürchtung, dass die Genetik möglicherweise auch für die Produktion von Biowaffen eingesetzt werden könnte. Dieser Beitrag wird diesen Punkt zunächst anhand der Hintergrundpapiere illustrieren, die von den Vertragsstaaten während der fünfjährigen Überprüfungskonferenzen der BTWC in 1980, 1986, 1991 und 1996 vorgelegt wurden.

Die Befürchtungen konzentrieren sich nicht nur auf die Genetik, sondern auch auf den Missbrauch der Genomik, d.h. auf die Anwendung von DNA-Sequenzierung und Genom-Entschlüsselung zur Untersuchung und Herstellung bioaktiver Moleküle.¹ Die zunehmende Destruktivität der Waffensysteme ist allgemein bekannt: Artillerie im 1. Weltkrieg, strategische Bombardements im 2. Weltkrieg und die Entwicklung von Atom- und Wasserstoffbombe. Es ist schon schwieriger sich klarzumachen, dass Biowaffen nicht einfach nur durch eine physische Zerstörung wie andere Waffen auch funktionieren. Es gibt eine Vielzahl von biologischen Waffen (Krankheitserregern), die viele verschiedene Organismen angreifen und auf viele verschiedene Arten Zerstörung anrichten können. Die Genomik bringt eine neue Dimension in diese Problematik, da ihr Missbrauch eindeutig ganz neue Möglichkeiten für die Waffenkonstrukteure eröffnet.

In diesem Beitrag werden wir versuchen zu zeigen, dass die Hauptstoßrichtung künftiger Entwicklungen die Anwendung der modernen Biologie zur Produktion von militärisch signifikanteren Biowaffen sein wird, wenn sie nicht durch konzertierte internationale Aktivitäten verhindert werden kann.

Andererseits wollen wir verdeutlichen, dass die internationale Gemeinschaft die Entwicklung solcher Bedrohungen durchaus verhindern kann. Wir denken, dass eine Reihe von Maßnahmen den Gebrauch von Krankheit als Waffe auch künftig effektiv bannen und sicherstellen könnte, dass die genomische Revolution nur für nutzbringende, friedliche Zwecke genutzt wird.

Überprüfungskonferenzen der BTWC

Die ersten Schritte der Gentechnologie wurden bereits Anfang der 1970er Jahre unternommen, ungefähr zur gleichen Zeit, als die BTWC verhandelt wurde. Das Papier zu wissenschaftlichen und technischen Entwicklungen, das 1980 von den drei Depositarstaaten der Biowaffen-Konvention (USA, UdSSR, UK) vorgelegt wurde, stand den möglichen Konsequenzen dieser biologischen Entwicklungen noch recht sorglos gegenüber. Es behauptete, dass die neuen Techniken der DNA-

Rekombination im Prinzip der klassischen Genetik gleichen und dass jeder Erreger, der durch diese Techniken produziert würde,

“ gegenüber den bekannten Erregern wahrscheinlich keine ausreichenden Vorteile haben würde, um einen besonderen Anreiz zur illegalen Produktion oder militärischen Anwendung in absehbarer Zukunft”ⁱⁱⁱ zu bieten. (Unterstreichung hinzugefügt)

Berichte von der UN und der WHO in Vorbereitung der Verhandlungen zur BTWC hatten deutlich gemacht, dass die B-Agenzien in großflächigen Angriffen als Massenvernichtungswaffe eingesetzt werden könnten.^{iv} Auch terroristische Angriffe – z.B. durch die Kontamination von Nahrungsmitteln – waren eindeutig möglich.^v Die Frage hier ist, ob die Erreger ausreichend “maßgeschneidert” werden können, um einen effektiven **militärischen Einsatz** möglich zu machen.

Bei der zweiten Überprüfungskonferenz 1986 scheint bereits eine Veränderung in der Bedrohungs-Wahrnehmung stattgefunden zu haben. Die Abschlusserklärung stellte mit Blick auf den Anwendungsbereich der Konvention in Artikel 1 unter anderem fest:^{vi}

“Angesichts der relevanten wissenschaftlichen und technologischen Entwicklungen, unter anderem auf den Gebieten der Mikrobiologie, Gentechnologie und Biotechnologie (...) bekräftigt die Konferenz, dass die in Artikel 1 festgelegten Bestimmungen auf all diese Entwicklungen anzuwenden sind.” (Unterstreichung hinzugefügt)^{vi}

Es gab also schon seinerzeit die Bedenken, dass ein Gen für ein potentes Gift auf andere Mikroorganismen übertragen werden könnte, die dann für die effektive Produktion militärisch signifikanter Mengen des Toxins benutzt werden könnten. Entsprechend folgte dem oben zitierten Absatz aus der Abschlusserklärung noch ein weiterer:

“Die Konferenz bekräftigt, dass die Konvention ohne Ausnahme für alle natürlichen oder künstlichen mikrobiellen oder anderen biologischen Agentien oder Toxine gilt, egal welcher Herkunft sie sind oder wie sie hergestellt wurden. Dementsprechend sind auch alle Toxine (sowohl Proteine als auch nicht-Proteine) mikrobieller, tierischer oder pflanzlicher Natur sowie ihre synthetisch hergestellten Analoge mit eingeschlossen.”^{vii} (Unterstreichung hinzugefügt)

Der Golfkrieg 1991 brachte zunehmend ins Bewusstsein, dass die Iraker ein offensives Biowaffen-Programm unterhielten. Der Beitrag Großbritanniens für die Dritte Überprüfungskonferenz 1991 stellte fest^{viii}:

“... Das UK (United Kingdom) vertritt momentan die Ansicht, dass die weltweite Wissenszunahme über viele pathogene Mikroorganismen, Toxine und ihre biologischen Produzenten, sowie die kontinuierliche Entwicklung in zivilen Feldern der Biotechnologie zu einer weiteren Zunahme der Möglichkeiten einer Produktion und feindlichen Anwendung biologischer Agenzien führt, seien sie natürlichen Ursprungs oder nicht.” (Unterstreichung hinzugefügt)

Die offiziellen Bedenken waren also schon weit über die Toxinproblematik hinausgewachsen. Ein offizielles US-Dokument von 1997, *Proliferation: Threat and Response*^{ix}, fasst die als problematisch angesehenen technischen Möglichkeiten so zusammen:

“Die potentiellen Arten neuer biologischer Agenzien, die mit Hilfe der Gentechnik produziert werden könnten, sind:

- (1) Gutartige Mikroorganismen, die gentechnisch verändert wurden um ein Toxin, Untereinheiten von Giften oder körpereigene Bioregulatoren zu produzieren.*
- (2) Mikroorganismen, die gegen Antibiotika, Standard-Impfstoffe und Therapeutika resistent sind.*
- (3) Mikroorganismen mit einer erhöhten Stabilität in Aerosolen oder gegenüber Umwelteinflüssen.*

(4) Immunologisch veränderte Mikroorganismen, die in der Lage sind, Nachweisverfahren und Diagnosemethoden zu unterlaufen.

(5) Die Kombination der Punkte 1 – 4 mit verbesserten Ausbringungs-Systemen.”

(...)

Es muss bemerkt werden dass jede dieser Techniken auf der extremen Tödlichkeit der BW-Agenzien beruht und dieses Potential auszunutzen versucht, um die Agenzien effizient auf dem Schlachtfeld ausbringen und kontrollieren zu können.“ (Unterstreichung hinzugefügt)

1991, nach dem Golfkrieg, veröffentlichte ein Mitarbeiter des US Naval War College eine Arbeit über die “Implikationen und Effekte entwickelter biologischer und biologisch-chemischer Waffen auf der operationalen Planungsebene”.^x Dieser Artikel verwies auf die verbreitete Sichtweise, nach der

“...herkömmliche Agenzien langsam wirken, unzuverlässig sind, nicht diskriminieren können, unvorhersehbar sind in ihrer Verbreitung und Effektivität, auf den Angreifer zurückwirken können und wahrscheinlich mehr Schaden in der Zivilbevölkerung anrichten als unter den feindlichen Armeen...”

Mit einem Blick auf die **operationale militärische Ebene** zog der Marine-Offizier die Schlussfolgerung, dass er nicht mit dieser Sichtweise übereinstimmt. Seiner Ansicht nach^{xi} “*könnten mit biochemischen Technologien stabile, anwendbare Waffen für den taktischen Einsatz entwickelt werden.*

Hier sehen wir wieder die **militärischen Bedenken gegenüber maßgeschneiderten Agenzien für den effektiven Einsatz auf dem Schlachtfeld**. Es wird natürlich auch sehr viel mehr Geld und Ressourcen für ein signifikantes **militärisches** Programm zur Verfügung stehen, das auf die Entwicklung und Produktion von gentechnisch veränderten biologischen Agenzien abzielt.

Wenn solche Bedenken seit 10 Jahren bei den BTWC-Überprüfungskonferenzen geäußert wurden, stellt sich natürlich die Frage, warum wir bislang denn noch keine klaren Indizien für die Anwendung dieser Möglichkeiten gesehen haben? Von den drei offizielle bekannten Offensiv-Programmen der letzten Jahre muss das südafrikanische erst noch öffentlich aufgeklärt werden. Dagegen ist klar, dass das irakische Programm bestenfalls als “zweite Generation” gelten kann, ähnlich dem der Supermächte in der Mitte des 20. Jahrhunderts. Dagegen hat das sowjetische Programm schon in den 1980er Jahren begonnen, die Gentechnik zu nutzen – z.B., um die Antibiotikaresistenz von Pestbakterien zu erhöhen.^{xii} Dies sollte als ein Programm der dritten Generation betrachtet werden, vielleicht als ein Vorbote dessen, was uns noch erwartet.

Wie schnell ist also ein Missbrauch der Genetik auch von anderen Proliferatoren zu erwarten? Diese Frage wurde kürzlich in einem Buch gestellt, das von einer Gruppe von Experten auf diesem Gebiet verfasst wurde. Ray Zilinskas, der Herausgeber von “*Biological Warfare: Modern Offense and Defense*”, vertrat die Meinung:^{xiii}:

“... Ich schätze dass es mindestens noch fünf weitere Jahre dauert bevor Wissenschaftler, die für Proliferationsstaaten oder subnationale Gruppen arbeiten, in der Lage sein werden, die neuen Biotechnologien einzusetzen um die Entwicklung und Anwendung biologischer Waffen qualitativ zu verändern.

(...) *Wir müssen mit zwei Entwicklungen rechnen: (1) die ‘Verbesserung’ natürlicher Mikroorganismen für den Einsatz als Waffen und (2) ein zielgerichteter Einsatz”* (Unterstreichung hinzugefügt)

Nach Ansicht der Experten werden Proliferatoren ungefähr 2005 in der Lage sein, die neuen Möglichkeiten der genetischen Veränderung zu nutzen, um die engen technischen Grenzen bei der Nutzung natürlicher Mikroorganismen in Waffen zu überwinden.

Genomik

Wenn die Gentechnik bereits kurz vor einem militärischen Missbrauch steht, was wird uns dann die ganze Entfaltung der genomischen Revolution bringen, die jetzt erst noch ganz am Anfang steht? Zweifelsohne sind die Vertragsstaaten der BTWC besorgt über den Einfluss der Genomik. Im Abschlussdokument der vierten Überprüfungskonferenz in 1996 hieß es mit Blick auf Artikel 1^{xiv}:

“Angesichts der relevanten wissenschaftlichen und technologischen Entwicklungen, unter anderem auf den Gebieten der Mikrobiologie, Biotechnologie, Molekularbiologie, Gentechnik und Anwendungen, die aus der Untersuchung des Genoms herrühren (...) bekräftigt die Konferenz, dass die in Artikel 1 festgelegten Bestimmungen auf all diese Entwicklungen anzuwenden sind.” (Unterstreichung hinzugefügt)

Darüberhinaus hat das US Verteidigungsministerium 1997 einige zu erwartende, beunruhigende Entwicklungen benannt:⁹

“Die Wahrscheinlichkeit, dass infektiöse Agenzien für BW-Zwecke entwickelt werden, wird von mehreren technologischen Trends beeinflusst, von denen die vier wichtigsten sind:

- 1. Gentechnisch veränderte “Vektoren” in Form von veränderten infektiösen Organismen werden zunehmend als therapeutische Mittel in der Medizin eingesetzt, und diese Techniken werden zunehmend breiter verfügbar sein:*
- 2. Anstrengungen werden unternommen werden, um die Mechanismen infektiöser Krankheiten besser zu verstehen, und in der mikrobiellen Genetik, die der Krankheitsentstehung zugrunde liegt.*
- 3. Ein zunehmendes Verständnis des menschlichen Immunsystems und anderer Krankheitsmechanismen werden Licht auf die Faktoren werfen, die eine individuelle Anfälligkeit für Infektionskrankheiten verursachen; und*
- 4. Impfstoffe und Antidote werden langfristig verbessert werden – möglicherweise bis zu einem Punkt an dem “klassische” BW-Agenzien nur noch geringe Schäden ausrichten können.”*

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass der letzte Punkt ein mögliches offensives-defensives biologisches Wettrüsten für die Zukunft andeutet. In diesem Papier haben wir leider nicht den Raum, um alle Möglichkeiten im Detail auszuloten. Wir wollen jedoch die Bandbreite möglicher Bedrohungen anhand von drei Beispielen aufzeigen.

Humane Bioregulatoren

Im Gegensatz zu einem Toxin (Gift) ist ein Peptid-Bioregulator ein normaler Bestandteil unseres Körpers. Das bedeutet allerdings nicht, dass er nicht auch extrem in den normalen Körperhaushalt eingreifen kann, wenn er in abnormen Mengen verabreicht wird. So hieß es im Beitrag der USA für die vierte Überprüfungskonferenz der BTWC:^{xv}:

“Ihre Aktivität umfasst das gesamte lebende System, von materiellen Prozessen zu vielen anderen Aspekten der Gesundheit wie z.B. die Kontrolle der Stimmungslage, des Bewusstseins, der Temperatur, des Schlafes oder der Emotionen, und hat somit regulatorische Effekte auf den Körper...

(...) Selbst ein geringfügiges Ungleichgewicht in diesen natürlichen Substanzen kann schwere Konsequenzen haben, einschließlich Angstzustände, Müdigkeit, Depression und Kampfunfähigkeit. Diese Substanzen ließen sich nur extrem schwer nachweisen, sie könnten jedoch (...) schwere Konsequenzen oder gar den Tod verursachen.”

Da Peptide kurze Abfolgen von Aminosäuren sind, ist es nicht schwer, ihre Struktur durch eine Veränderung der Aminosäuren zu variieren. Deshalb hieß es in dem US-Statement auch über diese Peptide:

“... sie sind aktiv in sehr geringen Konzentrationen (ein part per billion oder trillion), was ihren Nachweis sehr schwierig macht. Sie können verändert werden als Agonisten (noch aktivere Produkte) oder als Antagonisten (mit gegensätzlicher Wirkung). So hat beispielsweise die Veränderung einer einzigen Aminosäure das LHRH, ein Fruchtbarkeitshormon, 50mal potenter gemacht...”

Glücklicherweise sind solche Peptide nicht sehr umweltresistent, was die von ihnen ausgehende Gefahr bislang begrenzt hat. Die Genomik ändert diese Situation jedoch radikal. Die Waffendesigner stehen vor der Aufgabe, robustere Chemikalien zu finden, die den gleichen Job erfüllen wie die Bioregulatoren. Dafür müssen sie die Struktur der natürlichen Rezeptoren der Bioregulatoren kennen – was angesichts der Auswirkungen der Genomik auf unser Verständnis von Rezeptoren nun durchaus möglich wird.

Eine Standardaussage über Rezeptoren im Nervensystem aus dem Jahre 1999:^{xvi}

“...rückblickend wird deutlich, dass das letzte Jahrzehnt uns einen enormen Wissenszuwachs über die Pharmakologie und die Strukturbiologie der Rezeptoren gebracht hat.... In dieser 10. Ausgabe wurden 106 benötigt um die Information über ca. 50 Klassen unterzubringen. Für über 99% von diesen werden strukturelle Informationen präsentiert. (Unterstreichung hinzugefügt)

Es sollte wenig überraschen, dass bioregulatorische Peptide wie die Enotheline – die aufgrund ihrer Funktion bei Herzversagen von besonderem medizinischen Interesse sind – intensiv untersucht werden, und dass robuste chemische Agonisten wie Antagonisten entwickelt wurden. Es sollte aber bedacht werden, dass es militärische Bedenken gibt, dass dieses Wissen auch für negative Zwecke eingesetzt werden könnte. Man sollte auch nicht vergessen, dass Agent Orange, das im Vietnamkrieg von den USA als Entlaubungsmittel eingesetzt wurde, ein Imitat eines natürlichen Pflanzenhormones (Auxin) war, und dass die Militäroperation mit der Zerstörung eines ganzen Ökosystems (Mangroven) endete.^{xvii}

Angriffe auf Tiere und Pflanzen

Wir haben erörtert, dass Biowaffen seit langem in begrenzten terroristischen Attacken oder großflächigen Angriffen gegen Menschen eingesetzt werden können, und dass die Stoßrichtung künftiger Entwicklungen darauf abzielt, biologische Waffen auch auf der taktischen und operationalen Ebene in Militärationen einzusetzen. Damit wollten wir zeigen, dass künftig biologische Waffen in der ganzen Bandbreite der Kriegsführung eingesetzt werden können. Aber welchen Sinn würde es mache, Tiere oder Pflanzen anzugreifen?

Historisch wurde gegen Tiere und Pflanzen gerichtete biologische Kriegsführung immer als vornehmlich strategische Option gesehen, die auf umfangreiche ökonomische und soziale (Zer-) Störungen abzielte. Dies wird sicherlich ein zentrales Ziel bleiben, wenn der Einsatz von Biowaffen in der Zukunft nicht verhindert werden kann. Entwicklungen in der Biologie müssen deshalb daraufhin untersucht werden, ob derartige Ziele möglicherweise leichter erreichbar werden. Bei den Tierkrankheiten kommt dazu noch die Möglichkeit, dass Fortschritte im Verständnis zoonotischer Krankheiten auch einen Wissenszuwachs für gegen Menschen gerichtete Programme bedeuten kann. Es muss außerdem bedacht werden, dass verdeckte “ökonomische” Attacken gegen Nutztiere oder – pflanzen als Mittel zur Schwächung eines feindlichen Staates genutzt werden könnten, bevor es zu offenen Feindseligkeiten kommt.

Virale Vektoren/Biowaffen gegen Tiere

Gegen Tiere gerichtete Kriegsführung ist eindeutig auch ein Problem für die Vertragsstaaten der BTWC, wie ein Blick auf die Liste der Agenzien im Entwurf des Protokolls^{xviii} zeigt: Maul- und Klauenseuche, Afrikanisches Schweinefieber, Rinderpest und andere sind dort aufgelistet. Der

massive Ausbruch der Maul- und Klauenseuche in England sollte uns alle daran erinnern, welche katastrophalen ökonomischen Konsequenzen ein Angriff mit Tierkrankheiten haben könnte. Das Beispiel scheint aber auch zu bestätigen, dass nur wenig von einer gentechnischen “Verbesserung” solcher Agenzien gewonnen werden könne.

Das zunehmende Wissen über die funktionelle Genomik viraler Systeme ist ein Reservoir für neue gentechnische Verfahren mit Missbrauchspotential. Wir werden uns hier auf die viralen Vektoren konzentrieren, da diese auch in der oben genannten US-Liste aufgeführt wurden. Die große Mehrheit der gegen Tiere gerichteten Biowaffen, die in den offiziell bekannten Offensivprogrammen entwickelt wurden, waren Viren.

Viren sind auch die erste Wahl als Vektoren in der heutigen Gentherapie. Sie werden benutzt, um fremdes genetisches Material in ein Wirtsgenom einzuschleusen. Ein Virus wird in einen Vektor verwandelt, in dem alle Teile seines Genoms entfernt werden, die nicht für die Replikation gebraucht werden. Die so entstehende Lücke kann mit anderer DNA aufgefüllt werden. Ein perfekter Vektor^{xix} für eine offensive, gegen Tiere gerichtete Biowaffe, würde nicht-invasiv verabreicht werden, eine bestimmte Anzahl von Zellen im Zielgewebe befallen, und eine große Menge transgenen Produktes für eine definierte Zeitspanne produzieren. Er müsste außerdem den militärisch gewünschten Eigenschaften in Tabelle 1 entsprechen.

Ein kürzlich veröffentlichter Artikel von Mark Kay, Joseph Glorioso und Luigi Naldini^{xx} stellte die bevorzugten Eigenschaften von Vektoren für die Gentherapie heraus gab Beispiele dafür, dass bestimmte Gentherapien eine länger andauernde Expression des Gens benötigen, während andere nur eine kurzfristige Expression des Gens benötigen. Die Eigenschaften könnten auch die Wirtspräferenz betreffen, die Infektionsrate, Latenzperioden oder Reaktivierungsmechanismen. Die vorsichtige Auswahl des Vektors, damit er zu einem spezifischen Eingriff passt, würde auch eine gewisse Zuschneidung beinhalten – eines der Charakteristika, die wir oben als “gewünscht” in der Liste der Biowaffen aufgeführt haben.

Ein zweites Beispiel zeigt, dass die Eigenschaften des viralen Vektors möglicherweise im Kampf gegen Krebs genutzt werden könnten, aufgrund eines Effektes, den Kay et al. den “Bystander Effect” nennen:

“Dieser erlaubt entweder dem Genprodukt oder dem umgewandelten Promedikament, zwischen den Zellen transportiert zu werden, so dass der therapeutische Effekt auch erzielt werden kann, selbst wenn nur ein kleiner Teil der Zellen im Tumor getroffen wird.”

| | | | |
|---|---|--|--|
| 1 | Ein Agens sollte einen bekannten Effekt reproduzierbar hervorrufen | 7 | Der Anwender sollte Möglichkeiten haben, die eigenen Tiere zu schützen |
| 2 | Die Dosis, um diesen Effekt hervorzurufen, sollte niedrig sein | 8 | Es sollte keine Zoonose sein |
| 3 | Es sollte eine kurze, vorhersagbare Inkubationszeit geben | 9 | Es sollte möglich sein, das Agens massenhaft zu produzieren |
| 4 | Es sollte eine lange, subklinische Infektionszeit geben | 10 | Es sollte möglich sein, das Agens effizient auszubringen |
| 5 | Die Zielpopulation sollte keine oder nur eine geringe Immunisierung besitzen | 11 | Das Agens sollte – auch munitioniert – stabil lagerfähig sein |
| 6 | Behandlung für die Krankheit sollte für die Zielpopulation nicht einfach verfügbar sein | Tabelle 1: Militärisch gewünschte Charakteristika von gegen Tiere gerichteten biologischen Waffen. ^{xxi} | |

Dieser Effekt kann eindeutig auch negativ genutzt werden, wenn nur wenige Zellen in einem Gewebe oder Organ durch einen viralen Vektor infiziert werden, trotzdem aber eine unproportional hohe Zahl von Zellen in diesem Gewebe betroffen werden. Damit hat die zivile Forschung einen Mechanismus zur Effektverstärkung erzielt – auch eine militärisch gewünschte Eigenschaft.

Das dritte Beispiel dafür, wie virale Vektoren eine maßgeschneiderte Gentherapie ermöglichen, betrifft den Gebrauch von onkolytischen Viren. Diese sind

“...gentechnisch verändert, um eine Tumor-spezifische Replikation mit resultierender Zell-Lysis und einer Ausbreitung auf benachbarte maligne Zellen zu erlauben.”

Das ist ein Beispiel für erfolgreiches “targeting”, das von Ray Zilinkas als künftige Bedrohung hervorgehoben wurde. Obwohl dieses spezielle Beispiel wohl nur von begrenztem Nutzen als Anti-Tier-Waffe wäre, deutet es doch einen Trend und die Möglichkeiten in diesem Forschungsgebiet an. Eine verbesserte Zielgerichtetheit würde die Effizienz einer Infektion erhöhen und damit die Dosis vermindern, die für eine Infektion gebraucht wird – ein weiteres Biowaffen-Charakteristikum aus Tabelle 1.

Die bislang diskutierten Beispiele habe alle bereits oder werden in Kürze klinische Versuche erreichen, was auf die relativ kurze Zeitspanne für ihre Entwicklung hindeutet. Kay et al. weisen auch darauf hin, dass mittlerweile die Arbeit an noch ambitionierteren Projekten begonnen hat. Sie spekulieren, dass es möglich sein wird, externe Stimuli oder orale Medikamente zu nutzen *“um spezifische Aktivatoren zu regulieren, die wiederum andere Promotoren an- oder abschalten.”* Dies würde möglicherweise auch erlauben, latente Infektionen zu aktivieren oder auch bestimmte Formen von Autoimmunkrankheiten auszulösen.

Die von Kay et al. gebrachten Beispiele zeigen einerseits die Erfolge der Gentherapie, andererseits aber das Missbrauchspotential dieser Forschung. Leider ist es so, dass **die Probleme der heutigen Gentherapie-Techniken direkt einen Missbrauch nahelegen**. Zu diesen Problemen gehören:

“akute Toxizität aufgrund der Injektion von Fremdmaterial, zelluläre Immunantwort gegen die transformierten Zellen ... und die Gefahr der Insertionsmutagenese durch bestimmte Vektoren.”

Demnach kann der Prozess selbst auch dann Schäden auslösen, wenn die Genübertragung scheitert. Das kann über eine ungewollte Toxizität, eine Autoimmunreaktion oder durch Schädigung des Zielgenoms erfolgen.

Möglich ist auch eine Infektion von Stammzellen, die die Fähigkeit zur Selbsterneuerung und massivem klonalen Wachstum besitzen, was den Effekt und die Dauer einer Vektor-Infektion vervielfachen würde. Kay et al. diskutieren auch die mögliche ungeplante Infektion von Keimzellen im Zielorganismus.

Mindestens vier Virustypen verursachen militärisch relevante Krankheiten in Tieren und werden derzeit als virale Vektoren in der Forschung eingesetzt: (1) Oncoretroviren^{xxii}, die Krebs in Vögeln – einschließlich Hühnern – auslösen, (2) Lentiviren, die infektiöse Anämien in Pferden, Maedi/visna^{xxiii} in Schafen und Arthritis-Encephalitis in Ziegen verursachen, (3) Adenoviren, die Hepatitis und Enzephalitis in Hunden und Füchsen auslösen, sowie (4) der Herpes Simplex Virus, der für eine Reihe von Krankheiten in Hunden, Katzen, Pferden, Kühen, Schweinen und Fasanen verantwortlich ist.

Es würde den Rahmen dieses Artikels sprengen, alle gegen Tiere gerichteten Viren mit potentiellen Vektoranwendungen genauer zu untersuchen. Um das bereits erreichte Potential auf diesem Gebiet zu demonstrieren, werden wir das Herpes Simplex Virus beispielhaft betrachten.

Herpes Simplex Viren (HSV) haben ein großes Genom, mit mehreren Genen, die nicht für die virale Replikation benötigt werden. Damit bieten sie relativ viel Platz für fremde Gene, bis zu 30 Kilobasen, die entweder für eine große Insertion oder auch für multiple kleine Insertionen benutzt werden können.

Diese *“großen Einzelgene oder multiplen Transgene können koordiniert oder simultan exprimiert werden.”*^{xxiv} Die dadurch gebotene Flexibilität ermöglicht eine Kombination verschiedener genetischer *“Aufbesserungen”* von biologischen Waffen, wie sie in *Proliferation: Threat and Response*⁹ vorgestellt wurden. Aus den gleichen Gründen, die HSV zu einem nützlichen Vektor für friedliche Zwecke machen, ist er auch für offensive anti-Tier Waffen geeignet:

“...er kann in komplementären Zelllinien zu hohen Titern angezüchtet werden ... und ist in der Lage, in einem Latenz-ähnlichen Zustand in Neuronen und anderen Zellarten in nicht neuronalem Gewebe zu überdauern. Eine besonders attraktive Eigenschaft von HSV ist die effiziente Infektion einer großen Anzahl verschiedener Zellarten.”^{xxv}

HSV wurde bereits für die Therapie von Tierkrebs eingesetzt, was auf eine relativ fortgeschrittene Entwicklung des *“targeting”* und *“tailoring”* (zielgerichtete und maßgeschneiderte Infektion) hindeutet. Diese Forschung überlappt eindeutig mit den Interessen von denen, die mit gentechnisch veränderten Biowaffen der nächsten Generation liebäugeln. Die natürliche Vorliebe des Wildtyp-Virus hat sich als besonders nützlich für die Infektion von sensorischen Neuronen herausgestellt – ein Zielgewebe, dass von besonderem Interesse eines offensiven B-Programmes gegen Tiere oder Menschen ist. Der Effekt wird zusätzlich gesteigert durch die Latenzzeit des Virus in diesem Gewebe. HSV ist ein relativ gut untersuchtes Vektorsystem mit ernstzunehmendem Missbrauchspotential. Diese Situation wird sich nur noch weiter verschärfen durch die Anwendung genomischer Techniken auf den Virus, mit deren Hilfe verbliebene Stolpersteine – wie die komplexen Mechanismen zum Zellkontakt und –eintritt – aus dem Weg geräumt werden können.

Virale Vektoren beinhalten eine reales und in Kürze realisierbares Missbrauchspotential der Gentechnik für die biologische Kriegsführung. Die Möglichkeit einer gezielten Insertion in spezifische Bereiche des Genoms rückt näher, und damit auch die Möglichkeit von künstlich ausgelösten Autoimmunreaktionen. Die Viren, mit denen geforscht wird, werden virulenter und pathogener, wodurch die Grenze zwischen therapeutischer Gentherapie und offensiver Biowaffen-Forschung zu verschwimmen beginnt.

Pflanzen

Der letzte Abschnitt befasst sich mit dem möglichen Missbrauch von Genomstudien an Pflanzen. Wir werden hier wieder die gleiche Frage stellen: Welche Vorteile hätte die gentechnische Veränderung von Pflanzenpathogenen für feindliche Zwecke, angesichts der bekannten Schäden, die die natürlichen Pathogene in der Nahrungsmittelproduktion bereits anrichten? Ein kurzer Blick in die Lehrbücher der Phytopathologie zeigt die weitreichenden Konsequenzen natürlich auftretender Pflanzenepidemien und ihre sozioökonomischen Kosten, wie z.B. bei der irischen Hungersnot in den 1840ern (ausgelöst durch ein Kartoffelsterben) oder in jüngerer Zeit die Hungersnot in Bengalen (1943), die durch einen pilzlichen Krankheitserreger im Reis ausgelöst wurde.

Selbst heute, in entwickelten Ländern mit einem ausgebauten landwirtschaftlichen Beraternetz, sind die Verluste durch natürliche Pflanzenkrankheiten hoch. Die FAO^{xxvi} kalkuliert, dass die USA allein 1993 Verluste in Höhe von 9,1 Milliarden US-Dollar hatten. Kürzlich wurde berichtet, dass der Krankheitserreger, der seinerzeit die irische Hungersnot auslöste, jetzt eine Pestizidresistenz entwickelt und in der zweiten Hälfte der 1990er Jahre großflächige Schäden in Kartoffeln und Tomaten in Kanada und den USA angerichtet hat.^{xxvii} Die FAO schätzt, dass natürliche Epidemien weltweit zu einem 12%igen Ernteverlust führen, wobei in den Entwicklungsländern die Verluste höher sind als in Europa oder Nordamerika.

Weltweit sind Getreide wie Weizen, Roggen und Reis die wichtigsten Nahrungsmittelpflanzen. Ihre Krankheiten müssen *“als die wichtigsten Nutzpflanzenkrankheiten gelten”*.^{xxviii} Da ist es keine Überraschung, dass ebendiese Erreger von den Biowaffen-Konstrukteuren ausgewählt wurden.

Frühere Programme

Alle bekannten Biowaffen-Programme haben sich auch mit offensiven Waffen gegen Pflanzen befasst. Die Programme der zweiten Generation in der Mitte des letzten Jahrhunderts, die von den Alliierten wie Frankreich, Großbritannien, USA und Kanada sowie von den Achsenmächten wie Deutschland und Japan durchgeführt wurden, haben alle auch die militärische Nutzung von natürlich vorkommenden Pflanzenpathogenen erforscht und entwickelt.

In der Tat waren diese Pathogene eine naheliegende Wahl für die Waffenentwickler. Typischerweise verbreiten sich pilzliche Krankheiten von Weizen und Reis (und anderen Getreiden) über recht robuste, mikroskopisch kleine Sporen, die äußerst umweltresistent sind. Derartige Pilze infizieren die oberirdischen Pflanzenteile und verursachen Krankheiten, die leicht auch innerhalb einer Saison epidemische Ausmaße erreichen können. Es ist beispielsweise bekannt, dass während des 25 Jahre laufenden offensiven Biowaffen-Programmes der USA große Mengen natürlich vorkommender Pilze produziert, getrocknet und gelagert wurden – fertig für die militärische Anwendung. Darüberhinaus wurden auch verschiedene Waffensysteme entwickelt, um die gegen Pflanzen gerichteten Erreger auszubringen. Sowohl die Erreger als auch die Munition drangen tief in den Routine-Alltag der US-Armee ein. Obwohl diese Waffen niemals im Kriegsfall eingesetzt wurden, deuteten die Tests an, dass sie fatale Konsequenzen gehabt hätten, wenn sie gegen die Hauptnahrungsquelle des Feindes eingesetzt worden wären.

Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass der Irak – im Versuch, die B-Programme der zweiten Generation aus den Jahrzehnten zuvor zu imitieren – in seinem Offensivprogramm Ende der 1980er Jahre auch einen klassischen Pflanzen-Erreger entwickelt hat. Laut der UN Special Commission (UNSCOM) hat der Irak offensichtlich versucht, Brandpilze des Weizens (wheat cover smut, Pilze der Gattung *Tilletia*) als biologische Waffe zu entwickeln. Im Irak wurden auch Freilandversuche mit Pflanzen-Erregern durchgeführt. Nach Aussage des früheren B-Waffen-Wissenschaftlers Ken Alibek^{xxix} wurden auch in der früheren Sowjetunion pilzliche Pflanzenkrankheiten produziert, obwohl man hier einschränkend sagen muss, dass Informationen über das Offensivprogramm der UdSSR bislang eher als anekdotenhaft betrachtet werden müssen. Die *Sunday Times*^{xxx} hat zudem berichtet, dass unter anderem *“Weizenrost und Getreidewelke (cereal blight) entwickelt wurden, um die Nahrungsmittelpflanzen der Feinde zu zerstören.”*

Es gibt kaum Hinweise darauf, dass eines der oben genannten Programme auch Ergebnisse von Genomstudien verwendet hat, um gegen Pflanzen gerichtete Biowaffen zu entwickeln. Angesichts der jüngsten Fortschritte der Genomik wäre es jedoch unverantwortlich anzunehmen, dass solche Techniken nicht in aktuellen oder künftigen Offensivprogrammen der dritten Generation enfließen werden. Eine Reihe von Argumenten unterstützt diese Annahme.

Friedliche Anwendungen

In den vergangenen zehn Jahren haben Genomstudien die Manipulation der genetischen Eigenschaften von Nahrungsmittelpflanzen vereinfacht. Pflanzen mit eingebautem Fraßschutz gegen Insekten können jetzt produziert werden (z.B. Bt). Pflanzensorten können verändert werden, um eine Toleranz gegen Trockenheit oder salzige Böden bzw. eine Resistenz gegen Herbizide zu erreichen. Saatgut kann mit Hilfe der kontroversen Terminator-technology unfruchtbar gemacht werden. Es ist möglich geworden, gentechnisch veränderte Reissorten mit erhöhtem Vitamin- oder Eisengehalt zu produzieren. Über 40 gentechnisch veränderte Nutzpflanzen und Mikroorganismen sind bis 1998 von den US-Behörden kommerziell zugelassen worden. 1999 war die Hälfte der US Sojaernte gentechnisch verändert.

Die Amerikanische Phytopathologische Gesellschaft (APS) hat vier zentrale Forschungsrichtungen in der Pflanzengenomik ausgemacht. Ein sich rapide entwickelndes Forschungsfeld betrifft die Untersuchung von Reaktionen von Pflanzen auf das Eindringen von Pathogenen sowie die Krankheitsentstehung. Die Gene, die in die Reaktion der Pflanze eingebunden sind, werden identifiziert um sie möglicherweise als Mittel zur gentechnischen Resistenzbildung zu nutzen. Ein weiteres vielversprechendes Gebiet betrifft die 'pathogen-derived resistance', die vom Krankheitserreger vermittelte Resistenz. Laut APS^{xxxii} betrifft dies "Transgene, die von dem Erreger selbst stammen. (...) Beispielsweise können Gene von Pflanzenviren die Pflanze vor einer Infektion mit eben diesem Virus schützen." Ein dritter Forschungsbereich betrifft antimikrobielle Peptide und Proteine. Diese können der Pflanze antimikrobielle Eigenschaften verleihen und sie damit vor pilzlichen oder bakteriellen Pathogenen schützen. Das vierte Gebiet betrifft eine Technik namens "plantibodies", bei der die Pflanzen gentechnisch so verändert werden, dass sie einen Antikörper gegen solche Proteine bilden, die für die Krankheitsentstehung entscheidend sind. Damit kann eine Immunität oder Resistenz gegenüber diesem Krankheitserreger vermittelt werden.

Ganz klar können Ergebnisse der Genomstudien an Pflanzen auch missbraucht werden. Die möglichen negativen Konsequenzen von Genomik und Proteomik wurden von Mark Wheelis^{xxxiii} folgendermaßen zusammengefasst:

"Mit Blick auf die Gefahren der biologischen Kriegsführung im 21. Jahrhundert werden [Genomik und Proteomik] unter anderem das gezielte Design von Toxinen ermöglichen, die auf spezifische Targets mit bekannter Funktion abzielen. Genomik wird die Identifikation von potentiellen Zielgenen ermöglichen sowie die Funktion ihrer Genprodukte. Und Proteomik wird eine dreidimensionale Modellierung des Genproduktes ermöglichen sowie von Toxinen die vorhersagbar ihre Funktion verändern können. Hochspezifische, schnellwirkende Toxine ... werden für die Länder verfügbar sein, die entsprechende Anstrengungen finanzieren."

Mit einem speziellen Blick auf Nutzpflanzen äußert Wheelis^{xxxiii} Bedenken hinsichtlich der heutigen landwirtschaftlichen Praktiken, die seiner Meinung nach eine besondere Verwundbarkeit gegenüber sortenspezifischen Biowaffen begünstigen.

"Landwirtschaftliche Systeme beruhen zunehmend auf engräumigen Monokulturen genetisch identischer Pflanzen Die hohe Pflanzendichte bietet ideale Voraussetzungen für die Verbreitung von Pflanzenkrankheiten, und die genetische Ähnlichkeit der individuellen Pflanzen macht das landwirtschaftliche Pendant zu einer Ethnobombe leicht reasilierbar."

Offizielle Bedenken

Bedenken hinsichtlich der möglichen Genmanipulation von gegen Pflanzen gerichteten Biowaffen-Agenzien wurden auch in technischen Papieren von Vertragsstaaten der Biowaffen-Konvention von 1972 geäußert. In einem Arbeitspapier mit dem Titel "Pflanzenpathogene mit Bedeutung für die Biowaffen-Konvention" vom März 1997, präsentiert auf der sechsten Sitzung der Ad Hoc Gruppe, die ein Protokoll zur Stärkung der Konvention erarbeiten soll, wurde die Signifikanz einer Reihe von Pathogenen anhand entsprechender Kriterien bewertet. Folgende Kriterien wurden angeführt:

1. Agenzien (Erreger), die bekanntermaßen als Waffen entwickelt, produziert oder angewendet wurden.
2. Agenzien, die Aufgrund ihrer Wirkung auf Hauptnahrungsmittel massive sozioökonomische und/oder signifikante Gesundheitseffekte besitzen, die anhand einer Kombination der folgenden Kriterien bewertet werden:
 - a. Einfachheit der Ausbringung (Wind, Insekten, Wasser, etc.)
 - b. Kurze Inkubationszeit und/oder Schwierigkeit der Diagnose in einem frühen Stadium

- c. Einfachheit der Produktion
- d. Stabilität in der Umwelt
- e. Fehlen eines kosteneffektiven Schutzes/Behandlung
- f. Niedrige Infektionsdosis
- g. Hohe Infektiosität
- h. Kurzer Lebenszyklus

Diese Übung zielte darauf ab, Mechanismen zur Verifikation der Konvention zu finden. Interessanterweise wurde jedoch auch eine Reihe von Pflanzenpathogenen als gute Kandidaten für gentechnische Veränderungen identifiziert. D. h., nach Ansicht der Autoren des Arbeitspapiers könnte das Potential dieser Pathogene für die Waffennutzung durch die Anwendung von Ergebnissen der Genomstudien erhöht werden. Die folgenden Pflanzenpathogene, die Getreide einschließlich Weizen und Reis sowie andere Nahrungspflanzen befallen, wurden identifiziert:

Puccinia graminis sp. *tritici* (Weizenrost); *Xanthomonas campestris* pv. *Oryzae* (Reiskrankheiten); *Tellitia tritici* (Weizenkrankheiten, z.B. Rost, Iraks Wahl) und *Sclerotinia sclerotiorum* (ein Pilz, der Fäule an einer Reihe von Nahrungspflanzen hervorruft. Während mehrere Überprüfungskonferenzen der Konvention bekräftigt haben, dass die Konvention uneingeschränkt für alle natürlichen oder künstlich hergestellten mikrobiellen oder anderen biologischen Agenzien oder Toxinen gilt, wo auch immer sie herkommen und wie auch immer sie produziert wurden, bestehen offizielle Bedenken, dass Ergebnisse der Genomstudien in naher Zukunft in militärischen Programmen zur Entwicklung von anti-crop Biowaffen eingesetzt werden können.

Was sollte getan werden?

Wir haben gezeigt, dass die Ergebnisse von Genomuntersuchungen neue Möglichkeiten für die Entwicklung von Biowaffen gegen Menschen, Tiere und Pflanzen eröffnen. Für jedes dieser Felder haben wir mehrere Beispiele dafür geliefert, wie weit die heutige Wissenschaft in Bezug auf friedliche Anwendungen gediehen ist. Mehrere Überprüfungskonferenzen haben im Einklang mit dem sog. "general purpose criterion" in Artikel 1 der Konvention bekräftigt, dass die Konvention alle Biowaffen-Agenzien umfasst, unabhängig von ihrer Herkunft oder Produktionsweise.

In diesem Papier wollten wir nicht nachweisen, dass militärisch signifikante Entwicklungen von Biowaffen gegen Menschen, Tiere oder Pflanzen bereits eine alltägliche Realität sind. Im Gegenteil, wir wollten zeigen dass die Ergebnisse der Genomstudien neue Möglichkeiten für Waffenkonstrukteure eröffnen, und dass wir jetzt vor der Aufgabe stehen, den Missbrauch dieser Techniken in Zukunft zu verhindern. Um diesen Punkt zu illustrieren wollen wir Matthew Meselson zitieren, Professor of Natural Sciences, Harvard University, der in Erwägung der vor uns liegenden Aufgaben postuliert:

"Momentan bewegen wir uns auf einen Scheideweg zu – eine Zeit, in der sich zeigen wird, ob Biotechnologie wie alle anderen wichtigen Techniken auch intensiv für feindliche Zwecke ausgebeutet wird, oder ob unsere Spezies die kollektive Weisheit hat, einen anderen Kurs einzuschlagen."

Um die Metapher des Scheidewegs noch einen Schritt weiter zu treiben: Wir denken, dass ein Wegweiser an diesem Scheideweg in die Richtung vermehrter militärisch signifikanter Biowaffen zeigt. Deshalb glauben wir, dass alle nur möglichen Anstrengungen unternommen werden müssen, die Biowaffen-Konvention zu stärken durch die effiziente und effektive Implementierung eines Verifikationsprotokolls.^{xxxiv} Diese zentral wichtige Bekräftigung der Norm, keine Biowaffen einzusetzen, kann durch eine Reihe weiterer Politikschritte – ein Netz der Abschreckung^{xxxv} – von der internationalen Gemeinschaft gestärkt werden.

-
- ⁱ Thain, M. and Acoman, M. (2000) The Penguin Dictionary of Biology (10th Edition). Penguin, London.
- ⁱⁱ Wheelis, M and Dando, M. R. (2000) New Technology and Future Developments in Biological Warfare. Disarmament Forum, 4, 43-50.
- ⁱⁱⁱ Dando, M. R. (1994) Biological Warfare in the 21st Century: Biotechnology and the Proliferation of Biological Weapons. Brassey's, London.
- ^{iv} OTA (1993) Proliferation of Weapons of Mass Destruction: Assessing the Risks. OTA-ISC-559, Office of Technology Assessment, Washington D.C., August.
- ^v Carus, W. S. (1999) Unlawful Acquisition and Use of Biological Agents. pp211-232 in Lederberg, J. (Ed) Biological Weapons: Limiting the Threat. MIT Press, Cambridge, Mas.
- ^{vi} Available at, <http://www.brad.ac.uk/acad/sbtwc/revconf/2final2.htm>
- ^{vii} Sims, N. A. (1992) Biological and Toxin Weapons: The 1972 Convention and the Replacement of its Disarmament Treaty Regime (DTR) Through the Review Conferences of 1980, 1986 and 1991. Vredenzonderzoek (Appendix 3), 6, (March). University of Brussels.
- ^{viii} United Kingdom (1991) Background Document on New Scientific and Technological Developments Relevant to the Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and their Destruction (pp18-26). BWC/CONFIII/4, Geneva.
- ^{ix} Cohen, W. (1997) Proliferation: Threat and Response. Department of Defence, Washington D.C. Available at <http://www.defenselink.mil/pubs/prolif97/index.html> [Last Accessed 13/04/01]
- ^x Grabow, G.L.C. Lt. Col (1991) Implications and Effects of Advanced Biological and Biological / Chemical Weapons at the Operational Planning Level. Naval War College, Newport, RI. AD-A240 460, 21 June.
- ^{xi} Grabow, G.L.C. Lt. Col (1991) Implications and Effects of Advanced Biological and Biological / Chemical Weapons at the Operational Planning Level. Naval War College, Newport, RI. AD-A240 460, 21 June.
- ^{xii} Dando, M.R. (1999) The Impact of the Development of Modern Biology and Medicine on the Evolution of Offensive Biological Warfare Programs in the Twentieth Century. Defense Analysis, 15, (1), 43-62.
- ^{xiii} Zilinskas, R. (2000) Conclusion. pp 247-254 in Zilinskas, R. (Ed) Biological Warfare: Modern Offense and Defense. Lynne Rienner, Colorado.
- ^{xiv} United Nations (1996) Final Declaration. Fourth Review Conference of the Parties to the Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and their Destruction. Geneva.
- ^{xv} United States (1996) Background Paper On New Scientific and Technological Developments Relevant to the Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and of their Destruction. BWC/CONF. IV/4, United Nations, Geneva, 30 October, pp18-26.
- ^{xvi} Alexander, S. et al (Eds) (1999) TiPs Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplement, Elsevier Trends Journals, Cambridge.
- ^{xvii} Dando, M.R. (2001) The New Biological Weapons: Threat, Proliferation and Control. Lynne Rienner, Colorado.
- ^{xviii} Protocol to the Convention on the Prohibition of the Development, Production and Stockpiling of Bacteriological (Biological) and Toxin Weapons and on Their Destruction, BWC/AD HOC GROUP/CRP.8, 3 April 2001.
- ^{xix} The definition is an adaptation of one given for a perfect therapeutic vector in Kay et al (2001). p38.
- ^{xx} Kay et al, pp33-40.
- ^{xxi} Adapted from the militarily-desirable characteristics of anti-personnel biological weapons as published in Dando, M.R., Biotechnology Weapons and Humanity, (1999) BMA Publication, Harwood Academic Publishers, Amsterdam. p24.
- ^{xxii} For more information see: Kakoma, I., Ristic, M. and Essex, M. (1988) Animal Retroviruses- Special Issue of Veterinary Microbiology (July), 17, (3). Or Levy, D.(1989) Animal Retroviruses as Natural or Experimental Oncogenic Agents in Bulletin Du Cancer, 76, (4). pp423-424
- ^{xxiii} Maedi/visna is a slowly progressive disease of sheep which causes eventual breathing difficulties and often results in the death of the animal. The Maedi infection involves the lungs, whilst the visna infection involves the brain or spinal cord. Caprine arthritis-encephalitis: A disease very similar to Maedi/visna but most commonly found in goats. For more information of the diseases see: Boden, E. (Ed) Black's Veterinary Dictionary, (1998), 19th Edition, A & C Black, London.
- ^{xxiv} See Kay et al (2001) p37.
- ^{xxv} IBID
- ^{xxvi} Food and Agriculture Organisation (FAO), 1993.
- ^{xxvii} Fry, W. E., and Goodwin. S. B., Re-emergence of Potato and Tomato Late Blight in the United States, Plant Dis, 12 (1997), 13491357.
- ^{xxviii} Paul Rogers, Characteristics of Natural Outbreaks of Crop Diseases, NATO Advanced Research Workshop, Prague, 2000.
- ^{xxix} Ken Alibek, (1999) 'The Soviet Union's Anti-Agricultural Biological Weapons', Annals of the New York Academy of Sciences, 894, pp.18-19.
- ^{xxx} Nicholas Rufford, 'Britain Funds Biological War Against Heroin', The Sunday Times, 28 June 1998.
- ^{xxxi} American Phytopathological Society, Biotechnology: A new era for plant pathology and plant protection, APSnet, May 1, 2000.
- ^{xxxii} Mark Wheelis 'Biological weapons in the 21st century: The Convention, the Protocol, and the changing science', 25 Years of the BTWC: Assessing Risks and Opportunities, ISIS Biological Weapons Project, Briefing Paper No. 5, June 2000.
- ^{xxxiii} Mark Wheelis 'Biological weapons in the 21st century: The Convention, the Protocol, and the changing science', 25 Years of the BTWC: Assessing Risks and Opportunities, ISIS Biological Weapons Project, Briefing Paper No. 5, June 2000
- ^{xxxiv} For further information on the BTWC and the Protocol negotiations see: <http://www.brad.ac.uk/acad/sbtwc>
- ^{xxxv} G. Pearson, 'The Vital Importance of the Web of Deterrence', at: <http://www.brad.ac.uk/acad/sbtwc/other/webdet.htm>