

Emerging Technologies

Neue Technologien und die Gefahr durch biologische Waffen

Inhalt

Zusammenfassung	1
1. Einleitung	2
2. Gentechnische Veränderung von klassischen Biowaffen-Erregern	3
3. Emerging Technologies I: Neuartige infektiöse Agenzien.....	4
Pathogenitätsfaktoren	5
4. Emerging technologies II: Synthese gefährlicher Erreger.....	6
Das Poliovirus aus der Retorte	6
Ein anderer Weg zum Pockenvirus	6
Spanische Grippe gentechnisch wiederbelebt	7
5. Emerging technologies III: Vollkommen neue Waffenarten	9
Nahrungsmittel als Waffen ('Food Weapons')	9
Terminator-Technologie.....	11
Insektenbomber	11
Aktuelle Projekte in den USA	12
6. Ethnisch spezifische biologische Waffen.....	13
Die Umsetzung spezifischer genetischer Sequenzen in einen biologischen Effekt	13
Ethnisch spezifische genetische Marker.....	13
Fazit.....	17
7. Schlussfolgerungen und Empfehlungen	18
8. Literatur	19

Zusammenfassung

„Emerging diseases“, neu auftretende Infektionskrankheiten, werden oft als weltweite Gesundheitsgefahr thematisiert. Die Bedrohung durch diese neuen Krankheitserreger wird jedoch möglicherweise schon bald durch eine andere Entwicklung in den Schatten gestellt, durch „emerging technologies“, neue Technologien, die neue missbräuchliche Anwendungen von Bio- und Gentechnologie ermöglichen könnten.

In diesem Hintergrundbericht des Sunshine Project wird ein breites Spektrum möglicher militärischer Anwendungen von Biotechnologie, Gentechnik und Genomik vorgestellt. So können klassische Biowaffen-Agenzien wie Milzbrand oder Pestbakterien durch einfache genetische Veränderungen noch effektiver gemacht werden. Mit Hilfe genetischer bzw. genomischer Techniken lassen sich schon bald gefährliche Viren wie die Erreger von Pocken, Ebola oder der Spanischen Grippe künstlich im Labor erzeugen und damit bisherige Zugangsbeschränkungen umgehen. Und es werden vollkommen neue Waffenarten denkbar, die so bislang nicht möglich waren, darunter z.B. die Verwendung von entsprechend genveränderten Nutzpflanzen als Waffe oder ethnisch spezifische Waffen, die auf der Basis neuer Humangenom-Daten heute möglich erscheinen.

Was auf den ersten Blick wie Science Fiction anmutet, hat leider einen sehr realen Hintergrund. Noch kann (hoffentlich) davon ausgegangen werden, dass diese neuartigen Waffensysteme nicht in die Praxis umgesetzt wurden – die dafür notwendigen wissenschaftlichen Erkenntnisse und Technologien stehen jedoch bereits zur Verfügung. Ohne umfassende Maßnahmen zur Kontrolle biologischer Waffen werden sich militärische Anwendungen der Bio- und Gentechnologie in Zukunft wohl kaum mehr verhindern lassen. Angesichts dieser zuge-spitzten Situation hat auch das Internationale Komitee des Roten Kreuzes kürzlich an die Regierungen dieser Welt appelliert, konkrete Maßnahmen einer biologischen Rüstungskontrolle zu ergreifen.

Perspektivisch lassen sich Verstöße gegen das Biowaffen-Übereinkommen nur durch ein rechtsverbindliches, multilaterales Abkommen zur Überprüfung des Biowaffen-Verbots verhindern. Auch ohne ein solches Abkommen, das zur Zeit am Widerstand vor allem der US-Regierung scheitert, lassen sich jedoch schon jetzt verschiedene Maßnahmen realisieren:

- Eine Einstellung aller Projekte, die gegen die C- und B-Waffen-Übereinkommen verstoßen. Dies gilt insbesondere für die so genannten ‚nicht-tödlichen‘ Chemiewaffen in Russland und den USA sowie für Material zerstörende Biowaffen.
- Klare Grenzen für die biologische Verteidigungsforschung, um die Entwicklung offensiver Technologien unter dem Deckmantel der Defensivforschung zu verhindern.
- Beschränkung von Forschungsprojekten mit hohem militärischen Missbrauchspotenzial und nur geringem zivilen/medizinischen Nutzen.

1. Einleitung

Die biologische Rüstungskontrolle ist gegenwärtig in einer ihrer schwersten Krisen seit Unterzeichnung des Biowaffen-Übereinkommens (BWÜ) im Jahre 1972. Verhandlungen für ein Verifikationsprotokoll für das BWÜ sind 2001 am Widerstand der US-Regierung gescheitert,¹ während parallel in den USA die biologische Abwehrforschung immer stärker ausgebaut wird und erste Ansätze für die Entwicklung neuartiger biologischer Waffen in den USA zu beobachten sind.²

Mark Wheelis und Malcolm Dando, zwei renommierte Biowaffenexperten aus England und den USA, haben kürzlich davor gewarnt, dass die USA möglicherweise schon jetzt hemmungslos militärische Anwendungen der Biotechnologie betreiben: *“the US may already be plunging recklessly forward into the military applications of biotechnology, whose legacy, we predict, will be as troubling to our children as is our parents’ nuclear legacy to us”* (Wheelis & Dando 2002). Wheelis und Dando weisen in diesem Zusammenhang auf die zunehmende Gefahr eines neuen biologischen Wettrüstens hin: *“This U.S. exploration of the utility of biotech for bioweapons development is unwise, for the rest of the world will be obliged to follow suit. In its rush to stay ahead technologically, the United States runs the risk of leading the world down a path toward much-reduced security”* (Wheelis & Dando 2003).

Die Gefahr, dass bestimmte Anwendungen von Biotechnologie und Biomedizin die Schwelle für einen Einsatz von biologischen Waffen absenken könnten, wird auch von Regierungsangehörigen gesehen: *“The wide range of effects that can be designed into [biowarfare] agents will expand options for [their] employment significantly and ultimately may decrease the current threshold for use of biological warfare... advances in biotechnology research may lead to a coming revolution in BW development for technologically proficient rogue nations...”*³ Die Autoren dieses Zitats arbeiten für den militärischen Geheimdienst der USA und verschweigen dementsprechend, dass die Schwelle zum Einsatz biologischer Waffen momentan vor allem durch die gegenwärtige US-Regierung selbst abgesenkt wird.

Alarmiert durch diese Entwicklungen und das Scheitern des BWÜ Verifikationsprotokolls hat das Internationale Komitee des Roten Kreuzes kürzlich an alle politischen und militärischen Institutionen appelliert, sich gemeinsam für eine biologische Rüstungskontrolle einzusetzen: *“We urge you to consider the threshold at which we all stand and to remember our common humanity.”*⁴

Dieser dramatische Appell wurzelt in der Erkenntnis, dass einerseits die Revolution in der Biotechnologie das Risiko durch biologische Waffen dramatisch erhöht, während auf der anderen Seite die Regierungen bislang wenig dafür getan haben, diese Risiken einzuhegen. Vor dreißig Jahren war die Biotechnologie noch auf einige sehr wenige hochspezialisierte Laboratorien beschränkt – heute ist sie weltweit verbreitet. In praktisch jedem Land der Welt sind das Wissen und die technischen Einrichtungen vorhanden, um biologische Agenzien im großen Umfang zu produzieren. In einigen Ländern führen bereits Schüler gentechnische Experimente durch.

Neben dieser generellen Verbreitung der Biotechnologie sind besonders einige spezifische Anwendungen der neuen Technologien problematisch. Am naheliegendsten ist sicherlich die gentechnische Effektivierung klassischer Biowaffen-Erreger. Doch mittlerweile stehen bereits Techniken zur Verfügung, die weit darüber hinaus reichen. So können bereits ausgerottet geglaubte Erreger wie das Pockenvirus oder das Virus der tödlichen Spanischen Grippe, die 1918 mehr als 20 Millionen Menschen weltweit das Leben kostete, im Labor künstlich wiederbelebt werden. Gentechnisch veränderte Nutzpflanzen oder Insekten könnten für die Produktion und unbemerkte Verbreitung gefährlicher Substanzen eingesetzt werden. Und selbst ethnisch spezifische Biowaffen werden im Zuge der Entschlüsselung des menschlichen Genoms möglich.

¹ Weitere Informationen zu den jüngsten Entwicklungen beim BWÜ gibt es unter <http://fas.org/bwc/index.html>.

² Konkret wurde in den vergangenen Monaten öffentlich, dass die US-Regierung die Entwicklung von so genannten nicht-tödlichen Chemiewaffen, Material zerstörenden Mikroorganismen und eine Reihe von fragwürdigen Projekten der biologischen Abwehrforschung betreibt. Mehr dazu bei www.sunshine-project.de, Wheelis & Dando (2002, 2003) sowie Steinbrunner & Harris (2003).

³ Petro JB, Plasse TR, McNulty JA (2003) Biotechnology: Impact on biological warfare and biodefense. *Biosecurity and Bio-terrorism* Volume 1, Number 3

⁴ Appeal of the International Committee of the Red Cross on Biotechnology, Weapons and Humanity. September 2002 (online unter www.icrc.org).

Auf den folgenden Seiten geben wir einen systematischen Überblick über die verschiedenen Technologien und Anwendungsbereiche. Einige der Beispiele sind bereits Realität, bei anderen ist die militärische Anwendung unseres Wissens noch eher hypothetischer Natur – die dahinter stehenden naturwissenschaftlichen Erkenntnisse sind jedoch bereits realisiert.

2. Gentechnische Veränderung von klassischen Biowaffen-Erregern

In der Diskussion um Gentechnik und biologische Waffen wird oft konstatiert, dass die natürlichen Erreger doch ausreichend gefährlich und gentechnische Veränderungen überhaupt nicht mehr notwendig seien. Das ist insofern richtig, als dass sich effektive Biowaffen auch ohne Gentechnik – oder gar ganz ohne naturwissenschaftliche Erkenntnisse – einsetzen lassen, wie die Geschichte der Biowaffen in den vergangenen Jahrhunderten beweist.⁵

Andererseits wurden in der Vergangenheit jedoch bereits gentechnische Verfahren in offensiven Biowaffen-Programmen eingesetzt, um Erreger noch effektiver für den Einsatz als Waffe zu machen. So wurden in der ehemaligen Sowjetunion verschiedene derartige Experimente durchgeführt:

- **Bakterien mit unüblichen Krankheitssymptomen:** Eine Forschergruppe aus Obolensk in der Nähe von Moskau hat ein Gen für die Endorphin-Produktion in den Erreger der Hasenpest (*Francisella tularensis*) eingeschleust. Hasenpest gilt neben Milzbrand als der wichtigste bakterielle Biowaffen-Erreger. Personen, die mit dem gentechnisch veränderten Bakterium infiziert werden, würden nicht die üblichen Symptome der Hasenpest zeigen, sondern durch das Endorphin zusätzlich noch starke Verhaltensänderungen.⁶ Die behandelnden Ärzte und Ärztinnen wären zunächst nicht in der Lage, eine richtige Diagnose zu stellen und eine adäquate Therapie einzuleiten. Die Entwicklung von Biowaffen-Erregern mit veränderter Symptomatik wurde vom US Verteidigungsministerium als ein Beispiel für die militärische Anwendung der Gentechnologie identifiziert.⁷
- **Unsichtbares Anthrax:** Eine Veröffentlichung aus dem selben Institut in Obolensk hat 1997 Besorgnis im Westen ausgelöst. Durch die Übertragung eines Gens aus einem nahe verwandten Bakterium (*Bacillus cereus*) wurden Anthrax-Bakterien so verändert, dass weder Impfungen noch Nachweisverfahren die genveränderten Bakterien als Anthrax erkannten.⁸ Gleichzeitig hat die Forschergruppe einen spezifischen Impfstoff für die „unsichtbare“ Variante mit entwickelt – eine optimale Kombination für den offensiven Einsatz. Im September 2001 wurde bekannt, dass die US-Armee diesen Versuch in eigenen Labors wiederholen möchte,⁹ nach eigenen Angaben, um zu überprüfen, inwieweit dieser Milzbrandstamm auch den US-amerikanischen Impfstoff gegen Milzbrand überwinden kann.
- **Behandlungsresistente Pestbakterien:** Nach Angaben eines Wissenschaftlers aus dem früheren offensiven Biowaffen-Programm der Sowjetunion wurden seinerzeit Pestbakterien (*Yersinia pestis*) entwickelt, die gegen 16 verschiedene Antibiotika resistent waren.¹⁰ Heutzutage ist die Übertragung von Antibiotikaresistenz-Genen ein alltäglicher Eingriff in praktisch jedem molekularbiologischen Labor.

Dies sind nur einige der Beispiele für den Einsatz der Gentechnologie in offensiven Biowaffenprogrammen, die öffentlich geworden sind. Es kann sicherlich davon ausgegangen werden, dass dies nur die Spitze des Eisberges darstellt, denn ein Großteil der tatsächlich durchgeführten Experimente unterliegt bis heute noch der höchsten Geheimhaltung.

⁵ Noch bevor Pasteur und Koch Ende des 19. Jahrhunderts den Nachweis für die krankheitsauslösende Funktion von Bakterien erbrachten, wurden bereits vielfach biologische Waffen eingesetzt. So wurden im 14. Jahrhundert Pestleichen in die belagerte Stadt Kaffa geschleudert, um dort eine Pestepidemie auszulösen, und im 18. Jahrhundert haben britische Militärs gezielt pockenverseuchte Decken an Indianer in Nordamerika verteilt.

⁶ Borzenkov VM, Pomerantsev AP, Ashmarin IP (1993) The additive synthesis of a regulatory peptide in vivo: the administration of a vaccinal *Francisella tularensis* strain that produces beta-endorphin *Biull Eksp Biol Med* 116:151-153.

⁷ Jane's Defence Weekly, 13. August 1997, page 6: US DoD reveals horrific future of biological wars.

⁸ Pomerantsev AP, Staritsin NA, Mockov YV, Marinin LI. (1997) Expression of cereolysin A genes in *Bacillus anthracis* vaccine strain ensures protection against experimental hemolytic anthrax infection. *Vaccine* 15:1846-1850.

⁹ New York Times, 4. September 2001. US Germ warfare research pushes treaty limits.

¹⁰ A. Hay, zitiert in 'The bugs of war', news feature in *Nature* 411:232-235.

Trotzdem ist wohl nicht zu erwarten, dass die Gentechnik in der Anfangsphase eines Biowaffen-Programms eine entscheidende Rolle spielen wird.¹¹ Die Entwicklung einsatzfähiger biologischer Waffen erfordert ein umfangreiches und ressourcenintensives Forschungsprogramm, in dem nacheinander drei zunehmend komplexe Probleme gelöst werden müssen: Die Beschaffung virulenter Erregerstämme, die Massenproduktion der Erreger ohne Verlust ihrer Pathogenität und die Entwicklung von effektiven Ausbringungsmethoden. Gerade der dritte Schritt ist recht aufwändig und wurde erst selten gelöst (mit Ausnahme der beiden großen früheren Biowaffenprogramme in den USA und der UdSSR). Das wird auch am Beispiel des Irak deutlich, der Anfang der 1990er Jahre trotz eines jahrelangen staatlichen Biowaffen-Programms keine effektiven Ausbringungsmethoden zur Verfügung hatte. Aus dieser Perspektive gesehen stellt die Gentechnik erst den vierten Schritt bei der Entwicklung eines Biowaffenpotenzials dar, der weder von Terrorgruppen noch von staatlichen Programmen vor den ersten drei, essentiellen Schritten vollzogen werden wird.

Andererseits darf jedoch nicht unterschätzt werden, dass kaum ein Erreger sich wirklich optimal als Biowaffe eignet. Die Anforderungen an einen Mikroorganismus sind aus Sicht der Militärs groß, der Erreger muss nicht nur in großen Mengen herstellbar sein, schnell wirken und harsche Umwelteinflüsse tolerieren, die Krankheit muss zudem prinzipiell behandelbar sein, damit der Aggressor sich selbst schützen kann. Viele Mikroorganismen eignen sich deshalb nur bedingt als B-Kampfstoff. Milzbrand gilt als Biowaffe erster Wahl, weil *Bacillus anthracis* fast alle Anforderungen optimal erfüllt – allerdings können eventuelle Opfer eines Milzbrandangriffes auch noch einige Tage nach der Infektion erfolgreich mit gängigen Antibiotika geschützt werden, nur ein sehr geringer Prozentsatz der Infizierten würde tatsächlich sterben. Das hat nicht zuletzt die Erfahrung mit den Milzbrandbriefen in den USA im vergangenen Jahr gezeigt. Mit einem simplen gentechnischen Eingriff könnte hier ein sehr viel drastischer Effekt erzielt werden.

Es gibt sicherlich unzählige Möglichkeiten für derartige genetische Eingriffe. In verschiedensten Projekten der Grundlagenforschung wurde – meist unwissentlich und unwillentlich – aufgezeigt, wie bestehende Probleme der Biowaffen-Entwickler mit Hilfe der Gentechnik überwunden werden könnten. Ein besonders interessantes Beispiel hierfür sind Gene für „Sonnenschutzfaktoren“: Viele Mikroorganismen werden im Sonnenlicht sehr schnell durch die UV-Strahlung zerstört (daher der Name Sunshine Project) und eignen sich damit nur bedingt für einen Einsatz als biologische Waffe. Zudem wird durch diesen Effekt die Einsatzmöglichkeit vieler Biowaffen praktisch auf die Nachtstunden begrenzt. Es lassen sich gentechnisch jedoch Substanzen in Bakterien einfügen, die als Sonnenschutzfaktor dienen. So wurden bereits die Gene für die Synthese von Karotinoiden auf Kolibakterien übertragen, die die UV-Strahlung aufnehmen und damit die Zelle vor Zerstörung schützen (Sandmann et al. 1998). Eine andere Möglichkeit läge darin, giftige Substanzen mit Hilfe der Gentechnik in Mikroorganismen einzuführen, die einen natürlichen UV-Schutz besitzen (Manasherob et al. 2002).

3. Emerging Technologies I: Neuartige infektiöse Agenzien

Zunehmend werden auch komplexere genetische Eingriffe möglich, so zum Beispiel die Übertragung mehrerer Gene. Harmlose Bakterien können mit tödlichen Eigenschaften ausgestattet werden, und selbst so genannte Chimären, Zwitterwesen aus zwei oder mehr verschiedenen Mikroorganismen, sind nicht mehr undenkbar.

Vor zwei Jahren sorgte ein Experiment australischer Wissenschaftler weltweit für Furore: Ohne es zu wollen hatten sie durch einen gentechnischen Eingriff den Erreger der Mauspocken sehr viel gefährlicher gemacht. Die genveränderten Viren schalteten – völlig unerwartet – das Immunsystem der infizierten Mäuse aus und konnten sogar geimpfte Mäuse töten (Jackson et al. 2001). Der mögliche Missbrauch dieser Technik für militärische Zwecke löste seinerzeit eine weltweite Debatte um Risiken und Grenzen der gentechnischen Forschung mit gefährlichen Krankheitserregern aus.

Es kann davon ausgegangen werden, dass dies kein Einzelfall ist – wahrscheinlich entstehen sogar vergleichsweise häufig bei gentechnischen Experimenten ungewollt auch gefährlichere Erreger. Da dies in der Regel dann aber ‚fehlgeschlagene‘ Experimente sind, landen die meisten dieser Erreger wohl ohne

¹¹ Eine Ausnahme sind hier vielleicht nicht-staatliche Akteure, die versucht sein könnten, gentechnische Verfahren für ihre eigenen, privaten Interessen einzusetzen. Damit sind weniger Akteure wie Al Qaeda gemeint sondern eher Firmen und/oder Einzelpersonen, die aufgrund ihres beruflichen Hintergrundes die Möglichkeiten und Fähigkeiten dazu haben.

weitere Aufmerksamkeit im Abfall. Die britische Regierung wies im Jahre 2001 darauf hin, dass das Mauspocken-Experiment ein warnendes Beispiel dafür sei, wie gentechnische Experimente auch immer unvorhergesehene Konsequenzen haben können:

*“The risk of unexpected outcomes with genetically modified micro-organisms must increase with the increase in the number of laboratories both in developed and developing countries that routinely apply recombinant technologies to micro-organisms. (...) unforeseen consequences (...) could be disastrous for example if such organisms escaped from the laboratory. This emphasises the importance of careful risk analysis and appropriate procedural and physical containment measures.”*¹²

Während das australische Forscherteam seinerzeit rein zufällig über diesen unerwarteten Effekt stolperte, wurden die gleichen Versuche in der Folgezeit von einer US-amerikanischen Forschergruppe wiederholt und, vor allem, weiter entwickelt. Mark Buller von der University of St. Louis hat die gentechnische Veränderung (Einbau eines Gens für Interleukin 4) so weit optimiert, dass 100% der infizierten Mäuse starben. Und er hat das gleiche Experiment mit Kuhpockenviren wiederholt.¹³ Kuhpocken können auch Menschen infizieren. In ihrer natürlichen Form sind sie meist harmlos, doch wenn durch die gentechnische Veränderung wie bei den Mäusen auch das Immunsystem des Menschen unterdrückt wird, könnte sich das Buller-Virus als tödliche Bedrohung für den Menschen erweisen.

Auch das australische Forscherteam hat seine Experimente mit dem Mauspockenvirus weiter verfolgt, auch sie entwickelten noch gefährlichere Varianten des genmanipulierten Virus und übertrugen das Experiment erfolgreich auf Kaninchenpocken. Darüber hinaus stellten sie fest, dass die neu geschaffenen Viren nicht mehr ansteckend von Tier zu Tier sind. Dies ist eine genauso gute wie schlechte Nachricht. Würde das Virus aus dem Labor entweichen, könnte es nicht viel Schaden anrichten. Könnte man diese Ergebnisse aber auch auf Menschenpocken übertragen, würde es diese womöglich noch attraktiver für den Einsatz als Biowaffe machen. Denn in staatlichen Biowaffenprogrammen werden bevorzugt nicht ansteckende Keime verwendet, um eine unkontrollierte Ausbreitung und Infektion der eigenen Truppen bzw. Bevölkerung zu vermeiden.

Ein weiteres Beispiel für ganz neuartig infektiöse Agenzien ist die ‚Dengatitits‘. Im Jahre 2001 wurden britische Wissenschaftler strafrechtlich verfolgt, weil sie eine gentechnisch erzeugte Mischung aus den Viren für Hepatitis C und Denguefieber nicht mit den nötigen Sicherheitsvorkehrungen gehandhabt hatten. Britische Behörden haben das chimäre Virus als ‚tödlicher als HIV‘¹⁴ charakterisiert. Das Virus wurde gezielt erzeugt, angeblich mit dem Ziel, für die Versuche an einem Impfstoff gegen Hepatitis C weniger Labortiere zu verbrauchen. Unter ungenügenden Sicherheitsvorkehrungen wurde das neue Virus entwickelt und beinahe aus Versehen freigesetzt.

Pathogenitätsfaktoren

Ein zentrales Forschungsgebiet der Biomedizin – und auch der militärischen Abwehrforschung – ist die Identifizierung von so genannten Pathogenitäts- oder Virulenzfaktoren. Das sind solche Eiweiße oder Gene, die es Krankheitserregern ermöglichen, eine Krankheit zu verursachen und sich von Mensch zu Mensch weiter zu verbreiten. Noch sind hier viele Fragen ungeklärt und es ist bislang nur punktuell möglich, zu erklären, warum ein Mikroorganismus tödlich ist, während nahe verwandte Arten vollkommen harmlos oder gar nützlich sind.¹⁵ Trotzdem sind bereits erste Anwendungen möglich. So wurde schon 1986 erstmals einem harmlosen Darmbakterium (*E. coli*) der ‚letale Faktor‘ des Milzbrandbakteriums übertragen. Wie erwartet fingen nach diesem gentechnischen Eingriff auch die Darmbakterien an, das tödliche Gift des Milzbrandes zu produzieren.

Angesichts der ständig steigenden Zahl bakterieller und viraler Genome, die komplett durchsequenziert wurden – darunter einige der gefährlichsten Organismen wie *Yersinia pestis*, *Variola major* oder *Bacillus anthracis*, die Verursacher von Pest, Pocken und Milzbrand – kann davon ausgegangen werden, dass in den kommenden Jahren mehr und mehr Gene identifiziert werden, die den Unterschied zwi-

¹² 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 on their destruction. BWC/CONF.V/4/Add.1, 26 October 2001.

¹³ US develops lethal new viruses. New Scientist, 29. Oktober 2003.

¹⁴ Arthur C “Scientists made virus ‘more lethal than HIV’”, The Independent, 24. Juli 2001.

¹⁵ Einen Überblick gibt die komplette Ausgabe Nr. 264 von Curr Top Microbiol Immunol (2002), herausgegeben von Hacker J & Kaper JB, die sich mit ‘Pathogenicity Islands and the Evolution of Pathogenic Microbes’ befasst.

schen harmlos und tödlich ausmachen. Virulenzgene werden zur Zeit intensivst untersucht, in den USA vor allem im Zuge der militärischen Abwehrforschung. Anfang 2003 hat beispielsweise die US-Regierung ein Projekt ausgeschrieben zur “ *identification ... of proteins expressed from virulence genes in biological pathogens relevant to the [Chemical Biological Nonproliferation Program] mission.* ”¹⁶ Ein anderer Forschungsansatz befasst sich mit genetischen Veränderungen, die Mikroorganismen das Eindringen in menschliche Zellen erleichtern. Bereits 1997 wurde dem US Verteidigungsministerium ein Patent auf ‘invasive microorganisms’¹⁷ erteilt. In diesem Patent wird beschrieben, wie harmlose Bakterien genetisch verändert werden können, um in Zellen einzudringen und dort spezifische Moleküle abzulagern. Während in dem Patent mit den ‘spezifischen’ Molekülen wahrscheinlich eher pharmazeutische Wirkstoffe gemeint sind, könnte es ebenso für zerstörerische Zwecke eingesetzt werden.

4. Emerging technologies II: Synthese gefährlicher Erreger

Heute ist der Zugang zu hochgefährlichen Erregern stark reguliert und eingeschränkt. Das besonders gefährliche Pockenvirus, das vor über 20 Jahren weltweit ausgerottet wurde, existiert heute (sehr wahrscheinlich) nur noch in zwei Hochsicherheitslaboratorien in Russland und den USA. Es ist jedoch nur noch eine Frage der Zeit, bis eine künstliche Synthese von Krankheitserregern möglich sein wird.

Das Poliovirus aus der Retorte

Im Jahre 2002 gelang es einem Forscherteam der State University of New York in Stony Brook, den Erreger der Kinderlähmung künstlich herzustellen. Ausgehend von einer im Internet verfügbaren genetischen Sequenz haben sie die DNA des Poliovirus Stück für Stück im Labor nachgebaut und durch die Zugabe eines entsprechenden Chemikalien-Cocktails zum Leben erweckt (Cello et al. 2002). Finanziert wurde das Experiment durch einen Pentagon-Ableger, die US Defense Advanced Research Projects Agency (DARPA).

Im Prinzip kann die gleiche Methode auch bei anderen Viren angewendet werden, die eine ähnlich kurze genetische Sequenz besitzen wie das Poliovirus. Das trifft für wenigstens fünf Viren zu, die auch als potenzielle Biowaffen angesehen werden, darunter Ebola, das Marburg-Virus und der Erreger der Venezolanischen Pferdeenzephalitis. Ebola und Marburg sind sehr seltene Viren, die für einige Staaten möglicherweise nur schwer erhältlich sind. Mit Hilfe der Methode, die jetzt für das Poliovirus veröffentlicht wurde, könnte das Ebolavirus im Labor nachgebaut werden. Wahrscheinlich kann diese recht aufwändige Methode heute nur von einer Handvoll hochspezialisierter Experten eingesetzt werden, doch wird sich dies sicherlich über die Jahre ändern.

Ein anderer Weg zum Pockenvirus

Das Virus der Kinderlähmung ist keine besonders effektive Biowaffe,¹⁸ aber das Experiment deutet an, welche Probleme auf uns zukommen, wenn ähnliche Techniken auch für andere Erreger wie das Pockenvirus entwickelt werden. Heute kann es als äußerst unwahrscheinlich (wenn auch nicht völlig ausgeschlossen) gelten, dass andere Länder als Russland und die USA Zugang zum Pockenvirus haben. Auf dieser Annahme beruhen die heutigen Bedrohungsanalysen, nach der die Wahrscheinlichkeit eines Einsatzes von Pocken als Biowaffe als sehr, sehr gering eingeschätzt wird. Sollte es in einigen Jahren möglich sein, das Pockenvirus im Labor nachzubauen, würde diese Situation sich fundamental ändern. Die relative Sicherheit, von der heute noch (in den meisten Ländern) ausgegangen werden kann, wäre dann dahin.

Die Methode, mit der das Poliovirus künstlich erzeugt wurde, lässt sich nicht auf Pocken übertragen. Das Pockengenom ist mit 200.000 Basenpaaren sehr viel größer als das Poliogenom. Selbst wenn sich die gesamte genetische Sequenz der Pocken im Labor künstlich zusammensetzen ließe, wäre es kaum möglich, sie ähnlich einfach wie beim Poliovirus zum Leben zu erwecken. Es sind jedoch andere Wege

¹⁶ <http://www.science.doe.gov/sbir/Solicitations/FY%202003/NN.htm#T1>

¹⁷ US Patent 5662908 vom 2. Sept. 1997, ausgestellt auf die Stanford University in Palo Alto, California.

¹⁸ Über 95% der infizierten Personen entwickeln nach einer Infektion mit dem Poliovirus keine oder nur leichte grippeähnliche Symptome. Angesichts der Tatsache, dass nur ca. 1% der Infizierten schwere Symptome entwickeln, eignet sich das Poliovirus wahrscheinlich nicht gut als biologische Waffe.

zur künstlichen Erzeugung von Pockenviren denkbar. So könnte man beispielsweise ausgehend von einem nahen verwandten Virus – z.B. Affenpocken – Schritt für Schritt jeden einzelnen Genbaustein so verändern, dass am Ende ein lebendes Virus mit der Sequenz und damit Funktion des menschlichen Pockenvirus entstehen würde.

Dass dieses Vorgehen prinzipiell möglich ist, wurde bereits 2002 unter Beweis gestellt. Die Sequenz eines Gens des Vaccinia-Virus, das nahe mit dem Pockenvirus verwandt ist, wurde durch die gezielte Veränderung von 13 Basenpaaren in die Sequenz des Pockenvirus verwandelt (Rosengard et al. 2002). Es ist wohl nur noch eine Frage von wenigen Jahren, bis diese Technik auch auf ganze Genome angewendet werden kann. Spätestens dann müsste die heutige Bedrohungsanalyse bezüglich der Pocken neu überdacht werden.

Gegenwärtig sind die vollständigen Sequenzen zweier hochinfektöser Pockenstämmen im Internet verfügbar¹⁹. Kürzlich wurde zudem eine neue Internetseite gestartet, die sich speziell dem Pockengenom widmet (Upton et al. 2003). Ein Mitarbeiter der National Center for Biotechnology Information in den USA teilte diesbezüglich mit, dass es unter den WissenschaftlerInnen wohl die Ansicht gebe, dass die Pockensequenzen mittlerweile veröffentlicht und kaum noch zurückzuholen seien und deshalb ein Löschen der entsprechenden Sequenzen in den öffentlichen Datenbanken wie GenBank eher die Entwicklung von Impfstoffen behindern als wirklich zusätzliche Sicherheit bringen würde²⁰.

Spanische Grippe gentechnisch wiederbelebt

Grippeviren bringt man gewöhnlich nicht mit biologischen Waffen in Verbindung – Grippe wird im Allgemeinen als ärgerlich, aber nicht wirklich bedrohlich wahrgenommen. Nur für jeden tausendsten Infizierten werden die Viren lebensgefährlich, alle anderen haben die Grippe nach ein paar Tagen Husten-Schnupfen-Heiserkeit überwunden. Aber Grippeviren können auch anders. 1918 und 1919 starben weltweit zwischen 20 und 40 Millionen Menschen an der so genannten Spanischen Grippe, die außerordentlich aggressiv war und – im Gegensatz zu den heutigen Grippestämmen – über 2,5% aller Infizierten tötete (Taubenberger et al. 1997). Betroffen waren seinerzeit besonders jüngere Menschen, die oft innerhalb von wenigen Tagen an der Grippe starben. Die Ansteckungsgefahr und Mortalitätsrate war so dramatisch hoch, dass seinerzeit allein durch die Spanische Grippe die durchschnittliche Lebenserwartung in den USA um fast 10 Jahre sank (Tumpey et al. 2002). Eine künstliche Wiederbelebung dieses außergewöhnlich gefährlichen Virusstammes – wie es derzeit in den USA versucht wird – ist mit hohen Risiken verbunden, die nicht durch einen entsprechenden Nutzen für die biomedizinische Forschung oder die Behandlung heutiger Grippeepidemien aufgewogen werden.

Kürzlich wurde in einem Kommentar im *Journal of the Royal Society of Medicine* (Madjid et al. 2003) erneut betont, dass das Grippevirus aufgrund seiner sehr leichten Übertragbarkeit und Infektiosität eine ideale biologische Waffe sein könnte: “...the possibility for genetic engineering and aerosol transmission [of influenza] suggests an enormous potential for bioterrorism” Der mögliche militärische Einsatz von Grippeviren wird in den USA als reale Gefahr wahrgenommen. Im September 2003 erst erhielt beispielsweise die Stanford Universität 15 Millionen Dollar von den US National Institutes of Health, um einen Schutz speziell gegen bioterroristische Angriffe mit Grippeviren zu entwickeln.²¹

Trotzdem wird intensiv an einer künstlichen Wiederbelebung des gefährlichsten aller Grippestämme gearbeitet. Amerikanische Wissenschaftler unter der Leitung eines Armee-Pathologen begannen vor kurzem, das Spanische Grippevirus genetisch zu rekonstruieren. Ein gentechnisch erzeugtes Virus, das mit zwei Genen der Spanischen Grippe ausgestattet worden war, hat in einem Experiment erfolgreich die damit infizierten Mäuse getötet, während in einem Kontrollexperiment mit Genen aus heutigen Viren den Mäusen gar nichts passierte (Tumpey et al. 2002).

Bereits in den 1950er Jahren gab es erste Versuche, das Virus der Spanischen Grippe zu isolieren. Seinerzeit versuchten Wissenschaftler vergeblich, das Virus aus Leichen von Grippeopfern zu gewinnen,

¹⁹ Ein Pockensequenz (Variola virus) mit dem GenBank Code X69198 (identisch mit NC_001611) wurde von einer Arbeitsgruppe aus dem früheren offensiven Biowaffenprogramm der Sowjetunion veröffentlicht, eine zweite Sequenz (Variola major virus strain Bangladesh 1975) mit dem GenBank Code L22579 von einem amerikanischen Team.

²⁰ Persönliche Mitteilung am 26. Juni 2003 von Dr. D. Wheeler, NCBI, an Jan van Aken, Sunshine Project

²¹ Stanford University News Release 17. September 2003, online unter http://mednews.stanford.edu/news_releases_html/2003/septrelease/bioterror%20flu.htm

die in den Permafrostböden Alaskas beerdigt sind.²² Mitte der 1990er Jahre begann dann Dr. Jeffery Taubenberger vom US Armed Forces Institute of Pathology, Gewebeproben von Opfern der Grippeepidemie 1918 zu untersuchen. In einem Zeitungsinterview nannte Taubenberger als Motivation für diese Arbeiten, dass er und sein Team gerade eine entsprechende Technik zur Entschlüsselung von DNA-Sequenzen in konservierten Gewebeproben entwickelt hatten und auf der Suche nach einem interessanten Forschungsobjekt waren, um diese neue Technik anzuwenden: *“The 1918 flu was by far and away the most interesting thing we could think of”*²³.

In einem Stück Lungengewebe eines 21-jährigen Soldaten, der 1918 in Fort Jackson, South Carolina,²⁴ starb, wurden die Forscher fündig: sie konnten intakte Stücke viraler RNA²⁵ isolieren, analysieren und sequenzieren. In einer ersten Publikation veröffentlichten sie 1997 neun kurze Fragmente der Spanischen Grippe (Taubenberger et al. 1997). Aufgrund der wenig schonenden Gewebebehandlung im Jahre 1918 konnten keine lebensfähigen Viren oder kompletten Gensequenzen identifiziert werden, sondern nur einzelne kurze Bruchstücke.

In den folgenden Jahren konnten mehr und mehr RNA-Bruchstücke der Spanischen Grippe aus einer Reihe verschiedener Quellen isoliert werden. Mittlerweile sind vier der acht viralen RNA-Segmente komplett durchsequenziert, darunter auch die zwei Segmente, die als entscheidend für die Virulenz des Virus gelten: Die Gene für das Hämagglutinin (HA) und für die Neuraminidase (NA).

Aber mit der Sequenzierung des genetischen Codes der Spanischen Grippe gaben die Forscher sich nicht zufrieden. Die Armee-Wissenschaftler taten sich mit Mikrobiologen der renommierten Mount Sinai School of Medicine in New York zusammen. Gemeinsam begannen sie die gentechnische Wiederbelebung der Spanischen Grippe. In einem ersten Versuch kombinierten sie Genfragmente eines normalen Laborstammes der Grippe mit einem Gen²⁶ des Stammes von 1918. Sie infizierten Mäuse mit dieser Chimäre, mussten aber feststellen, dass das Gen der Spanischen Grippe das Virus im Tierversuch weniger gefährlich gemacht hat (Basler et al. 2001).²⁷

In einem zweiten Experiment, das im Oktober 2002 publiziert wurde (Tumpey et al. 2002), haben die Wissenschaftler ein Virus mit zwei Genen des Stammes von 1918 hergestellt. Für Mäuse war dieses Virus tödlich, während die Viren in den Kontrollversuchen, die Gene von heutigen Virenstämmen enthielten, den Mäusen gar nichts anhaben konnten.²⁸ Mit diesem Experiment ist es erstmals gelungen, die tödlichen Eigenschaften der Spanischen Grippe zumindest teilweise wieder zu beleben.

Die beteiligten Wissenschaftler sind sich der damit verbundenen Gefahren sehr wohl bewusst. Die Versuche wurden unter hohen Sicherheitsbedingungen in einem Speziallabor der US Landwirtschaftsbehörde in Athens, Georgia, durchgeführt. Auch einen möglichen militärischen Missbrauch ihrer Arbeiten mochten die Forscher nicht ausschließen: *“...the available molecular techniques could be used for the purpose of bioterrorism”* (Tumpey et al. 2002:13849).

Aus unserer Sicht gibt es kaum einen vernünftigen wissenschaftlichen Grund für diese Experimente. Nach Aussage der Autorinnen und Autoren der jüngsten Veröffentlichung des Taubenberger-Teams (Tumpey et al. 2002) war es Ziel der Versuche, die Effektivität heutiger Grippemedikamente gegenüber dem Stamm von 1918 zu testen. Ohne die vorherige Sequenzierung und teilweise Rekonstruktion der Spanischen Grippe würde sich diese Frage jedoch gar nicht stellen – wenn die Spanische Grippe nicht wieder belebt wird, brauchen wir auch keine Medikamente dagegen.

Es ist ohne Zweifel richtig, dass sich die biologische Abwehrforschung – und jegliche zivile medizinische Forschung – immer in einem Wettrennen mit der Evolution natürlicher Krankheitserreger bzw. der Entwicklung neuer biologischer Waffen befindet. In diesem Wettrennen sollte es jedoch auf jeden Fall

²² Spanish flu keeps its secrets. Nature science update, online unter www.nature.com/nsu/990304/990304-5.html

²³ Profile: Jeffery Taubenberger, online unter www.microbeworld.org/htm/aboutmicro/what_m_do/profiles/taubenberger.htm

²⁴ AFIP scientists discover clues to 1918 Spanish flu, www.dcmilitary.com/army/stripe/archives/mar28/str_flu032897.html

²⁵ Grippeviren enthalten als genetischen Informationsträger nicht DNA, sondern die sehr ähnliche RNA.

²⁶ Das so genannte ‘nonstructural’ Gen (NS)

²⁷ Für diese Versuche wurde ein Grippestamm verwendet, der speziell an Mäuse adaptiert und für diese tödlich ist. Als Erklärung für das Versuchsergebnis boten die beteiligten Wissenschaftler an, dass das Gen des Stammes von 1918 die Tödlichkeit des Virus für Mäuse wahrscheinlich deshalb minderte, weil es von einem an Menschen angepassten Grippestamm kommt.

²⁸ In diesem Versuch wurden die Gene für Hämagglutinin (HA), Neuraminidase (NA) und Matrix (M) – einzeln und in Kombination – eingesetzt. Nur die Kombination der HA- und NA-Gene des Stammes von 1918 verursachte den dramatischen Anstieg der Mäusesterblichkeit im Vergleich mit Konstrukten, die heutige Gene enthielten. Die Wissenschaftler schlossen: *“These data suggest that the 1918 HA and NA genes might possess intrinsic high-virulence properties.”* (Tumpey et al. 2002:13853)

vermieden werden, neue Bedrohungen erst selbst zu entwickeln, um sie dann wieder zur Rechtfertigung der eigenen Forschung heranzuziehen. Hier scheint sich die Defensivforschung gegenwärtig einen eigenen Teufelskreis zu kreieren: „*The technologies are in place with reverse genetics to generate any influenza virus we wish ... studies are envisaged using genes of the 1918 Spanish Influenza virus...*”²⁹ Mit diesem Argument wurde erst kürzlich die Einrichtung eines neuen Hochsicherheitslabors für die militärische Abwehrforschung in Texas begründet. Ohne die Grundlagenarbeiten von Taubenberger und seinem Team hätte die Biowaffen-Abwehrforschung ein Problem weniger und könnte die knappen Ressourcen eher in die Bekämpfung natürlicher Krankheiten wie Tuberkulose, Malaria oder AIDS investieren.

In anderen Publikationen wurde argumentiert, dass diese Versuche dazu beitragen könnten, die Mechanismen der Evolution und Virulenz von Grippeviren aufzuklären (Taubenberger et al. 1997, Basler et al. 2001). Auch dieses Argument ist bei genauerer Betrachtung wenig stichhaltig. Seit 1918 wurden weltweit unzählige verschiedene Grippeviren mit unterschiedlicher Virulenz und Pathogenität isoliert und charakterisiert – eine mehr als ausreichende Grundlage für Generationen von Wissenschaftlern, um die Evolution und Virulenzfaktoren von Grippeviren zu studieren. Vor diesem Hintergrund gibt es aus einer medizinischen Perspektive kaum einen Grund, nun ausgerechnet das gefährlichste aller Grippeviren wieder zu beleben.

Es mag für jeden der daran beteiligten Wissenschaftler individuelle Gründe für einen Teilnahme an dem Projekt geben – nicht zuletzt auch wissenschaftliches Prestige, denn die Spanische Grippe war Garant für eine Reihe von wissenschaftlichen Publikationen in hochkarätigen Fachjournals. Aus der Sicht der Rüstungskontrolle ist es jedoch äußerst sensitiv, wenn sich ausgerechnet Militärforscher daran beteiligen, einen außergewöhnlich gefährlichen Krankheitserreger wieder zum Leben zu erwecken. Wenn Jeffery Taubenberger in einem chinesischen, russischen oder iranischen Labor arbeiten würde, könnte in seinen Arbeiten auch der berühmte rauchende Colt, die ‚smoking gun‘ für ein offensives Biowaffen-Programm gesehen werden.

5. Emerging technologies III: Vollkommen neue Waffenarten

In den kommenden Jahrzehnten werden noch viele andere biologische Waffen möglich werden, die wir uns heute noch kaum vorstellen können. Die Entschlüsselung des menschlichen Genoms, synthetische Gene und Organismen, neue Ansätze für Gentherapie und neue Methoden zur Verabreichung von Medikamenten – all das und die fast grenzenlose Fülle an gentechnischen Experimenten mit potenziell gefährlichen Organismen wird dazu führen, dass immer neue Möglichkeiten für einen feindseligen Einsatz biotechnischer Methoden entstehen. Das wird nicht nur auf die klassischen Kriegsszenarien beschränkt sein, sondern auch und vor allem neue Formen der Kriegsführung betreffen: verdeckte Operationen, ‚military operations other than war‘, ‚low intensity conflict‘ oder so genannte friedenserhaltende Maßnahmen. Hier einige Beispiele für potenzielle künftige Waffensysteme, die die Fülle neuer Möglichkeiten illustrieren:

Nahrungsmittel als Waffen (‘Food Weapons’)

Als ‚biopharming‘ bezeichnet man eine Technik, bei der biologisch aktive Moleküle (Medikamente, Vitamine oder Impfstoffe) in gentechnisch veränderten Pflanzen produziert werden. In den vergangenen zehn Jahren wurden bereits verschiedenste essbare Pflanzen so gentechnisch verändert, dass sie Impfstoffe produzieren. Es wurde auch gezeigt, dass ein Verzehr dieser Pflanzen tatsächlich eine entsprechende Immunantwort – vermittelt über die Mundschleimhaut – hervorrufen kann (Haq et al. 1995, einen Überblick geben Streatfield/Howard 2003). Gegenwärtig werden verschiedene klinische Studien mit Impfstoffen durchgeführt, die in essbaren Nutzpflanzen produziert wurden.³⁰ Theoretisch können die Impfstoffe dabei direkt über den Verzehr der Pflanze eingesetzt werden (*edible vaccines* – essbare Impfstoffe). Bei einer kommerziellen Nutzung wird es jedoch eher darauf hinauslaufen, den Impfstoff

²⁹ Brief (mit Datum vom 4. Februar 2003) von Robert G. Webster, Professor für Virologie am St. Jude Children’s Research Hospital, an Stanley Lemon, Dean, School of Medicine, University of Texas Medical Branch (UTMB), in Unterstützung des UTMB-Antrages für ein neues Hochsicherheitslabor.

³⁰ Sie z.B. Presseerklärung von ProdiGene vom 12. August 2002: ProdiGene and NIH beginning phase I study on oral vaccine derived from transgenic corn. Online unter www.prodigene.com.

zunächst aus der Pflanze zu isolieren und dann wie bei anderen Impfstoffe auch weiter zu verarbeiten und per Spritze zu verabreichen.

Neben Impfstoffen werden auch industriell genutzte Enzyme, Wachstumshormone und andere potente medikamentöse Wirkstoffe in genveränderten Nutzpflanzen erzeugt. Wenn es sich dabei um essbare Nahrungsmittelpflanzen handelt, ist – neben verschiedene Umwelt- und Gesundheitsrisiken³¹ – auch ein militärischer Missbrauch nicht auszuschließen. In lang anhaltenden Konflikten könnten die Nahrungsmittelpflanzen des Gegners mit krankheitsauslösenden, schwächenden oder gar sterilisierenden Substanzen versetzt werden. So manipuliertes Saatgut könnte über Saatgutverkäufe oder humanitäre Hilfe problemlos in das Zielland und seine Nahrungsmittelproduktion eingeschleust werden. Diese Methode stößt natürlich da an Grenzen, wo die entsprechenden Nutzpflanzen von dem Zielland auch exportiert werden und sich somit die ‚essbare Waffe‘ über den Weltmarkt unkontrolliert verbreiten würde. Für die meisten Länder dürfte es jedoch kein großes Problem darstellen, eine Nahrungsmittel- oder Futterpflanze zu finden, die nicht exportiert wird.

Beängstigend bei dem Einsatz von Nahrungsmitteln als Waffe ist die Tatsache, dass er auch ohne umfangreiches biotechnologisches Wissen realisiert werden kann. Allein der Diebstahl von nur wenigen Maiskörnern von einem der unzähligen Feldversuche mit entsprechend genveränderten Nutzpflanzen – vor allem in den USA – würde vollkommen ausreichen. Zwar mögen blutverdünnende und gerinnungsfördernde Substanzen, die bereits in essbare Nutzpflanzen eingeführt wurden, nicht gerade eine Biowaffe erster Wahl darstellen, aber sie könnten leicht von einem Versuchsfeld gestohlen und in die Nahrungsmittel eines Landes eingeschleust werden. Zumindest eine grenzenlose Panik wäre damit in dem entsprechenden Land garantiert, außerdem dürfte die Verunreinigung nur schwer wieder aus dem Saatgut zu entfernen sein.

Noch bedenklicher wäre der Einsatz von Pflanzen, die Wachstumshormone oder einen Wirkstoff namens Trichosanthin produzieren. Beides wird bereits auf Versuchsflächen in den USA angebaut. Trichosanthin, das als mögliches Krebsmedikament gehandelt wird, hat den gleichen Wirkmechanismus wie das typische Biowaffen-Toxin Rizin³² und gilt als sehr starke Fehlgeburten auslösende Substanz. Ein ‚Verhütungs-Mais‘, der von der US-Firma Epicyte entwickelt wurde, lässt sich hingegen in der bisherigen Form wohl weniger als Waffe einsetzen. Epicyte hat Mais gentechnisch so verändert, dass er einen Antikörper gegen menschliche Spermazellen produziert. Dahinter steht der Gedanke, den Antikörper aus dem Mais zu extrahieren und in Form von Verhütungs-Gelen zu vermarkten. Ein direkter Verzehr dieses Antikörpers mit den Maiskörnern wird hingegen kaum eine Sterilität verursachen. Allerdings könnte ein ähnlicher Entwicklungsansatz sehr drastische Resultate erzielen. Wenn statt des Antikörpers das Gen für ein Eiweiß der Spermazellen in die Pflanzen eingeführt wird, würden diese beim Verzehr eine Immunantwort gegen ebendiese Spermazellen und damit eine Unfruchtbarkeit auslösen. Ein Großteil der Frauen, die derart manipulierte Nutzpflanzen zu sich nähmen, würden damit sterilisiert werden können.

Nahrungspflanzen als Waffen sind ein großes Problem der biologischen Rüstungskontrolle. Keine heutige Methode der Rüstungskontrolle könnte jemanden davon abhalten, ein paar Maiskolben von einem Versuchsfeld zu stehlen, zu vermehren und in die Saatgutproduktion eines Landes einzuschleusen. Diese Technologie und vor allem ihre Produkte sind prinzipiell sehr schwierig zu kontrollieren – das haben die vielfältigen Skandale um genveränderte Nutzpflanzen in den vergangenen Jahren schmerzhaft deutlich gemacht. In einem Fall ist beispielsweise eine Maissorte, die von den Regulierungsbehörden in den USA ausdrücklich nicht für den menschlichen Verzehr zugelassen war, in verschiedensten Nahrungsmitteln aufgetaucht.³³

In Anbetracht der Tatsache, dass ein feindseliger Missbrauch entsprechend veränderter Pflanzen vergleichsweise einfach und sehr effektiv sein kann, scheint ein grundsätzliches Verbot der Produktion von gefährlichen Substanzen in Nahrungsmittelpflanzen gerechtfertigt zu sein. Das würde zwar kriminelle Elemente nicht davon abhalten können, eine ‚waffenfähige‘ Nahrungspflanze selbst zu entwickeln, aber

³¹ Eine Diskussion möglicher Folgen für Umwelt und Gesundheit findet sich im Hintergrundpapier „Manufacturing drugs and chemicals in crops“ von Friends of the Earth; www.foe.org/camps/comm/safefood/biopharm/BIOPHARM_REPORT.pdf.

³² Sowohl Rizin als auch Trichosanthin sind Hemmstoffe der Ribosomen.

³³ Eine Zusammenfassung der Geschichte und der möglichen Risiken des StarLink Mais findet sich in der Washington Post, 19. März 2001, ‚Biotech Corn Is Test Case For Industry‘, <http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A23092-2001Mar18?language=printer>.

es würde den Aufwand im Vergleich zu einem einfachen Diebstahl einiger Maiskörner enorm steigern. Zudem wird es für jeden künftigen Biowaffen-Entwickler ungleich schwieriger sein, eine entsprechende Nutzpflanze als Biowaffe selbst zu entwickeln, wenn die Technologie jetzt nicht im zivilen Bereich weiter entwickelt wird. Mit jedem weiteren Experiment und mit jedem weiteren Freilandversuch wird mehr und mehr Wissen darüber angehäuft, wie Nahrungsmittelpflanzen möglicherweise als gefährliche Waffen eingesetzt werden könnten.

Ein Verbot dieses speziellen Anwendungssektors der Gentechnologie würde weder aus wissenschaftlicher noch aus wirtschaftlicher Sicht ein besonderes Problem darstellen. Alle bioaktiven Substanzen, die gegenwärtig in Nutzpflanzen produziert werden, können auch mit anderen Methoden hergestellt werden, die weniger leicht missbrauchbar sind. Zwar werden einige kleine Biotechnologie-Unternehmen, die sich auf das ‚biopharming‘ spezialisiert haben, Probleme bekommen, dafür werden andere Firmen mit einem Schwerpunkt auf anderen Technologien entsprechend profitieren können.

Sterilisation als Waffe

Zur Zeit werden verschiedene Methoden entwickelt, um in das Fortpflanzungsgeschehen von Mensch und Tieren einzugreifen. Neben neuen Verhütungsmitteln stehen dabei – bei den Tieren – vor allem Methoden zur biologischen Kontrolle von Schädlingen im Vordergrund. Ein Ansatz ist dabei die Verhütungsimpfung. Wie bei dem oben bereits erwähnten australischen Mauspocken-Experiment wird dabei versucht, das körpereigene Immunsystem gegen Eizellen oder Spermien zu richten und damit eine Befruchtung und Fortpflanzung zu unterbinden. Aus heutiger Sicht lässt sich kaum sagen, ob derartige Methoden jemals Marktreife erlangen werden – gerade bei Verhütungsmitteln für den Menschen muss eine sehr hohe Verlässlichkeit erreicht werden. Unabhängig davon können sie jedoch leicht für feindselige Zwecke missbraucht werden. Wenn dabei ein Impfstoff verwendet wird, der wie im Mauspocken-Beispiel von Individuum zu Individuum übertragbar ist, kann sehr leicht eine ganze Population – von Mäusen oder Menschen – sterilisiert werden, mit kaum vorstellbaren langfristigen sozialen und ökonomischen Konsequenzen. In einer ähnlichen Art und Weise kann eine derartige Technologie natürlich auch eingesetzt werden, um Nutztiere zu sterilisieren und damit eine wichtige Einnahme- und Nahrungsquelle im gegnerischen Land auszuschalten.

Terminator-Technologie

Die so genannte ‘Terminator-Technologie’ wurde entwickelt, um das Saatgut gentechnisch veränderter Pflanzen unfruchtbar zu machen und damit eine jährliche Neuabnahme des Saatgutes durch die Bauern zu garantieren. Diese Technologie lässt sich leicht für eine ökonomische Kriegsführung einsetzen, sobald sie sich in einem Land flächendeckend durchgesetzt hat. Denn dann wäre es für das betroffene Land kaum noch möglich, auf eigene Saatgutquellen zurückzugreifen, wenn plötzlich der Zugang zur Terminator Technologie aus politischen, militärischen und/oder ökonomischen Erwägungen heraus gesperrt werden würde. Wurde das neue Saatgut erst einige Jahre flächendeckend angepflanzt, wird nur noch wenig natürliches, reproduktionsfähiges Saatgut in der entsprechenden Region verfügbar sein.

Insektenbomber

Die Idee, Insekten militärisch als Überträger von Krankheitserregern zu nutzen, ist keineswegs neu. Bereits im 2. Weltkrieg wurden im japanischen Biowaffen-Programm – und später auch in den USA – systematisch Insekten daraufhin untersucht, inwieweit sie sich als Ausbreitungsmittel eignen. In der Regel wurde dies später als zu kompliziert und unzuverlässig verworfen. Doch die Gentechnologie eröffnet jetzt völlig neue Wege, um Insekten als Biowaffe einzusetzen. Ähnlich wie bei den gentechnisch veränderten Pflanzen könnten auch Insekten so verändert werden, dass sie gefährliche Substanzen produzieren und sie über ihren normalen Lebenszyklus – zum Beispiel über den Speichel bei blutsaugenden Mücken – in ihre Opfer injizieren. Auch hier könnten verschiedenste Stoffe eingesetzt werden, von krankmachenden oder sterilisierenden Substanzen bis hin zu tödlichen Giften.

Es wurden bereits Techniken entwickelt und patentiert, um Insekten als Hilfsmittel für Impfkampagnen einzusetzen.³⁴ Die Idee solcher ‘fliegender Spritzen’ geht davon aus, dass entsprechend gentechnisch veränderte Insekten den Impfstoff mit jedem Stich eigenständig in der Zielpopulation verteilen und damit teure und aufwändige Impfprogramme überflüssig würden. Die entsprechenden Technologien

³⁴ Europäisches Patent PCT/GB95/02639 und US Patentantrag 20020124274 (5. September 2002) des Imperial College of Science Technology and Medicine (London) für ein ‘delivery system’.

sind jedoch noch nicht sonderlich weit entwickelt, im Vergleich zu den gentechnisch veränderten Nutzpflanzen sind hier noch Jahre intensivster Entwicklungsarbeit zu bewältigen.

Zudem ist es eine offene Frage, ob derartige Kampf­mücken wirklich eine geeignete Waffe darstellen, denn es wird nahezu unmöglich sein, die Ausbreitung der Insekten über das eigentliche militärische Zielgebiet (z.B. das Land des Gegners) hinaus zu verhindern. Selbst wenn gezielt solche Insekten ausgewählt werden, die an bestimmte Klimabedingungen gebunden sind, können derartige Grenzen schnell durch eine natürliche Evolution oder den globalen Klimawechsel übersprungen werden. Staatliche Biowaffenprogramme sind in der Regel sehr darauf bedacht, die unkontrollierte Ausbreitung der eigenen biologischen Waffen zu verhindern. So sind auch die meisten klassischen Biowaffen-Erreger nicht oder nur sehr schlecht von Mensch zu Mensch übertragbar.

Aktuelle Projekte in den USA

Das Sunshine Project hat in der Vergangenheit verschiedene offensive Biowaffen-Projekte in den USA recherchiert und publiziert. Die neuen technischen Möglichkeiten durch die Revolution in Bio- und Gentechnologie haben auch in den USA neue Begehrlichkeiten geweckt, die das Verbot biologischer Waffen zu unterlaufen drohen. Die folgenden drei Beispiele wurden bereits umfassend vom Sunshine Project publiziert und werden deshalb hier nur kurz skizziert. Weitere Informationen dazu finden sich auf unseren Internetseiten.

Material zersetzende Mikroorganismen:³⁵ Natürliche Mikroorganismen können praktisch jedes Material zersetzen. Punktuell werden sie auch bereits für ökologische Reinigungsarbeiten (Bioremediation) eingesetzt. In der Regel sind die natürlichen Organismen jedoch zu langsam und unzuverlässig für militärische Anwendungen. Mit Hilfe der Gentechnik lassen sich jetzt jedoch Organismen herstellen, die sich durchaus für einen Einsatz als Waffe eignen. Kürzlich wurde in einem Bericht der britischen Regierung gewarnt: *“Bioremediation technologies clearly have the potential for development of a means of warfare or for hostile use against materiel crucial for normal civilian life or military operations, such as oils, rubbers and plastic.”*³⁶ Diese Möglichkeiten sind auf besonderes Interesse bei einigen Forschungsinstituten in den USA gestoßen, darunter auch das US Naval Research Laboratory. Dort wurden Mikroorganismen, die verschiedene Materialien – vor allem Plastik – zersetzen, gentechnisch auf Waffenfähigkeit getrimmt.

Pilze gegen Drogenpflanzen:³⁷ Vor ca. zehn Jahren intensivierten US-Forscher die Suche nach Pilzen für die Zerstörung von Drogen produzierenden Pflanzen. Ende der 1990er Jahre standen vor allem zwei Pilzarten im Mittelpunkt des Interesses: *Pleospora papaveracea*, ein Schädling der Mohnpflanze, wurde in Tashkent, Usbekistan, mit finanzieller Unterstützung aus den USA bis ca. 2001 im Freiland getestet. Ein in den USA entwickelter Stamm von *Fusarium oxysporum* zur Zerstörung von Kokapflanzen sollte im Jahre 2000 in Kolumbien im Freiland getestet werden, internationale Proteste konnten dies jedoch verhindern.

Militärischer Missbrauch psychoaktiver Substanzen: So genannte “nicht-tödliche” Chemiewaffen wurden bereits in den 1950er Jahren entwickelt, allen voran eine BZ genannte Substanz, die in der US-Armee auch als “sleeping gas” bekannt war. Da diese Substanz jedoch individuell sehr unterschiedlich wirkte und deshalb als vollkommen unverlässlich galt, wurde sie Ende der 1960er Jahre aus dem Arsenal der US-Armee verbannt. Heute stellt die moderne Neurobiologie ein umfangreiches Wissen über spezifische Neurorezeptoren und eine Vielzahl an psychoaktiven Substanzen zur Verfügung, die die Möglichkeit “nicht-tödlicher” Chemiewaffen wieder in das Blickfeld der Militärs gerückt haben. Ein konkretes Anwendungsbeispiel hat die Welt bei der Beendigung der Geiselnahme in einem Moskauer Theater Ende 2002 erlebt. In Projekten der US-Armee (Aberdeen Proving Ground) und der Universität des US Marine Corps wurde in den letzten Jahren die militärische Nutzbarkeit verschiedener ‘nicht-tödlicher’ Stoffe untersucht, darunter Betäubungsmittel, Schlafmittel und krampfauslösende Substanzen. Sowohl in Russland als auch in den USA werden darüber hinaus auch neue Trägersysteme (z.B. Granaten) für derartige Chemikalien mit einer Reichweite von über 2,5 km entwickelt – eine Entfernung, die ausschließlich für Kriegssituationen Sinn macht und nichts mehr mit dem innerstaatlichen Einsatz von z.B. Tränengas zu tun hat.

³⁵ Mehr im Sunshine Project Backgrounder Nr. 9 (<http://www.sunshine-project.org/publications/bk/bk9en.html>).

³⁶ Siehe Fußnote 12.

³⁷ Umfassende Informationen über Agent Green finden sich im Sunshine Project Backgrounder Nr. 4.

6. Ethnisch spezifische biologische Waffen

Die Entwicklung von ethnisch spezifischen Waffen, die nur Menschen einer bestimmten Population treffen, galt bislang als – theoretisch wie praktisch – unmöglich und wird in der Regel als Science Fiction abgetan. Vor allem Genetiker haben in der Vergangenheit vehement argumentiert, dass überhaupt keine ethnisch spezifischen Gene existieren würden, die für entsprechende biologische Waffen nutzbar wären. Zudem galt es auf der praktischen Seite als äußerst unwahrscheinlich, dass eine genetische Variabilität, so sie denn überhaupt existieren würde, für Waffeneffekte genutzt werden könnte. Beides muss aus heutiger Sicht als überholt gelten. Angesichts der rasanten technischen Entwicklung in Biologie und Medizin erscheinen ethnische Waffen heute tatsächlich machbar.

So gibt es bereits neue Technologien, um spezifische Gensequenzen als Marker oder Auslöser für eine biologische Aktivität zu verwenden. Eine Analyse des Sunshine Projects von aktuellen Daten des Human Genom Projektes hat zudem ergeben, dass Hunderte oder gar Tausende von Gensequenzen im menschlichen Genom vorliegen, die als Zielsequenzen für populationsspezifische Waffen dienen könnten.

Ethnische Waffen müssen nicht unbedingt eine tödliche Wirkung haben. Sie könnten einen Gegner auch nur vorübergehend außer Gefecht setzen bzw. eine dauerhafte körperliche Schwächung verursachen oder auch sterilisierend wirken. Ihr möglicher Einsatz ist nicht auf klassische Kriege begrenzt, sondern kann vielmehr auch im Rahmen von verdeckten Operationen in lang anhaltenden Konflikten erfolgen, um eine gegnerische Gesellschaft auf Dauer sozial oder ökonomisch zu schwächen.

Die Umsetzung spezifischer genetischer Sequenzen in einen biologischen Effekt

Aus der Sicht der Waffenentwickler wären Technologien optimal, die eine beliebige genetische Sequenz in einen beliebigen biologischen oder Waffeneffekt umsetzen könnten, d.h. wenn die Art des Effektes völlig unabhängig von der jeweiligen Funktion der Gensequenz wäre. Dann könnten sogar Sequenzen in ‚ruhenden‘ Abschnitten der DNA für einen Waffeneffekt genutzt werden. Derartige Technologien stehen – nach unserem Wissen – bislang jedoch (noch) nicht zur Verfügung.

Es gibt allerdings bereits Techniken, die Gene mit einer spezifischen Sequenz hemmen können. Sie zielen auf die so genannte mRNA, das Molekül, das die genetische Information von der DNA zum Ort der Proteinsynthese innerhalb der Zelle vermittelt. Eine dieser neuen Techniken, die *RNA interference* (RNAi), basiert auf dem zelleigenen Mechanismus, dass spezifische RNA-Sequenzen abgebaut werden, wenn ein externes RNA-Molekül der gleichen Sequenz in die Zelle eintritt (eine Übersicht findet sich bei Cerutti 2003). Einen ähnlichen Ansatz verfolgt die *antisense* Technologie, bei der die zelleigene mRNA dadurch gehemmt wird, dass von außen ein DNA-Molekül mit passender (antisense) Sequenz zugeführt wird. Diese Technik wird bereits in der Entwicklung von pharmakologischen Wirkstoffen eingesetzt, unter anderem von der US-Firma Ibis Therapeutics.³⁸

Mit beiden Techniken lassen sich Gene mit einer spezifischen Sequenz hemmen. Wenn in diesen Genen Sequenzunterschiede zwischen verschiedenen Populationen vorliegen, könnte das dazu genutzt werden, sie spezifisch in einer Population zu hemmen, während Menschen anderer Populationen davon unbeeinträchtigt blieben. Um diese Techniken für die Waffenentwicklung nutzen zu können, müssten populationsspezifische Sequenzen in Genen identifiziert werden, die eine aktive und lebenswichtige Funktion im menschlichen Körper haben.

Ethnisch spezifische genetische Marker

Die Frage ist, ob derartige Marker überhaupt existieren. Marker, die nur in einer Population – wenigstens zu einem gewissen Prozentsatz – vorhanden sind, aber nicht in anderen Populationen. Viele Humangenetiker betonen, dass die genetische Diversität innerhalb einer menschlichen Population sehr viel größer sei als die zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Diese Ansicht spiegelt sich auch in einem Hintergrundpapier der britischen Regierung wider, das zur letzten Überprüfungskonferenz der Biowaffenkonvention im Jahre 2001 veröffentlicht wurde. Dort heißt es: *“there is as yet no indication*

³⁸ www.ibisrna.com.

of differences that could be used as the basis for 'genetic weapons' which would target particular ethnic groups".³⁹

Es heißt, dass 99,9% der genetischen Bausteine von zwei Menschen identisch sind. Dabei darf jedoch nicht übersehen werden, dass die verbleibenden 0,1% immerhin noch 3 Millionen Buchstaben im genetischen Alphabet ausmachen. Da es nur einige zehntausend Gene im menschlichen Genom gibt, kann selbst bei einer 99,9 prozentigen Übereinstimmung der Gensequenz von zwei Individuen jedes einzelne Gen einen mehr oder weniger großen Unterschied aufweisen. Ein Teil dieser enormen genetischen Diversität spiegelt sich auch in Unterschieden zwischen verschiedenen Bevölkerungsgruppen wider. Diese ‚genetischen‘ Populationen korrespondieren oft auch mit kulturell determinierten ethnischen Gruppen (für eine detaillierte Diskussion der problematischen ethnospezifischen genetischen Forschung siehe Sankar & Cho 2002, Aldhous 2002, Schwartz 2001, Wood 2001).

Cytochrom P450 Gene

In der Vergangenheit wurden unter anderem die vielen Gene des Cytochrom P450-Systems als mögliche Zielsequenzen für ethnischen Waffen diskutiert, weil sie einerseits eine hohe ethnische Diversität zeigen und andererseits bei der Entgiftung toxischer Substanzen eine zentrale Rolle spielen. Es wurde spekuliert, dass möglicherweise ethnische Gruppen mit speziellen Polymorphismen in einem Cytochrom P450-Gen nicht in der Lage wären, bestimmte biologische bzw. chemische Waffen zu entgiften und deshalb von diesen stärker betroffen sein könnten. Aus unserer Sicht sind diese Gene jedoch für militärische Zwecke wenig geeignet, da die ethnische Diversität hier in fast allen Fällen eine Variation in den Allelfrequenzen meint und nicht eine Situation, in der eine Population ein Allel überhaupt nicht trägt während es in einer anderen Population signifikant vertreten ist. Zudem besteht das Cytochrom P450-System aus mehreren Dutzend Enzymen mit zum Teil überlappenden Aktivitäten. Es erscheint wenig wahrscheinlich, dass eine bestimmte chemische Substanz entwickelt werden kann, die ausschließlich von einem bestimmten P450 Enzym mit einer echten Populationsspezifität verstoffwechselt wird.

Für eine Entwicklung ethnischer Waffen bedeutet ‚populationsspezifisch‘ jedoch mehr als nur eine gewisse Variation von Allelfrequenzen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen – es dürfte wohl kaum eine Waffe entwickelt werden, deren genetische Zielsequenz auch in der Bevölkerung des Aggressors vorhanden ist. Aus einer militärischen Perspektive würde ‚populationsspezifisch‘ deshalb bedeuten, dass die entsprechenden Gensequenzen gar nicht oder nur zu einem sehr geringen Teil in einer Population (der des Aggressors) vertreten sind.⁴⁰

Während es sicherlich optimal wäre, wenn ein sehr hoher Anteil – bis zu 100% – der Zielpopulation die entsprechende genetische Sequenz trägt, ist das keinesfalls eine Grundvoraussetzung für militärisch sinnvolle Waffen. Selbst wenn nur 10% oder 20% einer Bevölkerung davon betroffen wären, hätte dies einen katastrophalen Effekt auf die betroffene Armee bzw. Gesellschaft. Das heißt, dass bei einer Diskussion um geeignete genetische Marker für ethnische Waffen solche Gensequenzen relevant sind, die in einer Population eine Frequenz nahe Null aufweisen und in einer anderen Population eine ausreichend hohe Frequenz aufweisen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung sind wir davon ausgegangen, dass eine Frequenz von 20% oder höher als ausreichend für militärische Zwecke angesehen werden kann.

Unsere systematische Suche in zwei Datenbanken hat ergeben, dass derartige genetische Sequenzen in unerwartet hoher Zahl tatsächlich existieren. In dieser Analyse haben wir uns auf so genannte Einzel-nukleotid-Polymorphismen (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs) konzentriert, die die weitaus häufigsten genetischen Variationen im menschlichen Genom darstellen. SNPs sind Variationen in einzelnen Buchstaben der DNA-Sequenz. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Millionen SNPs durch verschiedene industrielle oder öffentlich finanzierte Institutionen identifiziert. Das SNP Consortium (TSC), das von mehreren pharmazeutischen Firmen und gemeinnützigen Organisationen getragen wird, unterhält eine öffentlich zugängliche Datenbank mit einer großen Zahl an SNPs. Eine

³⁹ 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 on their destruction. BWC/CONF.V/4/Add.1, 26. Oktober 2001.

⁴⁰ Es stellt sich allerdings die Frage, wie gut diese ‚Null‘-Frequenz auf Seiten des Angreifers tatsächlich sein muss. Das könnte stark vom jeweiligen Effekt der ethnischen Waffen sowie vom politischen System des Aggressors abhängen. So ist es vorstellbar, dass Diktaturen einen gewissen ‚Kollateralschaden‘ in der eigenen Bevölkerung eher in Kauf nehmen würden als andere Gesellschaften. Auch wenn die jeweilige Waffe nicht tödlich wirkt, sondern eher langfristige Effekte wie Sterilität hervorruft, ist es gut möglich, dass Opfer in den eigenen Reihen eher in Kauf genommen werden. Bei einem Einsatz in Kriegssituationen bzw. Gefechten könnte ein Angreifer auch die eigenen Soldaten entsprechend auswählen bzw. gezielt vorab behandeln.

unterhält eine öffentlich zugängliche Datenbank mit einer großen Zahl an SNPs. Eine andere Datenbank, die SNP500Cancer Database, wird vom Cancer Genome Anatomy Project der US National Institutes of Health betrieben.

In beiden Datenbanken finden sich für einige SNPs Angaben zu Allelfrequenzen in verschiedenen Populationen. Wir haben fast 300 SNPs (aus kodierenden Regionen oder Genen⁴¹) aus beiden Datenbanken analysiert. Ein unerwartet hoher Anteil davon war tatsächlich populationsspezifisch: Bei 6,7% der SNPs in der TSC-Datenbank (siehe Tabelle 1) und bei 1,6% der SNPs der SNP500Cancer Database⁴² war ein Allel in einer der untersuchten Populationen überhaupt nicht vertreten während es gleichzeitig eine Frequenz von mindestens 20% in wenigstens einer anderen Population hatte.

Chrom. #	Anzahl der SNPs mit TSC-ID und Frequenzdaten für 2 oder mehr Populationen	0 : ≥ 1% (n)	0 : ≥ 10% (n)	0 : ≥ 20% (n) (pop:pop)	TSC-ID
1	17	5	2	1 (A:K)	1166809
2	18	4	2	1 (A:AA) 1 (A:AA)	0493622 0231219
3	8	1	1	1 (A:AA)	0207612
4	12	1	1		
5	9	1	1		
6	9	3	3	1 (K:AA)	1104025
7	8	2	1		
8	11	2	2	1 (K,A:AA)	0668661
9	7	2	1	1 (A:AA)	0815601
10	6	0			
Total (n) (%)	105 (100%)	21 (20%)	14 (13,3%)	7 (6,7%)	

Tabelle 1: Ethnisch spezifische SNPs in der TSC-Datenbank

SNPs aus der TSC-Datenbank⁴³ wurden hinsichtlich ihrer Populationsspezifität untersucht. Die TSC-Datenbank unterscheidet zwischen kaukasischen, asiatischen und afro-amerikanischen Proben.⁴⁴ Von 105 zufällig ausgewählten SNPs⁴⁵ in kodierenden Regionen des menschlichen Genoms hatten 21 ein Allel mit einer Frequenz von 0% in einer Population. 14 davon hatten eine Frequenz von ≥ 10% in mindestens einer anderen Population und von diesen wiederum hatten 7 (6,7% aller untersuchten SNPs) eine Frequenz von über ≥ 20% in einer Population.

pop – Population; A – asiatisch; K – kaukasisch, AA – afro-amerikanisch (A:K heißt beispielsweise, dass das Allel in der asiatischen Population gar nicht vertreten war und seine höchste Frequenz in der kaukasischen Population hat).

Ein ähnlicher Befund findet sich auch bei Stephens et al. (2001), die insgesamt 1.452 SNPs von insgesamt 3.899 (37,2%) als populationsspezifisch identifiziert haben. Die meisten dieser SNPs waren zwar selten, allerdings bemerkten Stephens et al. (2001): “*not all population-specific alleles were observed at*

⁴¹ Wie bereits oben diskutiert ist es wohl heute noch eine Grundbedingung ethnischer Waffen, dass die Zielsequenzen nicht in ruhenden Teilen des humanen Genoms liegen, sondern in kodierenden Sequenzen mit einer aktiven Funktion im menschlichen Körper. Solange keine neuen Technologien zur Verfügung stehen, die sogar inaktive genomische Sequenzen in einen gewünschten biologischen Effekt umsetzen können, scheint dies die Voraussetzung dafür zu sein, genetische Variation in Waffeneffekte umzusetzen.

⁴² <http://snp500cancer.nci.nih.gov/snplist.cfm>. In diesem Programm wurde das Genom von insgesamt 102 Individuen untersucht, die nach eigenen Angaben folgender Abstammung waren: Afro-Amerikaner (24 Individuen), Kaukasier (31), Hispanics (23), Pazifik (*pacific rim*, 24). In dieser Datenbank haben wir 193 zufällig ausgewählte SNPs (alle validierten SNPs in den Chromosomen 6 und 10) analysiert. Insgesamt zeigten davon 24 SNPs (12%) eine Frequenz von 0% in einer Population und ≥ 10% in einer anderen Population. Drei davon (1,6%) hatten eine Frequenz von ≥ 20% in einer Population.

⁴³ <http://snp.cshl.org/> as of June 24, 2003.

⁴⁴ Für eine Beschreibung der Populationen siehe http://snp.cshl.org/allele_frequency_project/panels.shtml.

⁴⁵ Alle SNPs in kodierenden (synonyme wie non-synonyme) Regionen mit einer TSC-ID Nummer und mit Angaben zu Allelfrequenzen in mindestens zwei Populationen in den jeweils ersten 100MB der Chromosomen 1-10 wurden analysiert.

a low frequency. In the African-American and Asian samples, some population-specific alleles were found at frequencies >25%."

In einigen Fällen können die Frequenzunterschiede sogar sehr hoch sein. So fand sich unter den 105 SNPs aus der TSC-Datenbank ein SNP (TSC-Codenummer TSC0493622) mit einem 0 : 94% Verhältnis zwischen zwei Populationen (s. Abbildung 1). Das G-Allel dieses SNP hatte eine Frequenz von 94% in der afro-amerikanischen Population, während es in der Gruppe der Asiaten überhaupt nicht zu finden war. Die Funktion des betreffenden Gens ist unbekannt. Ein anderes Beispiel für einen vergleichsweise hohen Frequenzunterschied ist ein Polymorphismus im Gen für den Melanocortin-1 Rezeptor, ein Enzym, das eine Rolle bei der Ausbildung der Hautfarbe spielt. In einer Studie von Rana et al. (1999) war dieser Polymorphismus mit einer Frequenz von 70% in Ost- und Südasiaten vertreten, während er bei Afrikanern überhaupt nicht nachweisbar war.

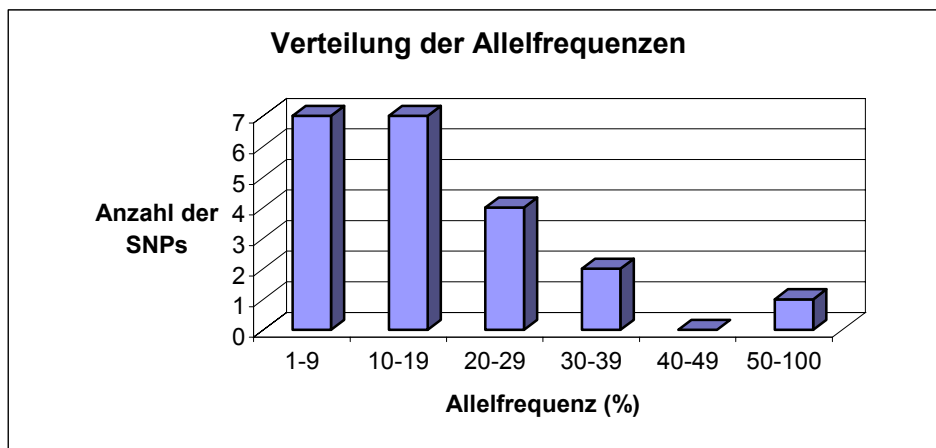


Abbildung 1: Frequenz der 21 populationsspezifischen Allele in der TSC-Datenbank

Ein Großteil der populationsspezifischen Allele hat eine eher geringe Frequenz von meist unter 20%. Bei insgesamt 7 SNPs lag jedoch die Allelfrequenz höher, eines davon hatte sogar eine Frequenz von 94% in einer Population. Lag ein Allel in mehreren Populationen vor, wurde für diese Abbildung die jeweils höchste Frequenz gewählt.

Die hier vorgestellten Zahlen müssen unter einem Gesichtspunkt relativiert und vorsichtig interpretiert werden. Die Zahlen in beiden Datenbanken sowie die in der Arbeit von Stephens et al. (2001) basieren auf der Untersuchung von nur wenigen Individuen in jeder der untersuchten Populationen⁴⁶. Dementsprechend könnten Allele mit einer sehr geringen Frequenz in einer Population nicht erfasst worden sein. Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass einige Allele, die in den Datenbanken mit 0% in einer der untersuchten Populationen gelistet sind, in der Realität eine Frequenz von über 0% aufweist. Das heißt, dass ein gewisser Teil der von als ‚populationsspezifisch‘ identifizierten Allele in der Realität nicht wirklich populationsspezifisch sind.

Andererseits kann jedoch sicher davon ausgegangen werden, dass zumindestens bei einigen dieser Allele eine echte Populationsspezifität vorliegt, selbst wenn weitaus größere Individuenzahlen getestet werden. Dafür gibt es in der Literatur bereits Beispiele. So ist das Allel *3A der Thiopurin Methyltransferase – ein Enzym, das im Stoffwechsel einiger Medikamente eine Rolle spielt – bislang nicht in ostasiatischen Bevölkerungsgruppen gefunden wurden, obwohl insgesamt 1068 Individuen im Rahmen von fünf unabhängigen Studien daraufhin untersucht wurden (van Aken et al. 2003). Das Allel *3A ist das bei weitem häufigste mutierte Allel dieses Enzyms in europäischen Bevölkerungsgruppen.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass eine signifikante Anzahl populationsspezifischer SNPs existiert. Es wird heute davon ausgegangen, dass beim Menschen ein SNP auf ca. 200 Basenpaare kommt (Schneider et al. 2003). Bei insgesamt 3 Milliarden Basenpaaren würden also insgesamt 15 Mil-

⁴⁶ Die SNP500Cancer Database basiert auf 23-31 Individuen je Bevölkerungsgruppe; die Zahlen in der TSC-Datenbank basieren auf verschiedenen Untersuchungsgruppen, von denen die meisten zwischen 12 und 42 Individuen je Population umfassen; Stephens et al. (2001) haben in jeder Gruppe 18-21 Individuen erfasst.

lionen SNPs im menschlichen Genom liegen. Wenn in einer vorsichtigen Schätzung davon ausgegangen wird, dass nur 0,1% (im Vergleich zu den 6,7% bzw. 1,6% in unserer Analyse) populationspezifisch sind, könnten insgesamt 15.000 genetische Zielsequenzen für künftige Ethnowaffen existieren. Von einigen der hier identifizierten populationspezifischen SNPs ist die natürliche Funktion bekannt. So liegt der SNP mit der Codenummer rs2894804 aus der SNP500Cancer Datenbank in einem Gen namens GSTA1, das für Glutathion S-Transferase kodiert. Dieses Enzym hat eine wichtige Funktion in der Entgiftung von toxischen Substanzen wie Karzinogenen, pharmazeutischen Wirkstoffen oder Umweltgiften. Eines der Allele in GSTA1 war in einer afroamerikanischen Population mit einer Frequenz von 23% vertreten während es in keiner der anderen drei Populationen gefunden wurde.

Fazit

Es kann als sicher gelten, dass ethnische Waffen heute noch nicht existieren und wohl auch kaum innerhalb der kommenden Jahre realisiert werden. Der Glaube jedoch, dass sie grundsätzlich und schon theoretisch gar nicht machbar wären, muss als überholt gelten. Es ist nur noch eine Frage der Zeit, bis die entsprechenden Techniken zur Verfügung stehen – und es spricht heute nichts, wirklich gar nichts dagegen, dass sie dann auch eingesetzt werden. Eine effektive Kontrolle biologischer Waffen existiert derzeit praktisch nicht. Deshalb müssen jetzt und heute konkrete Schritte eingeleitet werden, um derartige Waffen in der Zukunft zu verhindern.

Ein wichtiger Schritt liegt darin, ethnisch spezifische genetische Daten auf ein absolutes Minimum zu begrenzen. Tatsächlich sind wir heute jedoch mit einer gegenläufigen Entwicklung konfrontiert. In verschiedenen Bereichen werden zur Zeit umfangreiche genetische Daten von verschiedenen Bevölkerungsgruppen analysiert und gesammelt:

- **Pharmakogenetik und Pharmkogenomik:** Zunehmend werden klinische Studien an pharmakogenetisch relevanten Genen durchgeführt, die möglicherweise einen Einfluss auf die (Neben-)Wirkung von Medikamenten haben. Darunter fallen zum Beispiel Gene für Enzyme im Stoffwechsel von Medikamenten wie das Cytochrom P450-System, aber auch Gene für Transportproteine oder für Zielstrukturen (*targets*) von Medikamenten (für eine Übersicht siehe Kollek et al. 2003). Um pharmakogenetische Tests weltweit oder in multikulturellen Gesellschaften sicher implementieren zu können, müssen verlässliche Daten zu den Frequenzen der entsprechenden Allele in allen relevanten Bevölkerungsgruppen vorliegen. Dementsprechend werden derzeit in vielen pharmakogenetischen Studien im großen Maßstab ethnisch spezifische genetische Daten erhoben – eine mögliche Fundgrube für künftige Biowaffen-Konstrukteure. Dieses Problem könnte jedoch vermieden werden, da heute bereits Techniken existieren, um Allelfrequenzen in Mischproben von mehreren 100 Individuen zu bestimmen. Es könnten also Proben von allen betroffenen Bevölkerungsgruppen in einer Mischprobe zusammengefasst werden, so dass einerseits keine ethnisch spezifischen genetischen Daten erhoben werden müssten, andererseits jedoch die Forderung der Pharmakogenetik nach einer lückenlosen Erfassung aller relevanten Allele in allen relevanten Populationen erfüllt werden könnte. Die Pharmakogenetik ist aus Sicht der ethnischen Waffen ein besonders heikles Feld, da hier insbesondere solche Gene untersucht werden, die eine Rolle im Stoffwechsel von Medikamenten – und anderen Giftstoffen – spielen und deshalb möglicherweise besonders leicht als Auslöser für einen biologischen (Waffen-)Effekt benutzt werden könnten.
- **Das HapMap Projekt:** Im Oktober 2002 wurde ein internationales Projekt zur Kartierung von sogenannten Haplotypen⁴⁷ im menschlichen Genom initiiert.⁴⁸ Das 100 Millionen US-Dollar schwere Projekt wird von öffentlichen und privatwirtschaftlichen Institutionen getragen. Im Rahmen des HapMap Projektes wird die genetische Variation von vier Populationen untersucht: Han-Chinesen, Japaner, Yorubas in Nigeria und US-Bürger europäischer Abstammung. Es kann davon ausgegan-

⁴⁷ Haplotypen sind Blöcke miteinander gekoppelter SNPs in einem Genom. Sie gelten heute als eines der besten Werkzeuge für die Untersuchung genetischer Variation im menschlichen Genom.

⁴⁸ Mehr Details unter <http://hapmap.cshl.org>.

gen werden, dass das HapMap Projekt umfangreiche genetische Marker generieren wird, die für jede der vier Populationen spezifisch sind.

- **Forensische Genetik:** Der genetische Fingerabdruck zum Abgleich der DNA eines Verdächtigen mit einer Spur vom Tatort ist bereits fest in der Kriminaltechnik etabliert. Mittlerweile geht die Entwicklung jedoch bereits einen Schritt weiter. Vor allem in den USA wird versucht, aus einer DNA-Spur vom Tatort zusätzliche Information über den Täter herauszuholen. Erste Ansätze zur Abschätzung der ethnischen Zugehörigkeit eines Täters aufgrund der hinterlassenen DNA-Spuren gibt es bereits (Shriver et al. 1997). Erst kürzlich hat das US National Institute of Justice der University of Arizona einen Auftrag über 496.000 US-Dollar erteilt, um Techniken zur Vorhersage der Hautfarbe anhand einer DNA-Probe zu entwickeln⁴⁹. Die US Firma DNAPrint Genomics Inc. bietet kommerzielle Tests zur Bestimmung der „race proportions“ anhand von DNA-Proben an, obwohl diese Techniken noch als umstritten gelten (Brenner 1998). Diese Entwicklungen – so sie denn überhaupt erfolgreich sind – müssen nicht unbedingt für ethnische Waffen relevant sein, da sie in der Regel wohl eher auf Variationen in Allelfrequenzen basieren und weniger auf populationspezifischen Gensequenzen im oben erläuterten Sinne (0% : \geq 20% Allelfrequenz). Wenn allerdings im Rahmen der forensischen Genetik systematisch nach ethnisch spezifischen Gensequenzen gefahndet wird, kann nicht ausgeschlossen werden, dass hier auch der eine oder andere Marker identifiziert wird, der für eine ethnische Waffe nutzbar wäre.
- **Andere:** Einige humangenetische Projekte erfassen genetische Daten in sehr spannungsgeladenen Gegenden, darunter Arbeiten zu ethnisch- (Bhattacharyya et al. 1999) oder gar Kasten-spezifischen (Bamshad et al. 2001) Genen in Indien, oder genetische Unterschiede zwischen der baskischen und nicht-baskischen Bevölkerung in Spanien (Arrieta et al. 1997). Eine sorgfältige Abwägung von Nutzen – so es einen gibt – und des Missbrauchsrisikos solcher Projekte scheint dringend angezeigt zu sein.

7. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Die Beispiele haben gezeigt, wie mit Hilfe der Gentechnik klassische Biowaffen-Erreger noch gefährlicher gemacht werden können, dass der Zugang zu gefährlichen Erregern erleichtert wird, neuartige Biowaffen-Agenzien entwickelt werden können und vor allem vollkommen neue Arten biologischer Waffen perspektivisch möglich werden. Es liegt jetzt in der Verantwortung von Politik und Wissenschaft weltweit, der gestiegenen Bedrohung durch biologische Waffen entschieden entgegenzutreten, das Biowaffenverbot zu stärken und besonders missbrauchsgefährdete Technologien besser zu kontrollieren.

Während die wissenschaftlichen Erkenntnisse und Technologien in den verschiedenen Beispielen jeweils sehr real sind und den gegenwärtigen Wissensstand widerspiegeln, hat in den meisten Fällen ein militärischer Missbrauch (hoffentlich) noch nicht stattgefunden. So wurde unseres Wissens beispielsweise die Terminator Technologie noch nicht für militärische Zwecke missbraucht – sobald sie sich jedoch weltweit als Mittel des Patentschutzes für die Biotechnologieindustrie durchsetzt, ist es nur noch ein sehr kleiner Schritt bis zu einer feindseligen Nutzung.

Bei allen diesen Beispielen muss beachtet werden, dass Gentechnik, Genomik und Biotechnologie noch ganz am Anfang einer Entwicklung stehen, deren weitere Zukunft wir uns heute kaum ausmalen können. In den nächsten Jahren und Jahrzehnten werden immer neue Techniken mit immer neuen militärischen Missbrauchspotenzialen auf uns zu kommen. Sehr wahrscheinlich werden dann die gentechnischen Eingriffe an den klassischen Biowaffen-Erregern nur noch eine marginale Rolle spielen. Sehr viel bedrohlicher werden neuartige Waffensysteme für die zunehmend diversen Konfliktformen sein, mit denen wir künftig vermehrt konfrontiert sein werden.

Um einen feindseligen Missbrauch der Biologie für jetzt und alle Zeiten zu verhindern, sollte heute ein ganzes Bündel verschiedener Maßnahmen angegangen werden. Allem voran muss das Biowaffen-

⁴⁹ NIJ grant number 2002IJCXK010.

Übereinkommen durch ein rechtsverbindliches, multilaterales Verifikationsabkommen ergänzt und gestärkt werden. Darüber hinaus sind vor allem drei Schritte von besonderer Dringlichkeit:

- **Alle Projekte, die gegen die C- und B-Waffen-Übereinkommen verstoßen, müssen unverzüglich eingestellt werden.** In den Vereinigten Staaten betrifft das die Entwicklung von Material zerstörenden Mikroben, so genannten ‚nicht-tödlichen‘ (bio)chemischen Waffen und Pilzen zur Vernichtung von drogenproduzierenden Pflanzen. Auch andere Staaten mit vergleichbaren Programmen – beispielsweise Russland – müssen diese Projekte unverzüglich einstellen. Derartige Entwicklungen unterminieren die Bio- und Chemiewaffen-Übereinkommen und senken die Schwelle zum Einsatz von biologischen bzw. chemischen Waffen immer weiter ab. Mit diesen Programmen begeben sich die Staaten auf einen gefährlichen Kurs, der schnell in den militärischen Einsatz dieser – und anderer – biologischer/chemischer Waffen führen kann. Zudem werden zunehmend noch andere Staaten ermutigt, selbst neue biotechnologische Waffen zu entwickeln. Ein ungehemmtes biologisches Wettrüsten wäre die unausweichliche Folge.
- **Regierungen sollten der biologischen Verteidigungsforschung enge Grenzen setzen und ein Höchstmaß an Transparenz garantieren,** um die Entwicklung offensiver Technologien unter dem Deckmantel der Defensivforschung zu verhindern. Wir fordern alle Regierungen auf, sich die Prinzipien des ‘Government Undertaking on Biodefense Programs’⁵⁰ des Sunshine Project zu eigen zu machen. Darin findet sich mit Blick auf neue biotechnologische Entwicklungen das Prinzip, im Rahmen der Abwehrforschung keine gentechnischen Versuche durchzuführen, bei denen Organismen mit einem erhöhten offensiven Waffenpotenzial entstehen, d.h. mit einer Resistenz gegen Medikamente, erhöhter Umweltresistenz oder einer erhöhten Infektiosität.
- Im Einzelfall sollte auch eine **Einschränkung bestimmter Forschungsrichtungen** erwogen werden, wenn ein militärischer Missbrauch sehr wahrscheinlich erscheint, keinerlei effektive Rüstungskontrollmaßnahmen zur Verfügung stehen, um einen solchen Missbrauch zu verhindern bzw. aufzudecken, und wenn alternative Verfahren potenziell zur Verfügung stehen, um das jeweilige wissenschaftliche Ziel anderweitig zu erreichen. Wie in diesem Bericht ausführlich dargelegt, treffen diese Kriterien insbesondere für die Produktion bioaktiver Substanzen in Nahrungsmittelpflanzen und auf einige Aspekte der Pharmakogenetik zu. Gegenwärtig wird, vor allem in den USA, mit Blick auf mögliche bioterroristische Aktivitäten eine (Selbst-)Beschränkung der wissenschaftlichen Publikationsfreiheit diskutiert. Damit ist jedoch die Gefahr verbunden, dass gerade sensible Forschungsbereiche sich zunehmend einer öffentlichen Kontrolle entziehen. Umfassende Transparenz ist eine Grundbedingung biologischer Rüstungskontrolle. Deshalb erscheint es sinnvoller, bestimmte sensible Informationen bzw. Technologien durch eine entsprechende Kontrolle der Forschung von vornherein gar nicht erst zu erzeugen.

8. Literatur

- Aldhous P (2002) Geneticist fears ‘race neutral’ studies will fail ethnic groups. *Nature* 418: 355-356.
- Arrieta MI, Martinez B, Millan JM, Gil A, Monros E, Nunez T, Telez M, Martinez F (1997) Study of trimeric tandem repeat locus (SBMA) in the Basque population: comparison with other populations. *Gene Geogr.* 11:61-72
- Bamshad M, Kivisild T, Watkins WS, Dixon ME, Ricker CE, Rao BB, Naidu JM, Prasad BV, Reddy PG, Rasanayagam A, Papiha SS, Villems R, Redd AJ, Hammer MF, Nguyen SV, Carroll ML, Batzer MA, Jorde LB (2001) Genetic evidence on the origins of Indian caste populations. *Genome Res* 11:994-1004
- Basler CF, Reid AH, Dybing JK, Janczewski TA, Fanning TG, Zheng HY, Salvatore M, Perdue ML, Swayne DE, García-Sastre A, Palese P, Taubenberger JK (2001) Sequence of the 1918 pandemic influenza virus nonstructural gene (NS) segment and characterization of recombinant viruses bearing the 1918 NS genes. *PNAS* 98:2746-2751
- Bhattacharyya NP, Basu P, Das M, Pramanik S, Banerjee R, Roy B, Roychoudhury S, Majumder PP (1999) Negligible male gene flow across ethnic boundaries in India, revealed by analysis of Y-chromosomal DNA polymorphisms. *Genome Res* 9:711-719
- Brenner CH (1998) Difficulties in the estimation of ethnic affiliation. *Am J Hum Genet* 62:1558-1560
- Cello J, Paul AV, Wimmer E (2002) Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science* 297:1016-1018
- Cerutti H (2003) RNA interference: traveling in the cell and gaining functions? *Trends Genet* 19:39-46

⁵⁰ Mehr dazu unter www.sunshine-project.de.

- Haq TA, Mason HS, Clements JD, Arntzen CJ (1995) Oral immunization with a recombinant bacterial antigen produced in transgenic plants. *Science* 268:714-716.
- Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD, Beaton S, Hall DF, Ramshaw IA (2001) Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J Virol* 75:1205-1210
- Madjid M, Lillibridge S, Mirhaji P, Casscells W (2003) Influenza as a bioweapon. *J Roy Soc Med* 96:345-346
- Manasherob R, Ben-Dov E, Xiaoqiang W, Boussiba S, Zaritsky A (2002) Protection from UV-B damage of mosquito larvicidal toxins from *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis* expressed in *Anabaena* PCC 7120. *Curr Microbiol* 45:217-220
- Rana BK, Hewett-Emmett D, Jin L, Chang BH, Sambuughin N, Lin M, Watkins S, Bamshad M, Jorde LB, Ramsay M, Jenkins T, Li WH (1999) High polymorphism at the human melanocortin 1 receptor locus. *Genetics* 151:1547-1557
- Reid A, Fanning TG, Janczewski TA, McCall S, Taubenberger JK (2002) Characterization of the 1918 "Spanish" Influenza Virus Matrix Gene Segment. *J Virol* 76:10717-10723
- Rosengard AM, Liu Y, Nie Z, Jimenez R (2002) Variola virus immune evasion design: Expression of a highly efficient inhibitor of human complement *PNAS* 99: 8808-8813
- Sandmann, G., Kuhn, S., Böger, P. (1998) Evaluation of structurally different carotenoids in *Escherichia coli* transformants as protectants against UV-B radiation. *Applied and Environmental Microbiology* 64:1972-1974
- Sankar P, Cho MK (2002) Toward a new vocabulary of human genetic variation. *Science* 298: 1337-1338.
- Schneider JA, Pungliya MS, Choi JY, Jiang R, Sun XJ, Salisbury BA, Stephens JC (2003) DNA variability of human genes. *Mechanisms of Ageing and Development* 124:17-25
- Schwartz RS (2001) Racial profiling in medical research. *NEJM* 344: 1392-1393.
- Shriver MD, Smith MW, Jin L, Marcini A, Akey JM, Deka R, Ferrell RE (1997) Ethnic-affiliation estimation by use of population-specific DNA markers. *Am J Hum Genet* 60:957-964
- Steinbrunner JD, Harris ED (2003) Controlling dangerous pathogens. *Issues in Science and Technology*, Spring 2003, pp. 47-54
- Stephens JC, Schneider JA, Tanguay DA et al. (2001) Haplotype variation and linkage disequilibrium in 313 human genes. *Science* 293:489-493
- Streatfield SJ, Howard JA (2003) Plant-based vaccines. *Int J Parasit* 33:479-493
- Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG (1997) Initial genetic characterization of the 1918 'Spanish' influenza virus. *Science* 275:1793-1796
- Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, Taubenberger JK, Swayne DE, Palese P, Basler CF (2002) Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *PNAS* 99:13849-13854
- Upton C, Slack S, Hunter AL, Ehlers A, Roper RL (2003) Poxvirus orthologous clusters: toward defining the minimum essential poxvirus genome. *J Virol* 77:7590-7600
- van Aken JP, Schmedders M, Feuerstein G, Kollek R (2003) Prospects and Limits of Pharmacogenetics: the TPMT Experience. *Am J Pharmacogenomics* 3:149-155
- Wheelis M, Dando M (2002) On the brink: biodefence, biotechnology and the future of weapons control. *Chemical & Biological Weapons Convention Bulletin* 58:3-7
- Wheelis M, Dando M (2003) Back to bioweapons? *Bulletin of the Atomic Scientist* 59:40-46
- Wood AJJ (2001) Racial differences in the response to drugs – pointers to genetic differences. *NEJM* 344: 1393-1395.