

Daniel Ammann
Zvezdana Cimerman

Bio- und Gentechnik an Tieren

Studie des Zürcher Tierschutz

Bio- und Gentechnik an Tieren

Studie im Auftrag des Zürcher Tierschutz

**Daniel Ammann
Zvezdana Cimerman**



Die Studie "Bio- und Gentechnik an Tieren" kann beim Zürcher Tierschutz bestellt werden (98 Seiten; Preis: CHF 10.--).

Eine gleichnamige Broschüre (20 Seiten) ist zum Preis von CHF 5.—erhältlich.

Herausgeber und Bestelladresse:
Tierschutzverlag Zürich AG
Zürichbergstrasse 263
Postfach
CH-8044 Zürich, Schweiz

Telefon: ++41 (0)44 261 97 14
Fax: ++41 (0)44 261 04 85
E-Mail: info@zuerchertierschutz.ch

Zürich Februar 2007

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	5
2. GESETZGEBUNG	7
2.1 TIERSCHUTZGESETZ	7
2.2 GENTECHNIKGESETZ	10
2.2.1 <i>Entstehungsgeschichte</i>	10
2.2.2 <i>Geltungsbereich</i>	11
2.2.3 <i>Interessensabwägung</i>	11
2.2.4 <i>Verbot Nutztiere für die Landwirtschaft</i>	12
2.3 TRANSPLANTATIONSGESETZ	13
2.4 KLONEN	13
2.4 HEIMTIERE	14
3. WÜRDE DER KREATUR	15
3.1 ANERKENNUNG DER WÜRDE DES TIERES	15
3.2 GÜTERABWÄGUNG	16
4. TRANSGENE NUTZTIERE	20
4.1 TRANSGENE NUTZTIERE IN DER LANDWIRTSCHAFT	21
4.1.1 <i>Transgene Schafe: Wollproduktion</i>	22
4.1.2 <i>Transgene Schweine: Effizienter und umweltfreundlicher</i>	22
4.1.3 <i>Diät-Schweine mit Spinat-Genen</i>	23
4.1.4 <i>Transgene Kühe: Mastitis Therapie</i>	23
4.1.5 <i>Transgene Rinder: "Schwarzenegger-Gen"</i>	24
4.1.6 <i>Transgene Kühe: Neue Milchqualität</i>	24
4.2 TRANSGENE FISCHE	24
4.3 TRANSGENE NUTZTIERE FÜR DIE PHARMAPRODUKTION (GENE PHARMING)	26
4.3.1 <i>Transgene Ziegen</i>	28
4.3.2 <i>Transgene Hühner</i>	29
4.3.3 <i>Transgene Kühe</i>	29
4.3.4 <i>Argumente und Gegenargumente</i>	29
5. TRANSGENE TIERE ALS KRANKHEITSMODELLE	31
5.1 TRANSGENE TIERE IN DER MEDIZIN: STAND SCHWEIZ 2003/2004	32
5.2 VON DER FLIEGE BIS ZUM AFFE	33
5.3 FALLBEISPIEL KRANKHEITSMODELLE: JACKSON LABORATORY	37
5.4 KRANKHEITSMODELLE: WIE ERFOLGREICH?	38
5.5 GRUNDSÄTZLICHE LIMITIERUNG DER KRANKHEITSMODELLE	40
6. XENOTRANSPLANTATION	42
6.1 SPENDERTIERE	44
6.2 BIOLOGISCHE HINDERNISSE	45
6.2.1 <i>Abwehrmechanismen des Empfängers gegen das Xenotransplantat</i>	45
6.2.2 <i>Physiologische Hindernisse</i>	48
6.2.3 <i>Risiko der Übertragung von Krankheitserregern</i>	49
6.3 KOMMERZIELLE ASPEKTE	51
7. KLONEN	53
7.1 STAND DES KLONENS VON TIEREN	53
7.2 EFFIZIENZ DES KLONENS	56
7.3 ANOMALIEN UND KRANKHEITEN DER KLONE	59
7.4 ERHALTUNG WILDLEBENDER ARTEN	61
7.5 KLONEN FÜR MEDIZINISCHE ZWECKE	65
7.6 KLONEN LANDWIRTSCHAFTLICHER NUTZTIERE	65

8. TRANSGENE HEIMTIERE	69
8.1 ZEBRAFISCHE.....	69
8.2 KATZEN.....	70
9. GENTECH-FUTTERMITTEL UND TIERGESUNDHEIT	71
9.1 ZULASSUNGEN VON GENTECH-FUTTERMITTELN.....	71
9.2 FÜTTERUNGSVERSUCHE.....	72
9.3 FALLBEISPIELE: DIREKTE EINFLÜSSE VON GENTECH-FUTTERMITTELN.....	79
9.3.1 <i>Gentech-Mais und Kuhsterben</i>	79
9.3.2 <i>Gentech-Bestandteile in der Milch</i>	80
9.4 FALLBEISPIELE: FÜTTERUNGSTESTS MIT GENTECH-LEBENSMITTELN.....	80
9.4.1 <i>Negative Einflüsse von transgenen Kartoffeln auf Ratten</i>	81
9.4.2 <i>Negative Einflüsse von MON863 auf Mäuse</i>	82
9.4.3 <i>Negative Einflüsse insektenresistenter Erbsen auf Mäuse</i>	82
9.4.4 <i>Horizontaler Gentransfer im Magen-Darmtrakt</i>	83
9.5 EMPFEHLUNGEN GEMÄSS STAND DES WISSENS.....	84
10. GENTECH-PFLANZEN UND BIODIVERSITÄT	85
10.1 EINFLÜSSE VON GENTECH-PFLANZEN AUF DIE FAUNA.....	86
10.2 FARM SCALE EVALUATIONS.....	91
10.3 SCHÄDIGUNG VON SCHMETTERLINGEN.....	92
10.3.1 <i>Monarchfalter</i>	92
10.3.2 <i>Tagpfauenauge und Kohlmotte</i>	93
10.4 SCHÄDIGUNG VON BIENEN.....	94
10.4.1 <i>Negative Effekte auf Bienen</i>	95
10.4.2 <i>Kontamination von Honig</i>	95
10.5 SCHÄDIGUNG VON REGENWÜRMERN.....	96
10.6 EXKURS ZUR FAUNA: SCHÄDIGUNG VON FISCHEN.....	96
10.7 EMPFEHLUNGEN GEMÄSS STAND DES WISSENS.....	97
11. AUSBLICK	99
12. EMPFEHLUNGEN FÜR TIERSCHÜTZERISCHE FORDERUNGEN	102

1. Einleitung

Der Einsatz moderner Biotechniken und der Gentechnik an Tieren fällt in eine Zeit, in der die Tierethik beachtliche Fortschritte zu Gunsten der Tiere vollzogen hat. Begriffe wie Mitgeschöpflichkeit haben ihren Platz in der Rechtssprechung erlangt, das Tier wurde vom Sachstatus befreit und durch Gesetzesanpassungen und Volksinitiativen soll die Tierschutzgesetzgebung den neuen technischen Möglichkeiten angepasst werden. Seit 1992 ist in der Bundesverfassung die Norm der Würde der Kreatur verankert.

Diese Phase tierschützerischen und tierethischen Fortschritts wird heute mit neuartigen Möglichkeiten von Eingriffen moderner Biotechniken sowie der Gentechnik an Tieren konfrontiert. Das Novum dieser Eingriffe besteht aus steuerbaren molekularen Eingriffen am Tier. Während beispielsweise die klassische Züchtung in zufälligen, kleinen Schritten Eingriffe unter dem Diktat evolutionär vorgegebener Rahmenbedingungen vollzieht, ermöglicht die Bio- und Gentechnik eine gezielte, technisch assistierte Übertragung praktisch beliebiger genetischer Information im ganzen Spektrum der Organisationsstufen von Tieren.

Forschung und Anwendung haben sich folglich mit den modernen Biotechniken und der Gentechnik Instrumente erschaffen, die es erstmals erlauben, Tiere nach menschlichem Ermessen genetisch zu programmieren. Ein neuartiges ethisches Problem entsteht alleine dadurch, dass der Mensch durch Bio- und Gentechnik erzwingt, was durch natürliche Rekombination auch im Zuge langer Evolution oder raffinierter Züchtungsprogramme nicht entstehen konnte. Die neue Dimension der Eingriffstiefe verlangt nach neuen tierschützerischen und ethischen Massstäben, denn je aggressiver und nachhaltiger der Eingriff in ein Tier wird, desto stärker müssen die Rechtfertigungsansprüche ausfallen. Eine der ersten Studien zur Verfassungsnorm der Würde der Kreatur besagte:¹ *Gentechnische Eingriffe in die Genome von Tieren und Pflanzen zu menschlichen Zwecken (also nicht um der betroffenen Tiere oder Pflanzen selbst willen) bedeuten stets einen Angriff auf die Integrität und damit auf die Würde der Kreatur; denn die Kreatur wird dadurch offensichtlich und entschieden instrumentalisiert, sie wird in ihrer biologischen Grundstruktur so verändert, dass sie als Objekt menschlicher Nutzung bessere Dienste leisten kann. Die "Verdinglichung" der Kreatur erhält damit einen neuen grellen Ausdruck.*

Der Einsatz der Gentechnik an Tieren ist seit über 20 Jahren im Gange, der Gentransfer wird laufend verbessert und die Hoffnung auf Erfolge ist nach wie vor gross.²

Die vorliegende Arbeit will einen Überblick darüber geben, was in der Forschung und industriellen Applikation mit transgenen Tieren in den letzten Jahren abgelaufen ist. Anhand der Informationen, die in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert wurden, wird der Stand von Forschung und Entwicklung dargestellt:

Kapitel 2 gibt einen Überblick zum Werdegang der Gesetzgebung und präsentiert den aktuellen Stand. Kapitel 3 widmet sich einem speziellen Aspekt der Gesetzgebung, der Würde der Kreatur. Die folgenden fünf Kapitel behandeln die wichtigsten Anwendungsbereiche der Bio- und Gentechnologie an Tieren: Transgene Nutztiere in der Landwirtschaft (Kapitel 4), transgene Tiere in der Medizin (Kapitel 5), die Xenotransplantation (Kapitel 6), das Klonen von Tieren (Kapitel 7) sowie transgene Haustiere (Kapitel 8). Kapitel 9 diskutiert den Zusammenhang zwischen Gentech-Futtermitteln und der Tiergesundheit. In Kapitel 10 wird der Einfluss von Gentech-Pflanzen in der Landwirtschaft auf die

¹ Praetorius, I. und Saladin, P. (1994). Die Würde der Kreatur. BAFU (Hrsg.), Schriftenreihe Umwelt, Nr. 260.

² Houdebine, L.-M. (2005). Use of Transgenic Animals to Improve Human Health and Animal Production. *Reprod. Dom. Anim.*, Vol. 40, S. 269–281.

Fauna abgehandelt. Es folgt ein Ausblick auf mögliche zukünftige Entwicklungen in den verschiedenen hier diskutierten Einsatzbereichen (Kapitel 11). Empfehlungen der Autoren für tierschützerische Forderungen schliessen die Studie ab (Kapitel 12).

2. Gesetzgebung

Grundlage für den Tierschutz ist Artikel 80 der Bundesverfassung.³ Diese Verfassungsbestimmung wurde am 2. Dezember 1973 angenommen und lautet:

- 1 Der Bund erlässt Vorschriften über den Schutz der Tiere.
- 2 Er regelt insbesondere:
 - a. die Tierhaltung und die Tierpflege;
 - b. die Tierversuche und die Eingriffe am lebenden Tier;
 - c. die Verwendung von Tieren;
 - d. die Einfuhr von Tieren und tierischen Erzeugnissen;
 - e. den Tierhandel und die Tiertransporte;
 - f. das Töten von Tieren.
- 3 Für den Vollzug der Vorschriften sind die Kantone zuständig, soweit das Gesetz ihn nicht dem Bund vorbehält.

Zusätzlich zum Tierschutzartikel ist Artikel 120 (Gentechnologie im Ausserhumanbereich) der Bundesverfassung für das Tierrecht relevant:

- 1 Der Mensch und seine Umwelt sind vor Missbräuchen der Gentechnologie geschützt.
- 2 Der Bund erlässt Vorschriften über den Umgang mit Keim- und Erbgut von Tieren, Pflanzen und anderen Organismen. Er trägt dabei der Würde der Kreatur sowie der Sicherheit von Mensch, Tier und Umwelt Rechnung und schützt die genetische Vielfalt der Tier- und Pflanzenarten.

Die schweizerische Gesetzgebung zu Tieren ist zurzeit in einer regen Phase: Eine Revision des Tierschutzgesetzes wurde Ende 2005 abgeschlossen, die Umsetzung des Gentechnikrechts ist im Gange und die Xenotransplantation wird neu geregelt.

2.1 Tierschutzgesetz

Die Tierschutzgesetzgebung dient dem Schutz und dem Wohlbefinden des Tieres. Sie regelt das Verhalten des Menschen gegenüber dem Tier. Im Grundsatz dürfen heute einem Tier weder ungerechtfertigt Schmerzen, Schäden oder Leiden zugefügt, noch darf es in schwere Angst versetzt werden. Das Vernachlässigen, Überanstrengen oder Misshandeln von Tieren ist verboten. Besonders strengen gesetzlichen Vorschriften unterliegen heute Tierversuche.⁴

Die Tierschutzgesetzgebung hat mittlerweile eine lange Geschichte, die namentlich von Tierschutzgesetzrevisionen und Volksinitiativen geprägt ist. Eine der ersten Volksinitiativen in der Schweiz galt dem Tier: Am 20. August 1893 hat das Volk über die Eidgenössische Volksinitiative „für ein Verbot des Schlachtens ohne vorherige Betäubung“ abgestimmt und die Vorlage mit 60.1% angenommen.⁵

Während der letzten 30 Jahre war das Tierschutzgesetz (TSchG) vom 9. März 1978, das zusammen mit der Tierschutzverordnung (TSchV) am 1. Juli 1981 in Kraft getreten ist, massgebend. Artikel 1 des Tierschutzgesetzes TSchG⁶ aus dem Jahr 1978 besagt in Absatz 1 und 2 (Zweck und Geltungsbereich):

- 1 Dieses Gesetz ordnet das Verhalten gegenüber dem Tier; es dient dessen Schutz und Wohlbefinden.
- 2 Das Gesetz gilt für Wirbeltiere. Der Bundesrat bestimmt, auf welche wirbellosen Tiere und in welchem Umfang es auf diese Tiere anwendbar ist.

In Artikel 13 TSchG wird die Beschränkung von Tierversuchen auf das unerlässliche Mass formuliert:

³ SR 101 Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 18. April 1999 (Stand am 31. Januar 2006). <http://www.admin.ch/ch/d/sr/c101.html>.

⁴ BVET. Tierschutz, <http://www.bvet.admin.ch/tierschutz/index.html?lang=de>.

⁵ Eidgenössische Volksinitiative 'für ein Verbot des Schlachtens ohne vorherige Betäubung'. <http://www.admin.ch/ch/d/pore/vi/vi1.html>.

⁶ SR 455 Tierschutzgesetz (TSchG) vom 9. März 1978 (Stand am 2. Dezember 2003). <http://www.admin.ch/ch/d/sr/455/index.html>.

1 Tierversuche, die dem Tier Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen, es in schwere Angst versetzen oder sein Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigen können, sind auf das unerlässliche Mass zu beschränken.

2 Der Bundesrat bestimmt die Kriterien zur Beurteilung des unerlässlichen Masses. Er kann bestimmte Versuchszwecke als unzulässig erklären.

Diese Gesetzgebung stand am vorläufigen Ende einer Rechtsentwicklung, die den Wandel der Einstellung der schweizerischen Bevölkerung gegenüber dem Tier seit dem Ende des 19. Jahrhunderts widerspiegelt. Seither wurden das Tierschutzgesetz und die Tierschutzverordnung verschiedentlich revidiert.⁷ Die Tierschutzgesetzgebung wurde zudem durch zahlreiche Volksbegehren begleitet und beeinflusst:

- Eidgenössische Volksinitiative „für die Abschaffung der Vivisektion“ (Volksabstimmung vom 1. Dezember 1985; abgelehnt mit 70.5%).⁸
- Eidgenössische Volksinitiative „zur Abschaffung der Tierversuche und der Vivisektion“ (im Sammelstadium gescheitert, 5.6.1987).⁹
- Eidgenössische Volksinitiative „zur drastischen und schrittweisen Einschränkung der Tierversuche (Weg vom Tierversuch!)“ (Volksabstimmung vom 16. Februar 1992; abgelehnt mit 56.4%).¹⁰
- Eidgenössische Volksinitiative „zur Abschaffung der Tierversuche“ (Volksabstimmung vom 7. März 1993; abgelehnt mit 72.2%).¹¹
- Eidgenössische Volksinitiative „zum Schutz von Leben und Umwelt vor Genmanipulation (Gen-Schutz-Initiative)“ (Volksabstimmung vom 7. Juni 1998; abgelehnt mit 66.7%).¹²
- Eidgenössische Volksinitiative „Tiere sind keine Sachen!“ (zurückgezogen am 25. Oktober 2002).¹³
- Eidgenössische Volksinitiative „für eine bessere Rechtsstellung der Tiere (Tier-Initiative)“ (zurückgezogen am 21. Januar 2003).¹⁴
- Eidgenössische Volksinitiative „für Lebensmittel aus gentechnikfreier Landwirtschaft“ (Volksabstimmung vom 27. November 2005; angenommen mit 55.7%).¹⁵
- Eidgenössische Volksinitiative „für einen zeitgemässen Tierschutz (Tierschutz - Ja!)“ (zurückgezogen am 10. Januar 2006).¹⁶
- Eidgenössische Volksinitiative „gegen Tierquälerei und für einen besseren Rechtsschutz der Tiere (Tierschutzanwalt-Initiative)“ (Ablauf Sammelfrist am 31.07.2007).¹⁷

⁷ BVET, Frühere Revisionen der Tierschutzgesetzgebung.
<http://www.bvet.admin.ch/tierschutz/01377/index.html?lang=de>.

⁸ Eidgenössische Volksinitiative 'für die Abschaffung der Vivisektion'. <http://www.admin.ch/ch/d/pore/vi/vi143.html>.

⁹ Eidgenössische Volksinitiative 'zur Abschaffung der Tierversuche und der Vivisektion'.
<http://www.admin.ch/ch/d/pore/vi/vi184.html>.

¹⁰ Eidgenössische Volksinitiative 'zur drastischen und schrittweisen Einschränkung der Tierversuche (Weg vom Tierversuch!)'. <http://www.admin.ch/ch/d/pore/va/19920216/det374.html>.

¹¹ Eidgenössische Volksinitiative 'zur Abschaffung der Tierversuche'.
<http://www.admin.ch/ch/d/pore/va/19930307/det391.html>.

¹² Eidgenössische Volksinitiative 'zum Schutz von Leben und Umwelt vor Genmanipulation (Gen-Schutz-Initiative)'.
<http://www.admin.ch/ch/d/pore/va/19980607/det440.html>.

¹³ Eidgenössische Volksinitiative 'Tiere sind keine Sachen!'. <http://www.admin.ch/ch/d/pore/vi/vi300.html>.

¹⁴ Eidgenössische Volksinitiative 'für eine bessere Rechtsstellung der Tiere (Tier-Initiative)'.
<http://www.admin.ch/ch/d/pore/vi/vi301.html>.

¹⁵ Eidgenössische Volksinitiative 'für Lebensmittel aus gentechnikfreier Landwirtschaft'.
<http://www.admin.ch/ch/d/pore/vi/vi314.html>.

¹⁶ Eidgenössische Volksinitiative 'für einen zeitgemässen Tierschutz (Tierschutz - Ja!)'.
<http://www.admin.ch/ch/d/pore/vi/vi306.html>.

¹⁷ Eidgenössische Volksinitiative 'gegen Tierquälerei und für einen besseren Rechtsschutz der Tiere (Tierschutzanwalt-Initiative)'. <http://www.admin.ch/ch/d/pore/vi/vi340.html>.

Zurzeit wird eine jüngste Revision des Tierschutzgesetzes abgeschlossen. Hauptziele des bundesrätlichen Vorschlags aus dem Jahre 2002¹⁸ sind die verbesserte Information der breiten Öffentlichkeit und die Ausbildung der Tierhalterinnen und Tierhalter sowie weiterer Personen, die mit Tieren umgehen. Zudem soll der Vollzug durch die Kantone verbessert werden. Der Bundesrat liess sich von der Maxime leiten, das Schutzniveau der Tiere in der Schweiz nicht zu erhöhen, es aber auch nicht zu senken. Das TSchG sei ein strenges Gesetz, dessen Schutzstandards nicht nur wissenschaftlichen Kriterien, sondern auch dem internationalen Vergleich durchaus Stand halte. Der Bundesrat achtete darauf, dass jede Massnahme des Gesetzes tatsächlich einem tierschützerischen Ziel entspricht. Die Frage, ob die betreffende Massnahme das Wohl der Tiere verbessert und ihre Würde respektiert, müsse bei jeder Bestimmung des Gesetzes gestellt werden. Andere als tierschützerische Grundsätze, beispielsweise wirtschaftliche oder standespolitische Anliegen, dürften im Tierschutzgesetz nicht umgesetzt werden.

Parallel zur Gesetzesrevision wurde im Juli 2003 wurde die Volksinitiative „Für einen zeitgemässen Tierschutz (Tierschutz - Ja!)“ vom Schweizer Tierschutz STS eingereicht.¹⁹ Sie verlangt eine umfassende Änderung von Artikel 80 der Bundesverfassung. Der heute geltende Artikel 80 BV beauftragt den Bund, Vorschriften über den Schutz der Tiere zu erlassen; er zählt die Bereiche auf, die der Bund zu regeln hat und weist den Vollzug weitgehend den Kantonen zu (siehe oben). Die Volksinitiative schlägt einen anderen Ansatz vor: Sie definiert auf Verfassungsstufe Grundsätze, von denen sich der Bund beim Erlass der Tierschutzgesetzgebung leiten lassen müsste.

Der Bundesrat beantragte den eidgenössischen Räten, die Volksinitiative abzulehnen. Sie verlange Tierschutzmassnahmen, die zum grossen Teil schon im heutigen Gesetz enthalten seien, und solche, die internationale Verträge verletzen.²⁰ Der Bundesrat sei der Ansicht, dass sein Vorschlag zur Revision des Tierschutzgesetzes, den er am 9. Dezember 2002 dem Parlament unterbreitet hat, einen modernen Tierschutz in unserem Land garantiere.

Die Behandlung des revidierten Tierschutzgesetzes im Parlament wurde sodann bis zum Vorliegen der Botschaft zur Initiative ausgesetzt. Der Ständerat nahm die Beratungen erst in Kenntnis der Botschaft des Bundesrates zur Volksinitiative "Tierschutz-Ja!" im Herbst 2004 wieder auf. Er verschärfte den Entwurf des Bundesrates zur Änderung des Tierschutzgesetzes. Gleichzeitig empfahl er, die Volksinitiative abzulehnen. Der STS war der Meinung, dass es der Initiative verdanken ist, dass praktisch alle der überaus zahlreichen Verwässerungsanträge der Tierschutzgegner im Parlament chancenlos blieben.

Das neue Tierschutzgesetz²¹ ist vom Parlament im Dezember 2005 zu Ende beraten worden. Nach der Publikation im Bundesblatt vom 10. Januar 2006 lief die Referendumsfrist bis zum 20. April 2006. Es wurde kein Referendum erhoben.

Wesentliche Elemente des revidierten Tierschutzgesetzes werden aus den vier ersten Artikeln ersichtlich:

Art. 1 Zweck

Zweck dieses Gesetzes ist es, die Würde und das Wohlergehen des Tieres zu schützen.

Art. 2 Geltungsbereich

1 Das Gesetz gilt für Wirbeltiere. Der Bundesrat bestimmt, auf welche wirbellosen Tiere es in welchem Umfang anwendbar ist. Er orientiert sich dabei an den wissenschaftlichen Erkenntnissen über die Empfindungsfähigkeit wirbelloser Tiere.

¹⁸ EVD. Revision des Tierschutzgesetzes: Botschaft verabschiedet. Pressemitteilung. 9.12.2002. <http://www.evd.admin.ch/evd/news/02729/index.html?lang=de>.

¹⁹ Eidgenössische Volksinitiative "Für einen zeitgemässen Tierschutz (Tierschutz - Ja!)", <http://www.admin.ch/ch/d/pore/vi/vi306.html>.

²⁰ EVD. Bundesrat lehnt STS-Initiative ab. Pressemitteilung, 7.6.2004. <http://www.evd.admin.ch/evd/news/03405/index.html?lang=de>.

²¹ Tierschutzgesetz (TSchG) vom 16. Dezember 2005. <http://www.admin.ch/ch/d/ff/2006/327.pdf>.

2 Vorbehalten bleiben das Jagdgesetz vom 20. Juni 1986, das Bundesgesetz vom 1. Juli 1966 über den Natur- und Heimatschutz, das Bundesgesetz vom 21. Juni 1991 über die Fischerei, das Berufsbildungsgesetz vom 13. Dezember 2002 sowie das Tierseuchengesetz vom 1. Juli 1966.

Art. 3 Begriffe

In diesem Gesetz bedeuten:

- a. Würde: Eigenwert des Tieres, der im Umgang mit ihm geachtet werden muss. Die Würde des Tieres wird missachtet, wenn eine Belastung des Tieres nicht durch überwiegende Interessen gerechtfertigt werden kann. Eine Belastung liegt vor, wenn dem Tier insbesondere Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden, es in Angst versetzt oder erniedrigt wird, wenn tief greifend in sein Erscheinungsbild oder seine Fähigkeiten eingegriffen oder es übermässig instrumentalisiert wird;
- b. Wohlergehen: Wohlergehen der Tiere ist namentlich gegeben, wenn:
 1. die Haltung und Ernährung so sind, dass ihre Körperfunktionen und ihr Verhalten nicht gestört sind und sie in ihrer Anpassungsfähigkeit nicht überfordert sind,
 2. das artgemässe Verhalten innerhalb der biologischen Anpassungsfähigkeit gewährleistet ist,
 3. sie klinisch gesund sind,
 4. Schmerzen, Leiden, Schäden und Angst vermieden werden;
- c. Tierversuch: jede Massnahme, bei der lebende Tiere verwendet werden mit dem Ziel:
 1. eine wissenschaftliche Annahme zu prüfen,
 2. die Wirkung einer bestimmten Massnahme am Tier festzustellen,
 3. einen Stoff zu prüfen,
 4. Zellen, Organe oder Körperflüssigkeiten zu gewinnen oder zu prüfen, ausser wenn dies im Rahmen der landwirtschaftlichen Produktion, der diagnostischen oder kurativen Tätigkeit am Tier oder für den Nachweis des Gesundheitsstatus von Tierpopulationen erfolgt,
 5. artfremde Organismen zu erhalten oder zu vermehren,
 6. der Lehre sowie der Aus- und Weiterbildung zu dienen.

Art. 4 Grundsätze

1 Wer mit Tieren umgeht, hat:

- a. ihren Bedürfnissen in bestmöglicher Weise Rechnung zu tragen; und
 - b. soweit es der Verwendungszweck zulässt, für ihr Wohlergehen zu sorgen.
- 2 Niemand darf ungerechtfertigt einem Tier Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen, es in Angst versetzen oder in anderer Weise seine Würde missachten. Das Misshandeln, Vernachlässigen oder unnötige Überanstrengen von Tieren ist verboten.
- 3 Der Bundesrat verbietet weitere Handlungen an Tieren, wenn mit diesen deren Würde missachtet wird.

Der Schweizer Tierschutz STS gab am 20. Dezember 2005 den Rückzug seiner Volksinitiative für einen zeitgemässen Tierschutz („Tierschutz-JA!“) und gleichzeitig die Lancierung der Volksinitiative „gegen Tierquälerei und für einen besseren Rechtsschutz der Tiere (Tierschutzanwalt-Initiative)“ bekannt.²²

Damit stellt das Tierschutzgesetz (TSchG) vom 16. Dezember 2005 die wesentliche gesetzliche Grundlage für den Umgang mit Tieren dar. Für die Gentechnik an Tieren liefert das Gentechnikgesetz einen zusätzlichen gesetzlichen Rahmen.

2.2 Gentechnikgesetz

2.2.1 Entstehungsgeschichte

Anlässlich der Behandlung der Volksinitiative „zum Schutz von Leben und Umwelt vor Genmanipulation“ (Gen-Schutz-Initiative) überwies der Nationalrat am 26. September 1996 und der Ständerat am 4. März 1997 dem Bundesrat die sogenannte Gen-Lex-Motion.²³ Damit wurde der Bundesrat aufgefordert, die bekannten Lücken in der Rechtsetzung der ausserhumanen Gentechnologie so bald als möglich zu schliessen.

Als Ergebnis der Gen-Lex-Motion unterbreitete der Bundesrat den Räten die Botschaft zu einer Änderung des Umweltschutzgesetzes. Die Räte haben in der Folge ein gesondertes Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich (Gentechnikgesetz, GTG) vorgezogen und darin elf weitere Gesetze geändert, darunter das Umweltschutzgesetz, das Tierschutzgesetz, das Lebensmittelgesetz und das Landwirtschaftsgesetz. Die Teilrevision des Tierschutzgesetzes auf

²² STS Pressemitteilung, 20.12.2005. <http://www.schweizer-tierschutz-sts.ch/news/201205.htm>.

²³ 96.3363 Motion WBK-NR. Ausserhumane Gentechnologie. Gesetzgebung. http://www.parlament.ch/afs/data/d/gesch/1996/d_gesch_19963363.htm.

Grund der Gen-Lex-Vorlage enthielt den Einbezug der Würde als Schutzobjekt, Zuchtbestimmungen sowie eine Bewilligungspflicht für gentechnisch veränderte Tiere.

Am 21. März 2003 kam es im Nationalrat und im Ständerat zur Schlussabstimmung über das Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich. Das GTG wurde vom Nationalrat mit 159:4 Stimmen und vom Ständerat mit 41:0 Stimmen angenommen.²⁴

2.2.2 Geltungsbereich

Das Tierschutzgesetz vom 16. Dezember 2005 besagt in Artikel 2, dass dieses Gesetz nur für Wirbeltiere gilt (siehe Kapitel 2.1). Der Bundesrat bestimmt, auf welche wirbellosen Tiere und in welchem Umfang es auf diese Tiere anwendbar ist. Das Gentechnikgesetz spricht dagegen allgemein von Tieren. Unter „Tiere“ sind zunächst sämtliche Tierarten, also nicht nur Wirbeltiere (Säugetiere, Vögel, Fische, Lurche und Kriechtiere), sondern auch wirbellose Tiere, insbesondere Arthropoden, zu verstehen.

Das Tier wird im Gentechnikgesetz als Schutzgut explizit hervorgehoben:

- GTG Artikel 8 schützt das Tier in seiner Würde als Individuum und ergänzt damit den Schutz des Tieres, indem der Schutz nicht nur auf die Art bezogen ist, so wie dies in den Normen der Biodiversität zum Ausdruck kommt.
- GTG Artikel 9 bezieht sich auf gentechnische Veränderungen an Wirbeltieren.

Schutzobjekt von GTG Artikel 8 ist die Würde von Tieren und Pflanzen. Damit hat der Gesetzgeber eine Konkretisierung des Verfassungsartikels, der von der Würde der Kreatur spricht, vorgenommen. In Bezug auf die Tiere ist die ganze Fauna angesprochen, egal, ob es sich um landwirtschaftliche, freilebende oder als Heimtiere gehaltene Tiere handelt. Die Würde dieser Tiere darf nicht durch „gentechnische Veränderungen des Erbmaterials“ missachtet werden. Damit sind nach gesetzlicher Definition „Veränderungen“ gemeint, wie sie unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommen.

Der Gesetzgeber äussert sich nicht ausdrücklich dazu, was mit Würde gemeint ist:²⁵ *Genauer ist diesbezüglich der bundesrätliche Vorschlag in der Botschaft Gen-Lex, wonach Tiere und Pflanzen in ihrer Würde "um ihrer selbst willen geschützt (werden), namentlich in ihren artspezifischen Eigenschaften und Lebensweisen". Doch auch nach Auffassung des Ständerates und des Nationalrats werden Tiere und Pflanzen um ihrer selbst willen geschützt. Der Gesetzgeber folgt damit dem bundesrätlichen Verständnis der Würde der Kreatur. Tieren und Pflanzen kommt ein Eigenwert zu, Tiere und Pflanzen haben ihren Sinn in sich selbst. Unter dem Begriff der Würde der Kreatur ist ein inhärenter Wert zu verstehen, der nichtmenschlichen Lebewesen eigen ist, der ein eigenständiges Dasein dieser Lebewesen in ihren artgemässen Funktionen beinhaltet und der es verbietet, diese Funktionen zu zerstören sowie diese Lebewesen bloss als Mittel zum Zweck anzusehen. Bei empfindungsfähigen Lebewesen ist darüber hinaus ihrem subjektiven Wohlergehen Rechnung zu tragen.*

Durch die Anerkennung eines Eigenwerts von Tieren und der Feststellung, dass sie um ihrer selbst willen geschützt sind, wird definiert, dass den Tieren eine *individuelle* Würde zukommt.

2.2.3 Interessensabwägung

Der Gesetzgeber besagt weiter, wann die Würde *namentlich* missachtet ist: Dann, wenn artspezifische Eigenschaften, Funktionen oder Lebensweisen erheblich beeinträchtigt werden und

²⁴ SR 814.91 Bundesgesetz über die Gentechnik im Ausserhumanbereich (Gentechnikgesetz, GTG) vom 21. März 2003 (Stand am 22. Dezember 2003). http://www.admin.ch/ch/d/sr/814_91/index.html.

²⁵ Errass, Ch. (2004). Die wesentlichen verwaltungsrechtlichen Aspekte des Gentechnikgesetzes vom 21. März 2003. Aktuelle Juristische Praxis – AJP, Vol. 2004, No. 3, März 2004, S. 260.

dies nicht durch überwiegende schutzwürdige Interessen gerechtfertigt ist. Der Gesetzgeber führt somit eine Interessensabwägung ein.

Die Waagschale seitens des Tieres ist wie folgt zu verstehen:²⁶ *Mit den Begriffen "artspezifische Eigenschaften, Funktionen oder Lebensweisen" sind jene Eigenschaften, Funktionen oder Lebensweisen gemeint, die Tiere und Pflanzen in der Regel ausüben, ausführen können. Es geht dabei namentlich um das Wachstum, die Fortpflanzung, die Bewegung und um soziale Fähigkeiten. Nicht jede Beeinträchtigung der artspezifischen Eigenschaften, Funktionen oder Lebensweisen kann in die Waagschale zugunsten der Würde der Kreatur gelegt werden. Nach Auffassung des Gesetzgebers müssen diese erheblich beeinträchtigt werden. Diese erhebliche Beeinträchtigung stellt indes keinen "absoluten Wert" dar. Die Beeinträchtigung differiert zwischen den verschiedenen Tieren und zwischen den verschiedenen Pflanzen sowie zwischen Tieren und Pflanzen. So führt der letzte Satz von Art. 8 Abs. 1 GTG ausdrücklich an, dass bei der Bewertung der Beeinträchtigung dem Unterschied zwischen Tieren und Pflanzen Rechnung zu tragen ist.*

In die Waagschale der Interessen des Menschen werden gemäss Artikel 8 Absatz 2 insbesondere folgende Kriterien gelegt:

- a. die Gesundheit von Mensch und Tier;
- b. die Sicherung einer ausreichenden Ernährung;
- c. die Verminderung ökologischer Beeinträchtigungen;
- d. die Erhaltung und Verbesserung ökologischer Lebensbedingungen;
- e. ein wesentlicher Nutzen für die Gesellschaft auf wirtschaftlicher, sozialer oder ökologischer Ebene;
- f. die Wissensvermehrung.

Ob die Würde der Kreatur missachtet ist, wird im Einzelfall anhand einer Abwägung zwischen der Schwere der Beeinträchtigung von Tieren und Pflanzen und der Bedeutung der sechs schutzwürdigen Interessen in Absatz 2 beurteilt. Nach GTG Artikel 8 Absatz 3 bestimmt der Bundesrat, unter welchen Voraussetzungen gentechnische Veränderungen des Erbmaterials von Tieren ohne Interessensabwägung im Einzelfall ausnahmsweise zulässig sind.

Es wird somit Aufgabe des Bundesrates sein, zu prüfen, ob Einzelfälle einer gentechnischen Veränderung des Erbmaterials von Tieren nach einer Interessensabwägung verlangen und ob der Einzelfall in dieser Abwägung zu keiner Missachtung der Würde des Tieres führt.

2.2.4 Verbot Nutztiere für die Landwirtschaft

Artikel 9 GTG regelt die gentechnischen Veränderungen an Wirbeltieren. Der Artikel besagt, dass gentechnisch veränderte Wirbeltiere nur für Zwecke der Forschung, Therapie und Diagnostik an Mensch oder Tier erzeugt und in Verkehr gebracht werden dürfen. Damit sind gentechnisch veränderte Nutztiere für die Landwirtschaft in der Schweiz gesetzlich verboten.

Artikel 9 macht in Verbindung mit Artikel 8 GTG deutlich, dass bei Wirbeltieren nur diejenigen Interessen des Menschen als schutzwürdig gelten, die unter GTG Artikel 8 Absatz 2 Buchstabe a („die Gesundheit von Mensch und Tier“) gemeint sind. Die Wirbeltiere geniessen demnach einen speziellen Status und einen erhöhten Schutz im Vergleich zu den anderen Lebewesen. Diese Regelung erinnert an das Tierschutzgesetz (TSchG), welches grundsätzlich nur für Wirbeltiere gilt (siehe Kapitel 2.1). Diese vom Gesetz vorgenommene Abstufung innerhalb des Tierreichs entspricht

²⁶ Errass, Ch. 2004: Die wesentlichen verwaltungsrechtlichen Aspekte des Gentechnikgesetzes vom 21. März 2003. Aktuelle Juristische Praxis – AJP, Vol. 2004, No. 3, März 2004, S. 261.

der Idee einer hierarchischen Rangordnung, die den Wirbeltieren als höher entwickelte Tiere einen höheren Wert zuspricht als den wirbellosen Tieren.

2.3 Transplantationsgesetz

Die beiden Räte haben das Transplantationsgesetz in der Schlussabstimmung vom 8. Oktober 2004 angenommen. Zurzeit wird im BAG das Verordnungsrecht erarbeitet. Gesetz und Verordnung werden voraussichtlich auf den 1. Januar 2007 in Kraft treten.

Die Anhörung der betroffenen Kreise zu den Ausführungsverordnungen zum Transplantationsgesetz dauerte bis zum 28. Februar 2006. Dazu gehörte die Xenotransplantationsverordnung²⁷ mit ihren Erläuterungen²⁸.

Der Bundesbeschluss über die Kontrolle von Transplantaten wäre Ende 2005 ausgelaufen. Er wurde vom Parlament bis Ende 2007 verlängert.

In der Einleitung des erläuternden Berichts zur Xenotransplantationsverordnung heisst es: *Nach Artikel 43 des Transplantationsgesetzes bedarf die Xenotransplantation einer Bewilligung. Die Erteilung dieser Bewilligung ist an strenge Auflagen geknüpft, da die Xenotransplantation mit dem Risiko der Übertragung von Krankheitserregern vom Tier auf den Menschen verbunden ist. Dieses Risiko beschränkt sich nicht auf die Empfängerin oder auf den Empfänger, sondern kann durch neue, bisher nicht bekannte Krankheitserreger des Tieres unbemerkt auch auf die Bevölkerung übertragen werden. Das Ziel der Verordnung ist, in Ausführung insbesondere der Artikel 43-48 des Transplantationsgesetzes den bestmöglichen Schutz für die Empfängerinnen und Empfänger, für ihre Kontaktpersonen, für die weiteren an der Transplantation beteiligten Personen sowie für die Bevölkerung zu erreichen.*

Allerdings regelt die Xenotransplantationsverordnung keine tierschützerischen Aspekte:²⁹ *Der Tierschutz bildet nicht Gegenstand dieser Verordnung; der Umgang mit Spendertieren richtet sich wie derjenige mit Versuchstieren nach der Tierschutzgesetzgebung.*

Es ist aber untersagt, Primaten als Spendertiere zu verwenden. Dieses Verbot basiert auf dem erhöhten Infektionsrisiko sowie der Tatsache, dass viele Primaten vom Aussterben bedroht sind:

Art. 17 Umgang mit Spendertieren

1 Primaten dürfen nicht als Spendertiere verwendet werden. Ausnahmen sind zulässig für die Xenotransplantation von Primatenzellen, wenn sie aus Zelllinien stammen. Für Menschenaffen gilt diese Ausnahme nicht.

Zudem dürfen die Spendertiere, deren Organe, Gewebe oder Zellen (einschliesslich der Zelllinien) sowie die daraus hergestellten Transplantatprodukte, die nicht für die Xenotransplantation verwendet oder zur vorgeschriebenen Probenaufbewahrung benötigt werden, nicht zu anderen Zwecken verwendet werden (z.B. in die Nahrungskette von Mensch und Tier gelangen) und sind durch direkte Verbrennung oder durch Drucksterilisation (Autoklavieren) und anschliessende Verbrennung zu entsorgen.

2.4 Klonen

In der Bundesverfassung wird in Artikel 119 das Klonen von Menschen verboten.³⁰ Zudem darf nichtmenschliches Erbgut nicht in menschliches Keimgut eingebracht werden.

²⁷ Verordnung über die Transplantation von tierischen Organen, Geweben und Zellen (Xenotransplantationsverordnung). <http://www.bag.admin.ch/transpla/aktuell/d/XenotransplantationsVo.pdf>.

²⁸ Erläuternder Bericht zur Verordnung über die Transplantation von tierischen Organen, Geweben und Zellen (Xenotransplantationsverordnung). http://www.bag.admin.ch/transpla/aktuell/d/Erl_XenotransplantationsVo.pdf.

²⁹ Erläuternder Bericht zur Verordnung über die Transplantation von tierischen Organen, Geweben und Zellen (Xenotransplantationsverordnung), Seite 2.

Art. 119 Fortpflanzungsmedizin und Gentechnologie im Humanbereich

1 Der Mensch ist vor Missbräuchen der Fortpflanzungsmedizin und der Gentechnologie geschützt.

2 Der Bund erlässt Vorschriften über den Umgang mit menschlichem Keim- und Erbgut. Er sorgt dabei für den Schutz der Menschenwürde, der Persönlichkeit und der Familie und beachtet insbesondere folgende Grundsätze:

a. Alle Arten des Klonens und Eingriffe in das Erbgut menschlicher Keimzellen und Embryonen sind unzulässig.
b. Nichtmenschliches Keim- und Erbgut darf nicht in menschliches Keimgut eingebracht oder mit ihm verschmolzen werden.

(...)

BV Artikel 119 wird im Fortpflanzungsmedizingesetz³¹ aufgegriffen:

Art. 36 Klonen, Chimären- und Hybridbildung

1 Wer einen Klon, eine Chimäre oder eine Hybride bildet, wird mit Gefängnis bestraft.

2 Ebenso wird bestraft, wer eine Chimäre oder eine Hybride auf eine Frau oder auf ein Tier überträgt.

Im Gegensatz zum Menschen besteht für Tiere kein Verbot des Klonens. Gemäss Artikel 10 im revidierten Tierschutzgesetz³² erlässt der Bundesrat Vorschriften über das Züchten und Erzeugen von Tieren sowie Kriterien zur Beurteilung der Zulässigkeit von Zuchtzielen und Reproduktionsmethoden:

Art. 10 Züchten und Erzeugen von Tieren

1 Die Anwendung natürlicher sowie künstlicher Zucht- und Reproduktionsmethoden darf bei den Elterntieren und bei den Nachkommen keine durch das Zuchtziel bedingten oder damit verbundenen Schmerzen, Leiden, Schäden oder Verhaltensstörungen verursachen; vorbehalten bleiben die Bestimmungen über Tierversuche.

2 Der Bundesrat erlässt Vorschriften über das Züchten und Erzeugen von Tieren und bestimmt die Kriterien zur Beurteilung der Zulässigkeit von Zuchtzielen und Reproduktionsmethoden; dabei berücksichtigt er die Würde des Tieres. Er kann die Zucht, das Erzeugen und das Halten von Tieren mit bestimmten Merkmalen, insbesondere Abnormitäten in Körperbau und Verhalten, verbieten.

2.4 Heimtiere

Heimtiere sind Tiere, die der Mensch insbesondere in seinem Haushalt zu seiner eigenen Freude und als Gefährten hält oder die für diesen Zweck bestimmt sind. Gemäss Artikel 11 des Tierschutzgesetzes vom 16. Dezember 2005 benötigen gentechnisch veränderte Tiere (und somit auch Heimtiere) eine kantonale Bewilligung.

Gentechnisch veränderte Heimtiere fallen zudem unter das Gentechnikgesetz, denn mit dem Begriffspaar "Tier und Pflanze" meint das Gentechnikgesetz die Gesamtheit der natürlich vorkommenden Fauna und Flora. Unerheblich ist dabei, ob es sich um freilebende Tiere oder Pflanzen handelt oder um landwirtschaftlich genutzte Tiere oder als Heimtiere gehaltene Tiere. Folglich darf auch bei Heimtieren die Würde der Kreatur nicht durch gentechnische Veränderungen des Erbmaterials missachtet werden.

Weder das Gentechnikgesetz noch das Tierschutzgesetz sprechen den Umgang mit gentechnisch veränderten Heimtieren explizit an. Damit ist die Interessensabwägung zur Würde der Kreatur nach Gentechnikgesetz Artikel 8 für den Umgang mit gentechnisch veränderten Heimtieren massgebend.

Die Eidgenössische Fachkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) hat sich einstimmig für ein generelles Verbot der Erzeugung gentechnisch veränderter Heim- und Hobbytiere und Sporttiere ausgesprochen (siehe Kapitel 3.2).

³⁰ SR 101 Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 18. April 1999 (Stand am 29. März 2005) <http://www.admin.ch/ch/d/sr/101/index.html>.

³¹ SR 810.11 Bundesgesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung (Fortpflanzungsmedizingesetz, FMedG) vom 18. Dezember 1998 (Stand am 14. Oktober 2003), http://www.admin.ch/ch/d/sr/c810_11.html.

³² Tierschutzgesetz (TSchG) vom 16. Dezember 2005. <http://www.admin.ch/ch/d/ff/2006/327.pdf>.

3. Würde der Kreatur

3.1 Anerkennung der Würde des Tieres

Der Schutz des Tieres und seiner Würde sind heute in der Schweiz gesellschaftlich anerkannte Zielsetzungen. Die Tierethik hat in den letzten Jahrzehnten beachtliche Fortschritte zu Gunsten der Tiere vollzogen. Zuvor war das Tier sowohl in der europäischen Philosophie als auch christlichen Theologie bis auf seltene Ausnahmen kein Thema der Ethik. Seit Mitte des letzten Jahrzehnts ist eine zunehmende Sensibilisierung und ein wachsendes Interesse an Fragen des Tier-, Arten- und Umweltschutzes festzustellen. Immer deutlicher wird die Kritik an der Ausrottung von Tierarten, an der Massentierhaltung, an gewerblichen Tiertransporten, gewissen Formenzüchtungen und nicht zuletzt an der Herstellung gentechnisch veränderter Tiere.³³

Am 17. Mai 1992 haben Volk und Stände dem neuen Verfassungsartikel 120 zugestimmt, welcher Mensch und Umwelt gegen Missbräuche der Fortpflanzungs- und Gentechnologie schützt. Im Absatz 3 dieser Verfassungsbestimmung erlässt der Bund Vorschriften über den Umgang mit Keim- und Erbgut von Tieren, Pflanzen und anderen Organismen. Er trägt dabei der Würde der Kreatur sowie der Sicherheit von Mensch und Umwelt Rechnung und schützt die genetische Vielfalt der Tier- und Pflanzenarten.

Mit der ausdrücklichen Anerkennung der kreatürlichen Würde durch die Bundesverfassung wird die dem eidgenössischen Tierschutzgesetz zugrunde liegende Tierschutzethik oder Ethik der Mitgeschöpflichkeit weiterentwickelt. Die Tierschutzethik verlangt eine definitive Abkehr vom anthropozentrischen Tierschutz, nach welchem Tiere nur insoweit zu schützen sind, als es dem Menschen nützt. Der Grundsatz der „Würde der Kreatur“ unterstreicht demgegenüber die Erkenntnis, dass Tiere um ihrer selbst willen zu schützen sind (sog. „Selbstzwecklichkeit“). Die Würde eines Tieres hängt demnach nicht vom Grad seiner Nähe zum Menschen ab, sondern besteht gerade darin, Tier einer bestimmten Art zu sein und bleiben zu dürfen.³⁴ Diese Überlegung verbietet es etwa, den Menschenaffen als unseren nächsten Verwandten mehr Würde zuzuerkennen als z.B. einem Hund oder einem Schwein (Unteilbarkeit der Würde). Die Würde des Tieres entzieht sich somit einer graduellen Abstufung nach der Entwicklungsstufe des Tieres - was allerdings nicht bedeutet, dass bei Eingriffen in die Würde eines Tieres dessen Entwicklungsstufe im Rahmen der Güterabwägung nicht zu berücksichtigen wäre.

Die Würde eines jeden Lebewesens beruht aus biologischer Sicht darauf, dass es sich selbst entfalten, erhalten und gestalten kann.³⁵ Die Fähigkeit zu Selbstaufbau und Selbsterhalt unterscheidet das Lebewesen von der unbelebten Materie und ist deshalb unter dem Aspekt der kreatürlichen Würde besonders schützenswert. Daraus lässt sich ganz allgemein die Forderung ableiten, die physische und psychische Integrität und die artgerechte Lebensweise aller Tierindividuen und Tierarten zu respektieren, sei dies im Nutztier-, im Wildtier- oder im Labortierbereich.

Der Begriff der Würde der Kreatur wurde in zahlreichen weiteren Abhandlungen diskutiert.^{36,37,38,39,40,41}

³³ Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH). Die Würde des Tieres. Februar 2001, <http://www.umwelt-schweiz.ch/imperia/md/content/ekah/publikationen/broschuere/d-tiere.pdf>.

³⁴ Teutsch, G. M. (1995). Die Würde der Kreatur. Erläuterungen zu einem neuen Verfassungsbegriff am Beispiel des Tieres. Verlag Paul Haupt, S. 43.

³⁵ Teutsch, G. M. (1995). Die Würde der Kreatur. Erläuterungen zu einem neuen Verfassungsbegriff am Beispiel des Tieres. Verlag Paul Haupt, S. 54.

³⁶ Praetorius I. und Saladin P. (1996): Die Würde der Kreatur (Art. 24novies Abs. 3 BV). In: Schriftenreihe Umwelt Nr. 260, Recht /Organismen, Hrsg. BAFU, Bern.

³⁷ Balzer Ph., Rippe, K. P. und Schaber, P. (1997): Was heisst Würde der Kreatur? BAFU, Bern.

³⁸ Krepper, P. (1998): Zur Würde der Kreatur in Gentechnik und Recht. Helbing und Lichtenhahn, Basel, Frankfurt am Main.

3.2 Güterabwägung

Ob die Würde der Kreatur missachtet ist, wird im Einzelfall anhand einer Abwägung zwischen der Schwere der Beeinträchtigung von Tieren und Pflanzen und der Bedeutung der sechs schutzwürdigen Interessen in GTG Artikel 8 Absatz 2 beurteilt (siehe Kapitel 2.2.3).

Wird eine Güterabwägung ins Auge gefasst, so müsste festgestellt werden können, was zur Würde eines Lebewesens beiträgt und wann diese Würde verletzt ist. Die Würde definitionsgemäss zu beschreiben erscheint nicht praktikabel. Dagegen kann die Würde mit negativen und positiven Umschreibungen plastisch gemacht werden. Daraus können Kriterien zur Beurteilung der Verletzung der Würde der Kreatur abgeleitet werden. Solche Kriterienlisten wurden schon früh angeregt, so z.B. im Bericht der interdepartementalen Arbeitsgruppe Gentechnologie (IDAGEN) zu Handen des Bundesrates⁴² oder in einem umfassenden, von schweizerischen Tierschutzverbänden in Auftrag gegebenen Gutachten des namhaften deutschen Tierethikers G. Teutsch.⁴³

Die Eidgenössische Fachkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH) hat Ende 1999 ihre Position zur Intressensabwägung dargelegt⁴⁴ und im Februar 2001 eine Broschüre⁴⁵ unter dem Titel „Die Würde des Tieres“ publiziert, welche die Güterabwägung ebenfalls anspricht.

Die Güterabwägung in der EKAH aus dem Jahre 1999 steht exemplarisch für den vom Gesetz geforderten Abwägungsprozess und soll deshalb hier in seinen Schlussfolgerungen wiedergegeben werden:

- **Herstellung gentechnisch veränderter Heim- und Hobbytiere/Sporttiere:** Den menschlichen Interessen an der Herstellung gentechnisch veränderter Heim- und Hobbytiere sowie Sporttiere wird gegenüber den Tierinteressen kein ausreichendes Gewicht zuerkannt. Die Ziele des Menschen können zudem mit herkömmlichen Zuchtmethoden erreicht werden. Aus diesen Gründen spricht sich die Kommission einstimmig für ein generelles Verbot der Erzeugung gentechnisch veränderter Heim- und Hobbytiere und Sporttiere aus.
- **Herstellung gentechnisch veränderter Arbeitstiere, deren Leistung zu reinen Profitzwecken gesteigert wurde:** Die überwiegende Mehrheit der Kommission erkennt den menschlichen Interessen an der Herstellung gentechnisch veränderter Tiere zur reinen Profitsteigerung gegenüber den Tier- bzw. tierethischen Interessen kein ausreichendes Gewicht zu. Die Ziele des Menschen können zudem mit herkömmlichen Zuchtmethoden erreicht werden. Die EKAH spricht sich deshalb für ein **generelles Verbot** der Herstellung gentechnisch veränderter Arbeitstiere zur rein profitorientierten Leistungssteigerung aus. Minderheitsmeinung: Die Zulassung der Herstellung gentechnisch veränderter Arbeitstiere rein unter dem Aspekt der ökonomischen Leistungssteigerung soll aufgrund einer Güterabwägung im Einzelfall entschieden werden.

³⁹ EKAH und EKT (2001): Die Würde des Tieres. Ethikkommission für Tierversuche SAMW/SANW, Bern.

⁴⁰ Schaerer, C. (2002): "Die Würde der Kreatur", in: Schmithüsen, B. und Zachariae, J. (2002): Aspekte der Gentechnologie im Ausserhumanbereich, Zürich: Schulthess Juristische Medien.

⁴¹ Baranzke, H. (2002): Würde der Kreatur. Verlag Königshausen und Neumann, Würzburg.

⁴² Der IDAGEN-Bericht nennt Kriterien wie Leid, Schmerz, Spielereien, Modeschöpfungen, morphologische Veränderungen, physiologische Veränderungen, Verhaltensänderungen, Fähigkeit zum Selbstaufbau, Fähigkeit zum Selbsterhalt, Erhalt der artgemässen Gestalt, Zwang zur unangepassten Produktionsleistung.

⁴³ Teutsch nennt Kriterien wie Integrität des Körpers, Integrität der Emotionalität, Integrität der geistigen Fähigkeiten, Einschränkung im artspezifischen Verhalten, Zwang zu von Menschen gesetzten Zwecken, Veränderungen des spezifischen So-Seins (G.M. Teutsch, Würde der Kreatur, im Auftrag der Vereinigung Tierschutz ist Rechtspflicht VTR, Karlsruhe und Bayreuth, 1994).

⁴⁴ Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH). Stellungnahme zur Konkretisierung der Würde der Kreatur im Rahmen der geplanten Revision des Tierschutzgesetzes. 17. November 1999, <http://www.umwelt-schweiz.ch/imperia/md/content/ekah/11.pdf>.

⁴⁵ Eidgenössische Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH). Die Würde des Tieres. Februar 2001, <http://www.umwelt-schweiz.ch/imperia/md/content/ekah/publikationen/broschuere/d-tiere.pdf>.

- **Herstellung gentechnisch veränderter Nutztiere, deren Leistung zu therapeutischen und humanitären Zwecken gesteigert wurde:** Die überwiegende Mehrheit spricht sich unter den Voraussetzungen einer **Einzelfallabwägung** für eine Zulassung der Herstellung gentechnisch veränderter Tiere für therapeutische und humanitäre Zwecke aus. Minderheitsmeinung: Die Erzeugung gentechnisch veränderter Tiere für therapeutische und humanitäre Zwecke soll generell verboten werden.
- **Herstellung gentechnisch veränderter Nutztiere für die Herstellung allein von Luxusgütern:** Die Kommission spricht sich einstimmig gegen die Herstellung gentechnisch veränderter Tiere zur Produktion von Luxusgütern, und damit für ein **generelles Verbot** aus. Die menschlichen Interessen werden für diesen Zweck als nicht gewichtig genug erachtet gegenüber den Interessen des Tieres.
- **Herstellung gentechnisch veränderter Nutztiere als Lebensmittel- und Güterlieferanten mit Ausnahme von Luxusgütern:** Die EKAH ist sich einig, dass in Bezug auf die Herstellung gentechnisch veränderter Nutztiere als Lebensmittel- und Güterlieferanten (ohne Luxusgüter) grosse Zurückhaltung geübt werden muss. Je nach Gewichtung der menschlichen Interessen gegenüber den tierethischen Aspekten werden jedoch unterschiedliche Schlussfolgerungen hinsichtlich des Ausmasses der notwendigen Einschränkungen gezogen: Die Hälfte der Kommission lehnt die Herstellung gentechnisch veränderter Tiere für diesen Zweck grundsätzlich bzw. zum jetzigen Zeitpunkt ab: Es werden dabei zu gleichen Teilen ein langes Moratorium (20 Jahre) bzw. ein Verbot gefordert. Die andere Hälfte spricht sich für eine Einzelfallabwägung aus: Die Herstellung gentechnisch veränderter Tiere soll für diese Zielsetzung zulässig sein, aber nur sofern folgende Kriterien berücksichtigt werden:
 - Mit der gentechnischen Veränderung werden die ökologischen Auswirkungen der intensiven Tierhaltung (Massentierhaltung) reduziert, wobei aber
 - Als Zuchtziel explizit und einstimmig die Zulässigkeit der gentechnische Anpassung des Tieres an Produktionsbedingungen abgelehnt wird, wenn zwar keine Belastungen für das Tier entstehen, aber seine Fähigkeiten erheblich eingeschränkt werden. Die Einschränkung der Fähigkeiten stellt nach Auffassung der überwiegenden Mehrheit der Kommission eine Würdeverletzung dar.
- **Herstellung gentechnisch veränderter Nutztiere zu medizinischen Zwecken:** Die EKAH ist mehrheitlich der Ansicht, dass die Herstellung gentechnisch veränderter Tiere für medizinische Zwecke grundsätzlich erlaubt sein soll, aber nur unter Bedingungen:
 - Einstimmig ist die Kommission der Meinung, dass keine erhebliche Einschränkung der Fähigkeiten im Hinblick auf die besonderen Haltungsbedingungen (z.B. sterile Haltung) zulässig sein soll.
 - Weitere Bedingungen für die Zulässigkeit, über die jedoch keine Einigkeit herrscht:
 - Die Hälfte ist der Ansicht, dass die Herstellung für medizinische Zwecke erlaubt sein soll, aber nur wenn die Nicht-Gentechnik-Alternative ökologisch und sicherheitsmässig unverhältnismässig ist.
 - Eine Minderheit vertritt die Ansicht, dass die Herstellung für medizinische Zwecke auch zulässig sein soll, wenn die Nicht-Gentechnik-Alternative ökonomisch unverhältnismässig ist.

Minderheitsmeinung:

- Die Herstellung gentechnisch veränderter Tiere zu medizinischen Zwecken soll grundsätzlich verboten werden, ausser:

- Es gibt keine Alternative
- Die Herstellung des medizinischen Stoffes erweist sich als existenznotwendig. An die Kriterien der Alternativlosigkeit und der Existenznotwendigkeit sind höchste Anforderungen zu stellen.
- **Herstellung gentechnisch veränderter Versuchstiere für die Grundlagenforschung:** Die Kommission vertritt einstimmig, dass die Herstellung gentechnisch veränderter Versuchstiere für die Grundlagenforschung aufgrund einer Güterabwägung im Einzelfall erlaubt sein soll, allerdings nur wenn mindestens folgende Bedingungen erfüllt sind:
 - Innovation
 - Verhältnismässigkeit der Versuchstierzahl
 - Keine Belastung über Schweregrad 2
 - Keine gentechnische Veränderung an Menschenaffen
 - Hohe Anforderungen an die Alternativlosigkeit.
- **Herstellung gentechnisch veränderter Tiere für die anwendungsorientierte Forschung:** Die Kommission vertritt einstimmig die Haltung, dass die Herstellung gentechnisch veränderter Versuchstiere für die angewandte Forschung aufgrund einer Güterabwägung im Einzelfall erlaubt sein soll, aber nur wenn mindestens folgende Bedingungen erfüllt sind:
 - Innovation
 - Verhältnismässigkeit der Versuchstierzahl
 - Keine gentechnische Veränderung an Menschenaffen
 - Hohe Anforderungen an die Alternativlosigkeit

Minderheitsmeinung:

- Auch für die angewandte Forschung soll analog zur Grundlagenforschung die Belastungen über dem Schweregrad 2 verboten werden.
- **Güterabwägung für die Zucht, Verwendung und Haltung von Tieren:** Nicht nur die gentechnische Herstellung kann ein Tier beeinträchtigen. Auch Tiere, die mit traditionellen Verfahren gezüchtet oder in nicht-gentechnischen Verfahren hergestellt wurden, können Belastungen ausgesetzt oder anderweitig in ihrer Würde verletzt sein. Es soll jedoch gemäss Verfassung der Würde aller Tiere Rechnung getragen werden. Die EKAH vertritt deshalb einstimmig die Auffassung, dass gentechnisch veränderte und in herkömmlichen Verfahren gezüchtete Tiere hinsichtlich Zucht, Haltung und Verwendung gleichgestellt sein müssen. Aufgrund dieser Gleichstellung soll die Güterabwägung hinsichtlich Zucht, Haltung und Verwendung auch auf nicht-gentechnisch hergestellte Tiere ausgeweitet werden.

Diese intensive Auseinandersetzung mit der Güterabwägung zeigt einerseits den Wert des Abwägungsprozesses und andererseits aber die Schwierigkeit, dabei einen konsensualen Entscheid zu finden.

Weitere Schritte zur Umsetzung und Konkretisierung des Verfassungsbegriffs der Würde der Kreatur müssen noch folgen. Die Norm der Würde der Kreatur hat heute den Status eines Diskussionsbegriffs, einer Art Hilfsmittel und Katalysator, um Eingriffe am Tieren zu reflektieren. Dies zeigt auch ein erster Ansatz zu einem Konzept für die Güterabwägung bei Tierversuchen.

Die Ethikkommission für Tierversuche der SAMW/SANW hat eine Vorlage „Ethische Güterabwägung

bei Tierversuchen“ zur Selbstprüfung erarbeitet.⁴⁶ Ein nicht publizierter Fragenkatalog, welcher von der Ethikkommission für Tierversuche der SAMW/SANW in Auftrag gegeben wurde, ist im Rahmen eines Interviews⁴⁷ mit dem Autor, Klaus Peter Rippe (Präsident der EKAH), skizziert worden:

Der Fragenkatalog soll den Forschenden eine gewissenhafte Güterabwägung erlauben und diese gleichzeitig durch einen standardisierten Fragenkatalog vereinheitlichen. Die Kriterien zur Beurteilung der Vertretbarkeit des Versuches beruhen auf den ethischen Grundsätzen und Richtlinien für wissenschaftliche Tierversuche der Ethikkommission für Tierversuche der SAMW/SANW. Wissenschaftler, die einen Tierversuch planen, sollen den Fragebogen vor einem Versuch ausfüllen, um den Versuch an hand der Resultate auf seine ethische Vertretbarkeit zu beurteilen.

Der Fragebogen unterscheidet zwischen Grundlagenforschung und anwendungsorientierter Forschung. Im ersten Teil werden die durch den Versuch geförderten Güter und Interessen beurteilt, im zweiten die geschädigten Güter und Interessen.

Zu den geförderten Gütern gehören der erwartete Erkenntnisgewinn, die Gesundheit und Lebensqualität des Menschen sowie die Gesundheit und Lebensqualität von Tieren. Zu den beeinträchtigten Gütern werden Schäden, Schmerz, Leiden und Stress der Tiere, der Tierversuch und die moralische Integrität gezählt. Zu jedem Punkt sind Fragen formuliert, die mit Hilfe einer Antwortauswahl beantwortet werden.

Die Antworten ergeben je eine Punktezahl, die am Schluss für die beiden Teile addiert werden. Die Summe der Punkte des ersten Teils minus die Summe des zweiten ergibt einen Wert. Fällt das Resultat und damit die Güterabwägung nicht deutlich positiv aus, sollte ein Verzicht auf den Versuch in Betracht gezogen werden. Diese Form der Güterabwägung darf jedoch nicht als rein mathematische Übung angesehen werden; vielmehr soll sie zum Nachdenken und zur kritischen Wahrnehmung der eigenen Arbeit anregen.

Der Fragebogen ist nicht vom Gesetzgeber gefordert; das Resultat der Güterabwägung ist deshalb nicht im Bewilligungsgesuch für den Tierversuch anzugeben. Die Güterabwägung soll nicht in erster Linie gegen aussen, sondern vor allem vor dem eigenen Gewissen vertreten werden können.

Es ist zum jetzigen Zeitpunkt noch fraglich, ob die Norm der "Würde der Kreatur" stark genug ist, um sich in der praktischen Anwendung angemessen durchsetzen zu können. Tatsache bleibt, dass der Würde der Kreatur eine ausführliche Liste von menschlichen Interessen gegenübergestellt wird. Es ist deshalb zu befürchten, dass es schwierig werden wird, der Würde der Kreatur genügendes Gewicht zu verleihen. Der Vollzug dieses Gesetzesartikels wird in Zukunft zeigen, ob die Würde zur Nebensache absinken wird, oder ob dazu führen wird, dass die ethische Verpflichtung bei der Forschung am Tier rigoros eingelöst werden wird.

⁴⁶ Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften SAMW und Schweizerische Akademie der Naturwissenschaften SANW (2004). Ethische Grundsätze und Richtlinien für Tierversuche (Entwurf 3. Auflage 2004), <http://swissmicrobiology.ch/Daten/word-rtf-txt/samw-sanw-ethik/acadethiconsultation.pdf>.

⁴⁷ Hanke, I. und Hermann, M. (2004). Transgene Tiermodelle und die Würde der Kreatur, Semesterarbeit, Departement Umweltnaturwissenschaften der ETH Zürich, Januar 2004.

4. Transgene Nutztiere

Die Nutztierzüchtung ist ein altes Gewerbe. Die Steigerung der Milchleistung von Kühen steht dafür symbolhaft. Noch vor fünfzig Jahren gab eine Milchkuh durchschnittlich 1'000 Liter Milch im Jahr, heute sind es etwa 8'000 Liter. Neue Züchtungstechniken wie die in der Rinderzucht sind bereits Routine geworden. Hochwertige Eigenschaften von Zuchtbulln werden heute via künstliche Besamung an eine grosse Anzahl von Nachkommen weitergegeben. Bereits werden 90 Prozent der Milchkühe und 60 Prozent der Schweine mit Hilfe künstlicher Besamung erzeugt. Nur wenig später kamen in der Nutzteierzucht die in vitro Befruchtung, das heisst die künstliche Befruchtung von Eizellen im Reagenzglas und der Embryotransfer hinzu. Insofern fügt sich die Nutzung der Gentechnik in der Nutztierzucht nahtlos in eine Reihe technischer Eingriffe am Tier ein. Allerdings bedeutet die Gentechnik insofern einen Quantensprung in der Züchtung, da es erstmals grundsätzlich möglich wurde, artfremde Gene als "Material" für die Züchtung zu nutzen.

Als es 1980 gelang, das Erbgut der Maus gentechnisch zu verändern, begannen Tierzüchter, die Gentechnik an Nutztieren zu erproben. Innerhalb weniger Jahre folgten die ersten Berichte über transgene Schafe, Schweine, Kühe, Ziegen und Hühner. Je grösser die Anzahl transgener Nutztiere wurde, desto grösser wurden auch die Versprechungen. Gesteigerte Leistungen, besseres Fleisch, weniger Krankheiten, billige Medikamente und mehr Organe – mit transgenen Nutztieren wollten die TierzüchterInnen den Welthunger stillen, die Nutztiere gesünder machen, die Wünsche der KonsumentInnen befriedigen und die humanmedizinische Versorgung verbessern.

Der Zürcher Tierschutz hat im März 2000 eine umfassende Studie zu transgenen Nutztieren publiziert.⁴⁸ In dieser Publikation wurden mit Stand bis ins Jahr 2000 transgene Tiere in der Landwirtschaft behandelt (Wachstum, Krankheitsresistente Tiere, Milchqualität, Wollproduktion), das Gene Pharming und das Klonen bei Nutztieren diskutiert sowie Angaben zu biotechnischen Verfahren in der Nutztierzucht festgehalten. Die Einsatzbereiche bei Nutztieren sind seither in etwa unverändert geblieben (Tabelle 1).

Tabelle 1. Einsatzbereiche transgener Nutztiere

Tier	Einsatz
Kuh	Gene Pharming, Fleischproduktion, Milchproduktion, Krankheitsresistenz
Schaf	Gene Pharming, Fleischproduktion, Wollproduktion, Krankheitsresistenz
Schwein	Fleischproduktion, Xenotransplantation, Milchproduktion, Krankheitsresistenz
Ziege	Gene Pharming
Kaninchen	Gene Pharming
Huhn	Gene Pharming, Krankheitsresistenz, Fleischproduktion

Abbildung 1 zeigt den Stand der Anwendung der Gentechnik an Tieren im Jahre 2005.⁴⁹ Aus dem Schema geht hervor, dass sich die Anwendungen im landwirtschaftlichen Bereich noch in experimentellen Phasen befinden. Dagegen wird das Gene Pharming als (nahezu) praxisreif gewertet.

⁴⁸ Ammann, D. und Vogel, B. (2000). Transgene Nutztiere. Zürcher Tierschutz, Hrsg.

⁴⁹ Niemann, H., Kues, W. und Carnwath, J.W. (2005). Transgenic farm animals: present and future. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., Vol. 24(1), S. 285-298.

Abbildung 1. Stand der Anwendung der Gentechnik an Tieren (nach Niemann et al. 2005)

Current status of transgenesis in livestock					
Area of application	Early experimental phase	Experimental stage	Advanced experimental stage	Transition experiments/practical use	Practical use
Biomedicine					
Gene pharming					
Antibody production					
Xenotransplantation					
Solid organs					
Cells/tissues					
Blood replacement					
Disease model					
Agriculture					
Carcass composition					
Leaner meat					
Healthful lipids					
Lactational performance					
Environmental impact					
Wool production					
Disease resistance					
Fertility					

Dass Gentech-Nutztiere in der Regel weit von jeder praktischen Anwendung in der Landwirtschaft entfernt sind, hat im Wesentlichen zwei Gründe.⁵⁰

- Es scheint schwierig innerhalb der prioritären Zuchtziele wirklich interessanten Gene zu finden (Leistung der Tiere, höhere Qualität der Produkte, Wirtschaftlichkeit der Tierhaltung, widerstandsfähige Tiere). Dazu kommt, dass in der Regel solche Eigenschaften nicht auf einem einzelnen Gen, sondern auf einem komplizierten Zusammenspiel mehrerer Gene beruhen.
- Die Verfahren, mit denen fremde Gene in das Erbgut von Nutztieren eingeführt werden können, sind wenig ausgereift. Die "Erfolgsquote" ist sehr niedrig: Bevor es gelingt, ein transgenes Tier zu erzeugen, müssen unzählige Embryonen verbraucht werden. Wenn tatsächlich ein transgenes Tier heranwächst, dann ist es oft krankheitsanfällig, missgebildet und von kurzer Lebensdauer. Zudem steigern lange Generationszeiten und kleine Wurfgrößen Zeit- und Kostenaufwand.

4.1 Transgene Nutztiere in der Landwirtschaft

Die Gentechnik ist noch weit davon entfernt, durch Hinzufügen, An- oder Abschalten einzelner Gene wirklich neuartige Nutztiere mit veränderten Eigenschaften zu erzeugen. In der Forschung ist man sich deshalb einig, dass erst einmal das Wissen um die Funktion und das Zusammenspiel der Gene erweitert werden muss. Zudem sind die heutigen Gentransfer-Techniken teuer und ineffizient. Es besteht nachweislich der Bedarf nach neuen Methoden.⁵¹ Einerseits stehen wirtschaftlich interessante Gene kaum zur Verfügung und andererseits ist die Produktion transgener Nutztiere nach wie vor mit zahlreichen Problemen verbunden. Nur ein Prozent der mikroinjizierten Zygoten entwickelt sich im Durchschnitt zu einem ausgewachsenen transgenen Nutztier. Die Tiere sind häufig krank oder leiden an verschiedenen Störungen. Die Kosten für die Tiere und ihre Versorgung sind hoch, teils wegen dem Fehlen von Inzuchtlinien, den langen Generationszeiten, den kleinen Wurfgrößen und dem öfteren Fehlen von embryonalen Stammzellen.

⁵⁰ Transgen.de (2006). Gentechnik bei Tieren: Der Stand der Dinge. Transgen.de, 12. Juni 2006, <http://www.transgen.de/gentechnik/tiere/649.doku.html>.

⁵¹ Clark, J. und Whitelaw, B. (2005). A future for transgenic livestock. Nature Reviews, Genetics, Vol. 4, S. 825.

Inzwischen – seit dem Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes am 1. Januar 2004 – sind gentechnisch veränderte Nutztiere für die Landwirtschaft in der Schweiz verboten (siehe Kapitel 2.2.4). Obwohl andere Länder ein solches Verbot nicht kennen, werden transgene Nutztiere für die Landwirtschaft in der Praxis derzeit auch weltweit nicht genutzt.

Im Folgenden werden einige Beispiele herausgegriffen, die zeigen, dass einerseits die Entwicklung stockt und andererseits neue Ansätze hervorgehen.

4.1.1 Transgene Schafe: Wollproduktion

Das Ziel der gentechnischen Veränderung von Schafen zur qualitativen und quantitativen Verbesserung der Wollproduktion ist schon über 10 Jahre alt. Die Strategie konnte bis heute nicht kommerziell nutzbar gemacht werden.

Für Länder wie Australien und Neuseeland hat der Export von Wolle für die Wirtschaft eine grosse Bedeutung. Würden die Schafe mehr Wolle bilden, wäre der Kostenaufwand für die Schur deutlich geringer. Es ist bekannt, dass die Aminosäure Cystein der bestimmende biochemische Faktor für die Wachstumsrate der Wolle ist. Cystein ist ein Hauptbestandteil des Eiweisses Keratin - dem wichtigsten Eiweiss der Wollfasern. Da das Schaf Cystein hauptsächlich über die Nahrung aufnimmt, ist diese Aminosäure der limitierende Faktor für die Wollproduktion. Die Wollproduktion könnte deshalb gesteigert werden, wenn Gene in das Schafgenom eingefügt werden, deren Produkte für eine gesteigerte Bildung von Cystein sorgen. Transgene Schafe mit einem eingebauten Keratin-Genkonstrukt zeigten eine um 6.2% erhöhte Produktion von Flausch auf der Haut, ohne dass die Gesundheit der Tiere beeinträchtigt sein soll.⁵² Diese Resultate stammen aus dem Jahr 1996. Von verbesserten Schafen zur Wollproduktion hört man heute wenig.

4.1.2 Transgene Schweine: Effizienter und umweltfreundlicher

Allgemein sind die gentechnologischen Anwendungen beim Schwein noch spärlich, man erhofft sich aber Fortschritte.⁵³ Ein Anwendungsbereich liegt in der Effizienzsteigerung der Futtermittelverwertung mit gleichzeitig positiven Auswirkungen auf die Umwelt. Tatsächlich ist bei Nutztieren für die Landwirtschaft vermutlich die gentechnische Entwicklung von die Umwelt schonenden Tieren am weitesten fortgeschritten. Transgene Schweine, deren Dung weniger phosphatbelastet ist, könnten möglicherweise bereits in den kommenden Jahren in Kanada kommerziell genutzt werden.⁵⁴

Landwirte versorgen ihre Schweine zusätzlich mit Phosphor, da sie den Nährstoff nicht ausreichend aus der Nahrung beziehen können. In den USA könnte man beispielsweise jährlich eine Milliarde US-Dollar an Futterkosten sparen, wenn alle Schweine ihr Futter um zwanzig Prozent besser ausnutzen würden. Dazu wird heutzutage Phytase als Zusatzstoff in Futtermitteln für Schweine verwendet. Das Enzym Phytase wirkt auf Phosphorverbindungen und spaltet dabei Phytinsäure unter Freisetzung von Phosphaten. Durch den Zusatz von Phytase im Futter von Schweinen wird folglich der in den Futterpflanzen vorhandene Phosphor als Nährstoff erschlossen – mit dem Resultat, dass auf die sonst übliche Zufütterung von Phosphat verzichtet werden kann. Dadurch sinkt der Phosphorgehalt in der Gülle und im Stall, d.h. die Phosphatbelastung der Umwelt bei der Düngung kann deutlich reduziert werden.

Phytase wird natürlicherweise in vielen Pflanzen und Mikroorganismen gebildet. Mithilfe der Gentechnik wird deshalb das aus Bakterien stammende Gen für Phytase in Schweine übertragen.

⁵² Damak S., Jay N.P., Barrell G.K. & Bullock D.W. (1996). – Targeting gene expression to the wool follicle in transgenic sheep. *Biotechnology*, 14(2), 181-184.

⁵³ Niemann, H., Rath, H. und Wrenzycki, C. (2003). *Advances in Biotechnology: New Tools in Future Pig Production for Agriculture and Biomedicine*. *Reprod. Dom. Anim.*, Vol. 38, S. 82–89.

⁵⁴ Transgen.de (2006). *Gentechnik bei Tieren: Der Stand der Dinge*. Transgen.de, 12. Juni 2006, <http://www.transgen.de/gentechnik/tiere/649.doku.html>.

Damit soll zweierlei erreicht werden: Die Schweine setzen die in den Futterpflanzen vorhandenen pflanzlichen Phosphorverbindungen effizient und physiologisch nutzbringend um, und es entstehen auch Vorteile für die Umwelt, da sich die Phosphatbelastung durch Schweinemist deutlich reduziert. Transgene Schweine mit dem eingebauten Phytase-Gen zeigten eine reduzierte Phosphor-Ausscheidung bis zu 75%.⁵⁵

Es wird damit gerechnet, dass solche effiziente und umweltfreundliche Schweine in einigen Jahren auf den Markt kommen.⁵⁶ Diese Entwicklung stösst aber auf Kritik: Landwirtschaftliche Nutztiere sind heute schon am Limit ihrer Leistungsfähigkeit. Dennoch versuchen Wissenschaftler immer wieder mit Hilfe der Gentechnik, die Produktivität der Tiere zu steigern. Auch Probleme, die durch die Massentierhaltung entstehen, sollen mit der Gentechnik entschärft werden. Gefragt wäre aber vielmehr ein Umdenken in der Tierhaltung und -zucht, statt Geld in eine falsche Entwicklung zu investieren.

4.1.3 Diät-Schweine mit Spinat-Genen

Leinöl enthält beispielsweise einen hohen Anteil an Linolensäure (Omega-3-Fettsäure), der verschiedene gesundheitsfördernde Wirkungen zugeschrieben werden (Senkung des Cholesterinspiegels, Vorbeugung gegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen). Nutztiere sollen nun durch gentechnische Eingriffe ebenfalls gesündere Fette produzieren.

Laut Akira Iritani von der Kinki-Universität bei Osaka gelang es 2004 das erste Mal, dass Forscher die Erbanlage einer Pflanze erfolgreich auf ein Säugetier übertragen haben. Dies eröffnet möglicherweise einen neuen Trend bei transgenen Nutztieren. Das Spinat-Gen FAD2 enthält den Bauplan für ein Enzym, das im Spinat gesättigte Fettsäuren in – für den Menschen gesündere – ungesättigte Linolensäure umwandelt. Das Spinat-Gen funktionierte auch im Körper des Schweins: Das Fleisch der manipulierten Schweine enthielt 20 Prozent weniger gesättigte Fettsäuren. Nur jedes Hundertste Gentech-Ferkel überlebte nach der Geburt.⁵⁷

4.1.4 Transgene Kühe: Mastitis Therapie

Euterentzündung (Mastitis) verursacht in der Milchwirtschaft trotz Einsatz von Antibiotika und traditioneller Züchtung hohe Kosten. Eine Lösung des Problems via rekombinante Proteine⁵⁸ bzw. gentechnische Eingriffe wird schon über 10 Jahren versucht und hat noch immer seine Aktualität.⁵⁹

Experimente an Mäusen haben gezeigt, dass es möglich ist, antibakterielle Eiweisse (Lysostaphin) in transgenen Tieren zu exprimieren, welche durch ihre Ausscheidung in der Milch Entzündungen verhindern.⁶⁰ US-Forscher haben kürzlich Kühen ein Gen eingesetzt, das die Tiere vor Euterentzündung schützen soll.^{61,62} Es wurden transgene Jersey-Rinder produziert, die gegen einen

⁵⁵ Golovan S.P., Meidinger R.G., Ajakaiye A., Cottrill M., Wiederkehr M.Z., Barney D.J., Plante C., Pollard J.W., Fan M.Z., Hayes M.A., Laursen J., Hjorth J.P., Hacker R.R., Phillips J.P. und Forsberg C.W. (2001). Pigs expressing salivary phytase produce low-phosphorus manure. *Nature Biotechnology*, Vol. 19(8), S. 741-745.

⁵⁶ Niemann, H., Kues, W. und Carnwath, J.W. (2005). Transgenic farm animals: present and future. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, Vol. 24(1), S. 285-298.

⁵⁷ Saeki, K., Matsumoto, K., Kinoshita, M., Suzuki, I., Tasaka, Y., Kano, K., Taguchi, Y., Mikami, K., Hirabayashi, M., Kashiwazaki, N., Hosoi, Y., Murata, N. und Iritani, A. (2004). Functional expression of a Delta12 fatty acid desaturase gene from spinach in transgenic pigs». *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol. 101, S. 6361-6366.

⁵⁸ Daley, M.J. und Oldham, E.R. (1992). Lysostaphin: Immunogenicity of locally administered recombinant protein used in mastitis therapy. *Vet Immunol Immunopathol.*, Vol 31, S. 301-312.

⁵⁹ Rainard, P. (2005). Tackling mastitis in dairy cows. *Nature Biotechnology*, Vol. 23, S. 430.

⁶⁰ Kerr, D.E., Plaut, K., Bramley, A.J., Williamson, C.M., Lax, A.J., Moore, K., Wells, K.D. und Wall, R.J. (2001). Lysostaphin expression in mammary glands confers protection against Staphylococcal infection in transgenic mice. *Nature Biotechnology*, Vol. 19, S. 66-70.

⁶¹ Wall, R.J., Powell, A.M., Paape, M.J., Kerr, D.E., Bannerman, D.D., Pursel, V.G., Wells, K.D., Talbot, N. und Hawk, H.W. (2005). Genetically enhanced cows resist intramammary Staphylococcus aureus infection. *Nature Biotechnology*, Vol. 23, S. 445-451.

⁶² Sun, H. et al. (2006). Intramammary expression and therapeutic effect of a human lysozyme-expressing vector for

Erreger der Mastitis – verursacht durch das Bakterium *Staphylococcus aureus* - resistent sind. Mit Hilfe des Fremd-Gens produzieren die Kühe das antibiotisch wirkende Protein Lysostaphin. Dazu wurde ein bakterielles Gen, das für das Eiweiss Lysostaphin kodiert, in Rinder-Fibroblasten eingebaut. Durch Kerntransfer wurden transgene Blastocysten hergestellt, die in total 330 Rinder transplantiert wurden. Acht lebende Kälber wurden geboren, von denen fünf zu Rindern aufwuchsen. Nach Ansicht der Forscher müssen nun noch Studien zur Auswirkung Lysostaphin-haltiger Milch auf den Menschen ausgeführt werden.

4.1.5 Transgene Rinder: "Schwarzenegger-Gen"

Durch gezielte Änderungen des tierischen Erbgutes könnte die umstrittene Fleischproduktion mittels Hormongaben zumindest teilweise überflüssig werden. Dies soll erreicht werden, indem Gene, die bei gewissen Rinderrassen und Mäusen nachweislich das Wachstum der Muskeln steuern, in Rinder eingebaut werden. Auf diese Weise soll bei Rindern - bei üblicher Futtermenge – bis zu einem Fünftel mehr mageren Fleisches gewonnen werden können. Das könnte die Tiermast revolutionieren.

Schon vor Jahren hatten belgische Rinderzüchter eine muskulöse Fleischrasse namens Blauweisse Belgier selektioniert. Diese Tiere haben bis zu zwanzig Prozent mehr Fleisch als gewöhnliche Rinder. Verschiedene Forschungsgruppen haben unabhängig voneinander die genetische Veranlagung für den enormen Muskelwuchs gefunden. Das mittlerweile als "Schwarzenegger-Gen" bezeichnete Gen enthält die Bauanleitung für das Eiweiss Myostatin. Der Grund für ein verstärktes Muskelwachstum liegt in einem Gen-Defekt im Myostatin-Gen. Myostatin ist der physiologische Gegenspieler des Insulin-like Growth Factor IGF-1 und hemmt das Muskelwachstum. Bei der belgischen Rinderrasse fällt die wachstumshemmende Wirkung des Myostatins aus, weil das dazugehörige Gen aufgrund einer natürlichen Mutation verändert ist.

Nachdem an Knock-out-Mäusen der Zusammenhang zwischen der Aktivität des Myostatin-Gens und der Muskelmasse bereits 1997 gezeigt wurde⁶³, besteht bis heute ein Interesse, diesen Effekt auch bei Rindern zu nutzen. Die Kombination von Transgenese und Kerntransfer soll dies erleichtern.⁶⁴

4.1.6 Transgene Kühe: Neue Milchqualität

Ein wesentliches Ziel bei transgenen Kühen ist es, wichtige Proteine in der Milch zu produzieren. Während die konventionelle Selektion noch ausschliesslich die Milchmenge erhöhte, will die gentechnische Züchtung nun die Milchqualität verbessern und damit den Landwirten und Milchverarbeitern neue Märkte erschliessen.⁶⁵

Die Ziele, die man mit den transgenen Kühen erzielen will, sind vielfältig: Milch für Leute, die Laktose nicht verdauen; Milch mit weniger Fett; Milch mit mehr ungesättigten Fettsäuren, Milch für nutraceutical Lebensmittel; Milch, die bei der Käseherstellung schneller gerinnt; Milch, die mehr Käse ergibt; vermenschlichte Milch für Säuglinge; Milch, die Salmonellen und Listerien selber abtötet.⁶⁶ All diese Wünsche und Ziele stammen aus den 90er Jahren.

4.2 Transgene Fische

Mit schnell wachsenden Lachsen stehen die ersten transgenen Fische an der Schwelle der Markteinführung im Lebensmittelbereich.

treating bovine mastitis. *J Zhejiang Univ SCIENCE B*, Vol. 7(4), S. 324-330.

⁶³ Kambadur, R., Sharma, M., Smith, T.P.L. und John J. Bass, J.J. (1997). Mutations in myostatin (GDF8) in Double-Muscled Belgian Blue and Piedmontese Cattle. *Genome Res.*, Vol. 7, S. 910-915.

⁶⁴ Hodges, C.A. und Stice, St.L. (2003). Generation of bovine transgenics using somatic cell nuclear transfer. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, Vol. 1, S. 81.

⁶⁵ Bremel, R.D. (1996). Potential role of transgenesis in dairy production and related areas. *Theriogenology*, Vol. 45, S. 51.

⁶⁶ Murray, J.D. & Maga, E.A. (1999). Changing the composition and properties of milk. In: Murray, J.D., Anderson, G.B., Oberbauer, A.M. und McGloughlin, M.M. (eds.), *Transgenic animals in agriculture*. CAB International, S. 193.

Der weltweite Fischfang bewirkt heute eine stete Überfischung der Weltmeere. Die Fischbestände brechen teilweise zusammen. Pro Jahr werden durchschnittlich etwa 90 Millionen Tonnen Fisch gefangen und getötet. In Anbetracht der Ernährung einer wachsenden Weltbevölkerung, wird nach Alternativen zum konventionellen Fischfang gesucht. Eine Steigerung der heutigen Fischereiproduktion ist nicht mehr möglich. Einer der Lösungsansätze sind Aquakulturen, wo Süßwasserfische wie Karpfen und Forellen aber auch marine Fische wie atlantische Lachse in Zuchtbecken oder Netzgehegen gezüchtet werden. Seit 1986 boomt diese Branche ungebrochen mit einer Wachstumsrate von zehn Prozent. Zurzeit werden etwa 40 Millionen Tonnen Fisch jährlich in Aquakulturen produziert. Doch die einstmals freilebenden Fischarten müssen an die artfremden Zuchtbedingungen angepasst werden. Dies wollen die Fischzüchter mit Hilfe der Gentechnologie erreichen. Ziel ist eine Massenproduktion von schnell wachsenden, billigen, und robusten Fischen mit besserer Futtermittelverwertung und Krankheitsresistenz. Die Zuchtziele der Gentechnik bei Fischen umfassen (siehe dazu Tabelle 2):

- Schnelleres Wachstum und grössere Fische durch Übertragung von Wachstumshormonen
- Kältetoleranz durch Einschleusen eines Antifreeze-Proteins (AFP) der Flunder
- Krankheitsresistenz
- Sterilität, um die Auskreuzung in bestehende Wildpopulationen zu verhindern
- und – neuerdings – auch die Erzeugung von leuchtenden Zierfischen (siehe Kapitel 8).

Eine amerikanische Firma (A/F Protein) hat in Kanada (Aqua Bounty Farms) bereits einen marktreifen transgenen Lachs produziert, dem das AFP-Protein übertragen wurde und der gleichzeitig eine Überproduktion des Wachstumshormons zeigt. Er wächst vier bis sechs mal schneller als seine natürlichen Artgenossen. Seit 1999 wartet die Firma auf eine Zulassung des Lachses durch die amerikanische Lebensmittelbehörde FDA. Doch je länger das Verfahren dauert, desto grösser wird der Widerstand. Man befürchtet Umweltrisiken durch Auskreuzung der Gene auf den Wildlachs. Computersimulationen haben einen sogenannten "Trojanischen Gen-Effekt" gezeigt. Falls ein Gen einerseits die Fortpflanzungsfähigkeit erhöht (indem ihm die Wachstumssteigerung Vorteile verleiht), andererseits aber seine Überlebensfähigkeit beeinträchtigt (beispielsweise langsamer bei der Flucht vor Feinden), kann ein Bestand aussterben. Weitere Bedenken gelten den immer wieder auftretenden Wucherungen und Missbildungen bei den transgenen Fischen. Nicht zuletzt würde eine weitere Steigerung der Lachsproduktion die Preise noch weiter unter Druck setzen.

Tabelle 2. Beispiele transgener Fische für die Produktion in Aquakulturen (FAO 2000⁶⁷)

Art	Fremd-Gen	Erwünschte Effekte	Land
Atlantic salmon	AFP AFP salmon GH	Cold tolerance Increased growth and feed efficiency	United States, Canada United States, Canada
Coho salmon	Chinook salmon GH + AFP	After 1 year, 10- to 30-fold growth increase	Canada
Chinook salmon	AFP salmon GH	Increased growth and feed efficiency	New Zealand
Rainbow trout	AFP salmon GH	Increased growth and feed efficiency	United States, Canada
Cutthroat trout	Chinook salmon GH + AFP	Increased growth	Canada
Tilapia	AFP salmon GH	Increased growth and feed efficiency; stable inheritance	Canada, United Kingdom
Tilapia	Tilapia GH	Increased growth and stable inheritance	Cuba
Tilapia	Modified tilapia insulin-producing gene	Production of human insulin for diabetics	Canada
Salmon	Rainbow trout lysosome gene and flounder pleurocidin gene	Disease resistance, still in development	United States, Canada
Striped bass	Insect genes	Disease resistance, still in early stages of research	United States
Mud loach	Mud loach GH + mud loach and mouse promoter genes	Increased growth and feed efficiency; 2- to 30-fold increase in growth; inheritable transgene	China, Korea, Rep.
Channel catfish	GH	33% growth improvement in culture conditions	United States
Common carp	Salmon and human GH	150% growth improvement in culture conditions; improved disease resistance; tolerance of low oxygen level	China, United States
Indian Major carps	Human GH	Increased growth	India
Goldfish	GH AFP	Increased growth	China
Abalone	Coho salmon GH + various promoters	Increased growth	United States
Oysters	Coho salmon GH + various promoters	Increased growth	United States
Fish to other life forms			
Rabbit	Salmon calcitonin- producing gene	Calcitonin production to control calcium loss from bones	United Kingdom
Strawberry and potatoes	AFP	Increased cold tolerance	United Kingdom, Canada

Note: The development of transgenic organisms requires the insertion of the gene of interest and a promoter, which is the switch that controls expression of the gene. AFP = anti-freeze protein gene (Arctic flatfish). GH = growth hormone gene.

4.3 Transgene Nutztiere für die Pharmaproduktion (Gene Pharming)

In naher Zukunft möchten Wissenschaftler Nutztiere wie Ziegen, Schweine oder Kühe schaffen, die in spezifischen Geweben kostengünstig Medikamente bilden. Diese Entwicklung läuft unter der Bezeichnung Gene Pharming oder Molecular Pharming ab und definiert den Bereich der Gentechnik, der sich Tiere zu nutzen macht, um menschliche Wirkstoffe zu gewinnen. Der bevorzugte Bioreaktor

⁶⁷ FAO (2000). The state of world fisheries and aquaculture. FAO, http://www.fao.org/documents/show_cdr.asp?url_file=/DOCREP/003/X8002E/X8002E00.htm.

ist dabei die Milchdrüse. Mehr als zwanzig Arzneimittel sind bereits in der Milch von Säugern gebildet worden. Doch auch in Hühnereiern (insbesondere Impfstoffe), Blut (Blutproteine), Urin oder Sperma können pharmazeutische Wirkstoffe gebildet werden. Es stellen sich heute aber noch zahlreiche Probleme für ein erfolgreiches Gene Pharming:⁶⁸ *Transformationstechniken sind unausgereift, die Kosten erheblich, der Aufbau einer stabilen Herde sehr schwierig. Auch die Risiken für die Tiere sind häufig nicht absehbar. Ihr Körper wird unablässig mit artfremden und biologisch aktiven Eiweißen in grossen Mengen überschüttet, was die Gesundheit beeinträchtigen kann.*

Wenn auch weniger deutlich als bei transgenen Tieren, die als Krankheitsmodelle in der Medizin dienen (Kapitel 5), ist es auch beim Gene Pharming schwierig, einen Überblick über die laufende Forschung zu gewinnen. Das Gebiet ist in steter Entwicklung, ohne dass dazu Übersichtsartikel greifbar sind. Schon im Jahre 1995 wurde geschätzt, dass im Labormassstab über 50 verschiedene rekombinante Proteine mittels Gene Pharming zugänglich sind.⁶⁹

Tabelle 3: Beispiele transgener Säugetiere für das Gene Pharming (Übersicht Stand 2000⁷⁰)

Tiere	Produkt	Institution	Bemerkungen
Kaninchen ⁷¹	Menschliches Gen zur Produktion von α -Glucosidase; Menschen mit der Pompe-Krankheit fehlt das Gen	Pharming (Leiden, NL)	Die klinische Phase II wurde Ende 1998 abgeschlossen. Phase II/III soll im Frühjahr 1999 beginnen.
Stier "Herman" ⁷²	Menschliches Gen zur Produktion von α -Laktoferrin	Gene Pharming (Leiden, NL)	
Kuh "Rosie" ⁷³	Menschliches Gen zur Bildung von α -Laktoferrin	PPL Therapeutics (Blacksburg, USA)	Rosie wurde 1997 geboren; 2.4g/l Milch
Rinder	Menschliches Gen für ein die Blutbildung anregendes Eiweiss	Gene Pharming Europe (Finnland)	Forschungsprojekt
Schaf "Tracy" ⁷⁴	Menschliches Gen zur Produktion von α -1-Antitrypsin	Pharmaceutical Proteins Ltd., PPL (GB)	Tracy wurde 1990 geboren
Schafe	Menschliches Gen zur Produktion des Blutgerinnungsfaktors VIII	Roslin Institute (GB)	Forschungsprojekt
Schafe	Menschliches Gen zur Produktion des Blutgerinnungsfaktors VIII	Bundesanstalt für Landwirtschaft, Mariensee, H. Niemann	Forschungsprojekt
Schweine	Menschliches Gen zur Produktion des Blutgerinnungsfaktors VIII	Holland Laboratory Rockville (USA), Virginia Polytechnic and State Univ. Blacksburg, George Washington Univ.	Transgene Schweine wurden 1997 geboren
Schwein "Genie" ⁷⁵	Menschliches Gen zur Produktion des Proteins C		Sieben Ferkel von "Genie" geboren
Schweine ⁷⁶	Menschliches Hämoglobin	DNX Biotherapeutics	Forschungsprojekt
Ziegen ⁷⁷	Menschliches Gen für Antithrombin III	Genzyme Transgenics Corporation (USA)	Forschungsprojekt

⁶⁸ Transgen.de (2006). Transgene Tiere in der Medizin. Arzneimittelproduktion und Organtransplantate. Transgen.de, 8.3.06, <http://www.transgen.de/gentechnik/tiere/652.doku.html>.

⁶⁹ Houdebine, L. M. (1995). The production of pharmaceutical proteins from the milk of transgenic animals. *Reprod. Nutr. Dev.*, Vol. 35, S. 609.

⁷⁰ Ammann, D. und Vogel, B. (2000). *Transgene Nutztiere*. Zürcher Tierschutz, Hrsg.

⁷¹ Nature Biotechnology (1998). Phase II for pharming. *Nature Biotechnology*, Vol. 16, Dezember 1998, S. 1297.

⁷² Krimpenfort et al. (1991). Generation of transgenic dairy cattle using in vitro embryo production. *Bio/Technology*, Vol. 9, September 1991, S. 844.

⁷³ Nature Biotechnology (1997). Got milk? Not like PPL's new variety. *Nature Biotechnology*, Vol. 15, März 1997, S. 204.

⁷⁴ Koch, E. (1994). Das Millionenschaf. *Das Magazin*, Nr. 2, 15.1.94, S. 26; Idel, A. (1992). Teure Tracy. *GID*, Nr. 78, Juni 1992, S. 25.

⁷⁵ Drohan, W. N., Lubon, H. & Velandar, W. H. (1997). Menschliche Proteine aus der Milch transgener Tiere. *Spektrum der Wissenschaft*, März 1997, S. 0.

⁷⁶ Sharma et al. (1994). An isologous porcine promoter permits high level expression of human hemoglobin in transgenic swine. *Bio/Technology*, Vol. 12, Januar 1994, S. 55.

Für die Pharmaindustrie steht das Gene Pharming noch immer in der Entwicklungsphase. Nur wenige Wirkstoffe, die mittels des Gene Pharmings gewonnen wurden, sind zurzeit in klinischen Prüfphasen. Ein Wirkstoff aus transgenen Ziegen könnte das erste zugelassene Pharmaka aus dem Gene Pharming werden (4.3.1). Auf transgene Hühner werden grosse Hoffnungen gesetzt (4.3.2). Bei Kühen stehen der somatische Kerntransfer und das Klonen in der Diskussion (4.3.3).

4.3.1 Transgene Ziegen

Transgene Ziegen könnten die ersten Tiere sein, die erfolgreich für das Gene Pharming eingesetzt werden. Die europäische Arzneimittelbehörde EMEA hat allerdings einen Zulassungsantrag für ein Medikament vorerst abgelehnt, dass das erste von gentechnisch veränderten Säugetieren produzierte Arzneimittel in der Medizin hätte werden können.⁷⁸

Das Produkt Antithrombin III, kurz Atryn, stand im Frühjahr 2006 in der EU kurz vor der Markteinführung. Der Stoff hemmt die Blutgerinnung und wird vor allem den Menschen mit einem erblich bedingten Antithrombinmangel im Verlauf von Risikooperationen verabreicht. Die Firma GTC Biotherapeutics⁷⁹ hat die genetische Information für Antithrombin in das Genom von Ziegen eingeführt und die Untersuchungen bis zum Antrag für die Marktbewilligung vorangetrieben. Vorerst wurde das Gesuch aber zurückgestellt. Grund für die Ablehnung von Atryn durch die Europäische Agentur für die Bewertung von medizinischen Produkten (EMA) war nicht das Produktionssystem „Ziege“, sondern die geringe Probandenzahl der klinischen Studien.⁸⁰ Die EMA begründete ihre Entscheidung mit der unzureichenden Durchführung von klinischen Studien. Die Krankheit sei zwar sehr selten und es sei daher schwierig, eine ausreichende Zahl von Patienten zu finden, für die angegebene Indikation seien die Daten von nur 5 Patienten aber einfach nicht ausreichend. Unter den 14 Patienten für die Studie befanden sich 9 Schwangere, bei denen das Mittel zur Vermeidung thromboembolischer Komplikationen (Gefässverschlüsse) nach der Geburt eingesetzt wurde. Die schwangeren Frauen der Testgruppe waren vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA von der Bewertung ausgeschlossen worden, so dass die Zulassung nur auf den Daten von 5 Patienten beruht hätte. Ausserdem wurde bemängelt, dass der Herstellungsprozess des Medikaments, das in den Studien verwendet worden war, von dem des Medikaments, das nach einer Zulassung vermarktet worden wäre, abweicht. Zudem seien keine ausreichenden immunologischen Tests durchgeführt worden, so das EMA. Auf Bitte des Unternehmens wurden weitere Expertenmeinungen eingeholt. Eine neue Stellungnahme sollte die Basis für die Entscheidung der Europäischen Kommission werden, ob Atryn zugelassen wird oder nicht.

Aufgrund dieser zusätzlichen Abklärungen befürwortete im Juni 2006 EMA die Verwendung des Arzneimittels, das aus der Milch gentechnisch veränderter Ziegen gewonnen wird.⁸¹ GTC Biotherapeutics, Inc. gab am 6. Juni 2006 sofort bekannt, dass das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) eine Empfehlung für den

⁷⁷ Baguisi et al. (1999). Production of goats by somatic cell nuclear transfer. *Nature Biotechnology*, Vol. 17, Mai 1999, S. 456.

⁷⁸ Deutsches Ärzteblatt (2006). EMA lehnt Antithrombin alpha aus Ziegenmilch ab. *Deutsches Ärzteblatt*, 24.2.06, <http://www.aerzteblatt.de/v4/news/news.asp?id=23239>.

⁷⁹ GTC Biotherapeutics (2006). Atryn® - RECOMBINANT HUMAN ANTITHROMBIN. <http://www.gtc-bio.com/products/atryn.html>.

⁸⁰ European Medicines Agency (2006). Questions and answers on recommendation for refusal of marketing application for Atryn. European Medicines Agency EMA, Doc. Ref. EMA/62022/2006, http://www.emea.eu.int/pdfs/human/opinion/QandA_Atryn_6202206en.pdf.

⁸¹ Transgen.de (2006). Arzneimittel aus transgenen Tieren: Zulassung erstmals von Experten befürwortet. *Transgen.de*, 7.6.06, http://www.transgen.de/aktuell/meldungen_europa/200606.doku.html#344.

Antrag auf Marktzulassung von ATryn® ausgesprochen hat.⁸² Die Europäische Kommission hat im August ATryn bewilligt.⁸³

4.3.2 Transgene Hühner

Auch gentechnisch manipulierte Hühner sollen in Zukunft als lebendige Bioreaktoren zur Produktion von Medikamenten verwendet werden. Die Erwartungen an transgene Hühner für das Gene Pharming sind gross: Sie sind viel versprechend als günstige, Hohertrags-Bioreaktoren für die Produktion von Pharmaka in Eiern.⁸⁴ Dies auch deshalb, weil weitere Vorteile bei der Verwendung von Hühnern gesehen werden, wie beispielsweise die hohe Produktivität von Proteinen in Eiern, Zucht mit wenig Raumbedarf, Ähnlichkeiten im Glykosylierungsmuster bei Menschen und bei Hühnern und die Abwesenheit von Problemen mit Prionen.⁸⁵ Ein weiterer Vorteil von Hühnern gegenüber transgenen Säugetieren ist, dass sie – im Vergleich zum Eintritt der Milchproduktion bei Ziegen oder Schafen – wesentlich schneller wachsen und früher Eier legen. Ausserdem hat die Pharma-Industrie bereits Erfahrung mit Hühnereiern, denn diese werden schon länger zur Produktion von Impfstoffen verwendet, welche hohe Reinheits- und Qualitätsbedingungen erfüllen müssen.

Forscher der US-Firma AviGenics Inc. und der Universität von Georgia haben Hühner derart gentechnisch modifiziert, dass sie in ihren Eiern menschliche Proteine produzieren.⁸⁶ AviGenics hat zwei eigene geschützte Methoden für die Herstellung von transgenen Hühnern, die therapeutische Proteine in ihren Eiern produzieren, entwickelt. Bis heute hat die Firma transgene Hühnerlinien erzeugt, aus denen sechs verschiedene bioaktive therapeutische Proteine produziert werden (z.B. Erythropoietin oder α -Interferon).⁸⁷

4.3.3 Transgene Kühe

Bei Kühen wird unter anderem versucht, die Produktionsmethode transgener Tiere zu verbessern. Den grössten Fortschritt hat die Methode des Kerntransfers unter der Verwendung somatischer Zellen ermöglicht.⁸⁸

Durch die neuartigen Methoden der Produktion transgener Kühe hat generell das Interesse zugenommen, die Milchezusammensetzung durch gentechnische Eingriffe zu verändern.⁸⁹ Heute existieren beispielsweise geklonte transgene Kälber, welche Milch mit höherem Protein-Gehalt produzieren. Die Klonkälber geben Milch, die höhere Konzentrationen des Proteins Kasein aufweist. Diese Veränderung der Milch könnte dazu dienen, die Verarbeitung zu Käse zu erleichtern.

4.3.4 Argumente und Gegenargumente

Die Pro- und Contra-Argumente für das Gene Pharming sind in den letzten Jahren unverändert geblieben.⁹⁰ Die befürwortenden Argumente sind:

⁸² Yahoo Business Wire (2006). ATryn(R) erhält CHMP-Empfehlung für Marktzulassung. Yahoo Business Wire. 6.6.06, <http://de.biz.yahoo.com/06062006/240/atryn-r-erhaelt-chmp-empfehlung-marktzulassung-indikation-prophylaktische-behandlung-waehrend.html>.

⁸³ Business Wire (2006). Die Europäische Kommission lässt das Medikament ATryn(R) zu. Business Wire, 3.8.06, <http://www.finanznachrichten.de/nachrichten-2006-08/artikel-6800730.asp>.

⁸⁴ Ivarie, R. (2006). Competitive bioreactor hens on the horizon. Trends in Biotechnology, Vol.24, No.3, S. 99-101.

⁸⁵ Kamihira, M., Nishijima, K. und Iijima, S. (2004). Transgenic Birds for the Production of Recombinant Proteins. Adv Biochem Engin/Biotechnol., Vol. 91, S. 171–189.

⁸⁶ Harvey, A.J., Speksnijder, G., Baugh, L.R., Morris, J.A. und R. Ivarie (2002). Expression of exogenous protein in the egg white of transgenic chickens. Nature Biotechnology, Vol. 20, S. 396 – 399.

⁸⁷ <http://www.avigenics.com/services.htm>.

⁸⁸ Hodges, C.A. und Stice, St.L. (2003). Generation of bovine transgenics using somatic cell nuclear transfer. Reprod Biol Endocrinol., Vol. 1, S. 81.

⁸⁹ Brophy, B., Smolenski, G., Wheeler, T., Wells, D., L'Huillier, P. und Laible, G. (2003). Cloned transgenic cattle produce milk with higher levels of beta-casein and kappa-casein. Nature Biotechnology, Vol. 21, S. 157-162.

⁹⁰ Ammann, D. und Vogel, B. (2000). Transgene Nutztiere. Zürcher Tierschutz, Hrsg.

- das Gene Pharming eröffnet den Zugang zur Produktion hinreichender Mengen von therapeutisch aktiven Eiweissen mit komplexer Proteinstruktur
- das Gene Pharming fällt im Vergleich zum Zellkulturverfahren, das grundsätzlich auch komplexe Eiweisse zugänglich machen würde, wirtschaftlich wesentlich günstiger aus
- das Gene Pharming muss damit als eine high-quantity/low-cost Verfahren für die Gewinnung humaner Wirkstoffe bewertet werden
- die Bioreaktoren im Gene Pharming füttern und reproduzieren sich von selbst.

Die Kontra-Argumente zum Gene Pharming sind:

- die Herstellung von Gene Pharming Tieren bewirkt einen enormen Embryonenverschleiss
- Positionseffekte beim Gentransfer können sich negativ auf die Tiergesundheit auswirken
- die starke Expression des humanen Proteins kann Effekte auf die Tiergesundheit haben
- Gene Pharming Pharmaka können mit Spuren von tierischen Milcheiweissen verunreinigt sein, was ein Allergierisiko darstellen kann
- Gene Pharming Pharmaka können mit Tierpathogenen kontaminiert sein
- Gene Pharming Pharmaka können vom ursprünglichen humanen Eiweiss strukturell abweichen, was Nebeneffekte auslösen könnte
- Gene Pharming an Tieren steht mit der Würde der Tiere im Konflikt
- Gene Pharming Tiere werden sehr restriktiven Haltebedingungen ausgesetzt sein. Ursprünglich als Weidetiere gehaltene Tiere leben unter Laborbedingungen.
- Gene Pharming Tiere fallen unter die Klasse von Versuchstieren und unterstehen damit einem abgeschwächten gesetzlichen Schutz.
- Gene Pharming ist oft nur eine ökonomischere Variante zur Produktion desselben Pharmaka ohne Einsatz von Tieren
- die Pharmagewinnung aus transgenen Pflanzen wird eine immer stärkere Option.

5. Transgene Tiere als Krankheitsmodelle

Die dramatische Zunahme der Menge an genetischer Information in den letzten Jahren hat enorme Auswirkungen auf die Medizin. Ein Produkt der Analyse menschlicher Krankheiten auf molekularer Ebene ist der Katalog menschlicher Gene und der bisher identifizierten, genetisch verursachten Krankheiten „Mendelian Inheritance in Man“, sowie seine online Version, die täglich aktualisiert wird.^{91,92} Optimisten hoffen, dass es bald möglich wird, die Periodentabelle des Lebens nach dem Vorbild der Periodentabelle chemischer Elemente zusammenzusetzen. Eine solche Tabelle sollte eine vollständige Liste aller Gene, inklusive ihre Sequenzen enthalten und ein Hilfsmittel beim Studium menschlicher Krankheiten, sowie der menschlichen Entwicklung sein.⁹³

Jedoch, die Anzahl menschlicher Gene ist kleiner als erwartet, was bedeutet, dass ein Gen unterschiedliche Funktionen in verschiedenen Typen von Geweben hat. Offensichtlich schädliche Mutationen der Gene sind nur für einen kleinen Teil der Unterschiede in der Krankheitsanfälligkeit einzelner Individuen verantwortlich. Bei der Krankheitsanfälligkeit spielen auch die Varianten der Sequenzen, welche die Verbundenheit und Regulation der Gene bestimmen, eine wesentliche Rolle. Da der Anteil der Variationen mit funktionalen Auswirkungen sehr klein ist, wird es enorm schwierig sein, solche Variationen zwischen Millionen von verschiedenen Sequenzvariationen zu identifizieren. Bereits die Analyse der molekularen Basis von einfachen monogenen Krankheiten, die durch die Mutation eines einzigen Gens verursacht wird, ist mit grossen Schwierigkeiten verbunden. Das Grundproblem liegt im modifizierenden Einfluss anderer Gene. Keines der Gene arbeitet unabhängig und isoliert. Jedes Gen interagiert unmittelbar oder durch sein Proteinprodukt mit vielen anderen Genen und Genprodukten. Deshalb können die Symptome der gleichen Krankheit bei verschiedenen Patienten stark variieren. Zwischen den etwa 1'500 monogenen Krankheiten, für welche das mutierte Gen identifiziert wurde, gibt es nur wenige, bei welchen die Effekte anderer Gene auf die Krankheitspathogenese studiert wurden. Bestehende Informationen über monogene Krankheiten, wie beispielsweise die Cystische Fibrose oder die Hirschsprung-Krankheit, zeigen, dass gewisse Modifikator-Gene Variationen des klinischen Phänotyps verursachen. Es ist möglich, dass sich viele Krankheiten, die als monogen eingestuft worden sind, als komplex erweisen. Bei oligo- und poligenen Krankheiten ist die Situation noch viel komplizierter.

Beim Menschen sind über 3'000 genetische Erkrankungen bekannt. Man erhofft sich die genetischen Ursachen der Pathogenese über das Tiermodell zu verstehen und mit diesen Erkenntnissen Therapien, mitunter auch die Gentherapie am Menschen entwickeln zu können.

Neben dem Studium schwerer Krankheitsbilder des Menschen ist die häufigste Begründung für Projekte mit transgenen Tieren die entwicklungsphysiologische Erkenntnis. Regulation, Differenzierung oder der Bauplan des Organismus einerseits, Krebs, Alzheimer oder Epilepsie andererseits sind die Legimitationen für die Herstellung der transgenen Tiere. Das Potential an Möglichkeiten der Forschung mit transgenen Tieren erscheint unerschöpflich. Als Konsequenz trägt die Gentechnik an Tieren wieder zu steigenden Tierversuchszahlen bei. Bedeutende Institutionen wie die ECVAM haben diesbezüglich schon früh ihre Befürchtungen ausgesprochen.⁹⁴ Heutige Tierversuchsstatistiken bestätigen diesen Trend.

⁹¹ McKusick, V.A. (1998). Mendelian Inheritance in Man, Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, Ed. 12.

⁹² www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

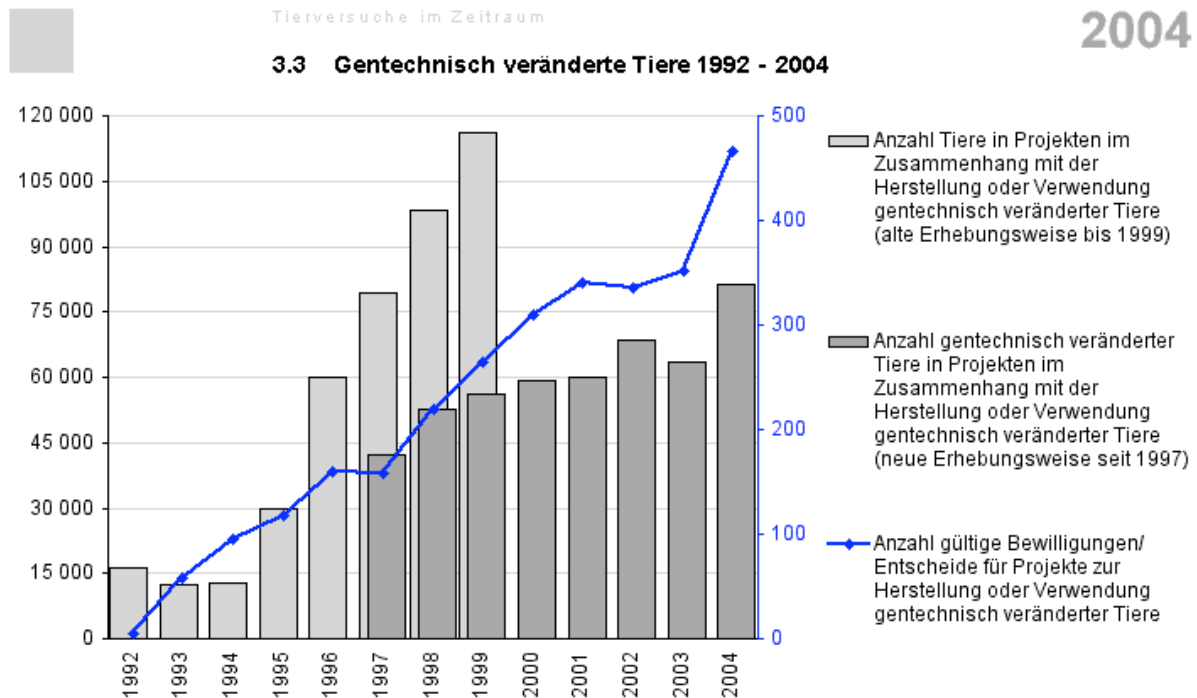
⁹³ Peltonen, L. and McKusick, V.A. (2001). Dissecting human disease in the postgenomic era. Science, Vol. 291, S. 1224-1229.

⁹⁴ ECVAM (1998). The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 28. The Use of Transgenic Animals in the European Union. ATLA Vol. 26, S. 21-43, 1998.

5.1 Transgene Tiere in der Medizin: Stand Schweiz 2003/2004

In der Schweiz werden seit 1992 transgene Tiere statistisch erfasst (Abbildung 2). Die Statistik für das Jahr 2003 zeigt:^{95,96} Die Anzahl der Projekte in der Schweiz, bei denen gentechnisch veränderte Tiere hergestellt oder in Versuchen eingesetzt werden, steigt seit 1992 stetig an. Im Jahr 2003 betrug die Anzahl der Projekte 351. Die Anzahl der dabei eingesetzten gentechnisch veränderten Tiere lag bei 63'500. Im Jahr 2004⁹⁷ nahm die Zahl eingesetzter Versuchstiere gegenüber 2003 nochmals um 4.7% zu. Gestiegen ist auch die Belastung der Versuchstiere: Schweren Belastungen ausgesetzt waren 14'682 Mäuse bzw. 4.9% (2003: 3.7%) der Tiere.

Abbildung 2. Einsatz gentechnisch veränderter Tiere in der Schweiz⁹⁸



In den Jahren 1997 bis 2003 wurden in der Schweiz 3'900 verschiedene gentechnisch veränderte Mauslinien gehalten sowie einzelne Ratten-, Kaninchen- und Fischlinien (bis 2004: 4'200 verschiedene gentechnisch veränderte Mauslinien sowie einzelne Ratten-, Kaninchen- und Fischlinien). In den weitaus meisten Fällen werden Mäuse verwendet (sie machten in den Jahren 1998 bis 2003 immer mindestens 99 Prozent der Versuche aus; das restliche Prozent sind fast ausschliesslich Ratten (1998 wurden auch gentechnisch veränderte Kaninchen eingesetzt und in einem der vorherigen Jahre auch Fischlinien). Die gentechnisch veränderten Mäuse und Ratten werden hauptsächlich in der Grundlagenforschung eingesetzt (80 bis 98 Prozent der jährlichen Versuche). Zudem werden sie auch in der angewandten medizinischen Forschung benutzt (2 bis 20 Prozent der jährlichen Versuche).

⁹⁵ Ammann, D. und Vogel, B. (2004). Materialien zu gentechnisch veränderten Tieren in der Schweiz. Schweizer Tierschutz STS, Hrsg.

⁹⁶ Schenkel, N. (2005). Abschlussbericht zur Studie über belastende transgene Tierversuche. Schweizer Tierschutz STS, April 2005.

⁹⁷ BVET (2005). Tierversuchstatistik für 2004 korrigiert. Mitteilungen, 31.10.2005, <http://www.bvet.admin.ch/news/mitteilungen/00212/index.html?lang=de>.

⁹⁸ BVET, <http://www.bvet.admin.ch/tv-statistik/Jasta-04/D/33/Grafik.html>.

In den Jahren 1998 bis 2003 wiesen jeweils fast neun von zehn Zuchtlinien keine phänotypischen Veränderungen auf, die auf eine Belastung der Tiere schliessen liesse. 4.5 bis 7 Prozent der Tiere waren einer geringen Belastung ausgesetzt (SG1) und 3.4 bis 4 Prozent einer mittelgradigen Belastung (SG2). Der Anteil der Tiere, die durch den Eingriff schwer belastet wurden, lag jeweils unter einem Prozent. Für die Herstellung von gentechnisch veränderten Tieren braucht es Spenderweibchen, vasktomierte Männchen und Ammentiere. Die Belastung dieser Tiere wird in der Schweiz in folgende Schweregrade eingeteilt (siehe Abbildung 3): Ammentiere: SG2; Spenderweibchen: SG0-SG1; Vasktomierte Männchen: SG0 - SG1. Die Schwanzspitzenbiopsie, die für die Typisierung der Nachkommen gemacht wird, gilt als SG1 (Transgene Tiere 2004: Bei 6% musste von einer geringen Belastung (Schweregrad 1) und bei 4% von einer mittelgradigen (Schweregrad 2) ausgegangen werden. Als schwer belastet galten 1% der Linien).

Abbildung 3. Tierart und Schweregrad bei Tierversuchen in der Schweiz (2004)⁹⁹

Bewilligungspflichtige Tierversuche 2004

4.4 Tierart und Schweregrad

	SG0/SG1		SG2		SG3		Total
Mäuse	210 615	69.9%	76 175	25.3%	14 682	4.9%	301 472
Ratte	93 697	67.6%	40 642	29.3%	4 301	3.1%	138 640
Meerschweinchen	7 014	79.0%	1 505	16.9%	362	4.1%	8 881
Hamster	1 417	89.9%	127	8.1%	32	2.0%	1 576
Andere Nager	8 239	77.6%	2 320	21.9%	54	0.5%	10 613
Kaninchen	4 043	75.0%	1 321	24.5%	27	0.5%	5 391
Hunde	1 467	72.2%	551	27.1%	14	0.7%	2 032
Katzen	241	83.1%	49	16.9%		0.0%	290
Primaten	268	63.2%	114	26.9%	42	9.9%	424
Rindvieh	1 494	84.9%	266	15.1%		0.0%	1 760
Schafe, Ziegen	480	48.5%	487	49.2%	22	2.2%	989
Schweine (incl. Minipigs)	1 604	89.7%	137	7.7%	48	2.7%	1 789
Pferde, Esel	120	100.0%		0.0%		0.0%	120
Diverse Säuger	385	98.5%	6	1.5%		0.0%	391
Vögel (inkl. Geflügel)	4 280	79.0%	1 132	20.9%	6	0.1%	5 418
Amphibien, Reptilien	4 511	78.2%	1 260	21.8%		0.0%	5 771
Fische	8 715	71.6%	855	7.0%	2 609	21.4%	12 179
Wirbellose	50	100.0%		0.0%		0.0%	50
Total	348 640	70.0%	126 947	25.5%	22 199	4.5%	497 786
2003	346 393	72.6%	112 380	23.6%	17 672	3.7%	475 445
Differenz in %	+0.9%		+13.0%		+25.6%		+4.7%

5.2 Von der Fliege bis zum Affe

Die Taufliede *Drosophila* gehört zu den ältesten eukaryotischen Modellen und dient hauptsächlich der Analyse von normalen und anomalen Entwicklungen. Transgene *Drosophila* wurden relativ früh entwickelt. Experimente mit der Fliege, die seit Jahrzehnten durchgeführt werden, haben eine beispielelose Sammlung von den für die Entwicklung und das Verhalten wichtigen Mutantgenen auf verschiedenen loci geliefert. Somit können Gene, die mit menschlichen Krankheiten verbunden sind, anhand von *Drosophila* erforscht werden. Die experimentellen Möglichkeiten der Erforschung der Fliege übersteigen weit jene mit Säugern als Modellen. Die Taufliede hat relativ einen kurzen Fortpflanzungszyklus (10 Tage), eine grosse Nachkommenschaft (100-400 Nachkömmlinge pro Paarung) und den Vorteil, dass die Meiose bei den Männchen nicht mit dem Austausch von Chromosomsegmenten zusammenhängt, was die Interpretation erleichtert. Zur Herstellung einer Sammlung von Mutantgenen hat zudem auch das Modell des Zebrafisches beigetragen. Die

⁹⁹ BVET, <http://www.bvet.admin.ch/tv-statistik/Jasta-04/D/44/DetaillierteTabelle.html>.

Verbraucherfreundlichkeit dieses kleinen Fisches ist, dass er sich leicht züchten lässt und dass sich seine Innenorgane während der Entwicklung betrachten lassen, weil die Embryos transparent sind.¹⁰⁰

Menschen sind aber Säuger und nicht Insekten oder Fische. Unter den Säugern wird die Maus am häufigsten als das Modell für Studium menschlicher Krankheiten verwendet. Die Mäuse eignen sich für Laboratoriumsbedingungen und für genetische Versuche. Sie haben eine hohe Reproduktionsrate, eine geringe Lebenserwartung und werden sehr schnell geschlechtsreif. Das Genom der Mäuse ähnelt dem des Menschen hinsichtlich der Anzahl der Gene und es gibt Homologien zwischen Gensequenzen von Maus und Mensch trotz 75 Millionen Jahre der evolutionären Trennung. Es bestehen auch Ähnlichkeiten zwischen physiologischen und anatomischen Charakteristika von Maus und Mensch. Das Mausmodell ist gut etabliert, weil die Maus seit langer Zeit genetisch untersucht wird (Abbildung 4). Bereits seit Jahren wird das Mausgenom genau unter die Lupe genommen und viele Mutationen, die zum Teil spontan in einer Population auftraten oder durch äussere Einwirkungen (wie beispielsweise chemische Mutagenese) erzeugt wurden, sind bereits kartiert. Das Mausmodell kann eine Abkürzung zur Identifikation von dem die Krankheit bewirkendem Gen anbieten, den endgültigen Beweis, dass die Mutation dieses Gens die Krankheit verursacht hat, liefern und eine schnelle Analyse des molekularen Hintergrunds bereitstellen. Einerseits wurden viele Modelle für menschliche Krankheiten durch Eingriffe in die Maus aufgebaut, darunter jene für Zuckerkrankheit, Muskeldystrophie, verschiedene Krebsarten oder neurodegenerative Krankheiten und andererseits wurden viele Techniken, sowie Tricks angewendet, um die Maus besser der Erforschung menschlicher Krankheiten zugänglich zu machen^{101,102,103,104,105,106} (Abbildung 4). Bei einigen Krankheiten lassen sich Mäuse jedoch fast nie als Modelle verwenden. Ein Beispiel sind Autoimmunerkrankungen, bei welchen das Mausmodell durch transgene Ratten, die typische Symptome dieser Krankheiten zeigen, ersetzt werden kann.^{107,108}

¹⁰⁰ Berg, P. und Singer, M. (1998). Inspired choice. *Science*, Vol. 282, S. 873-874.

¹⁰¹ [http:// genome.gov/10005843](http://genome.gov/10005843).

¹⁰² Petters, R.M. und Sommer, J.R. (2000). Transgenic animals as models for human diseases. *Transgenic Research*, Vol. 9, S. 347-351.

¹⁰³ Christen, U. und von Herrath, M.G. (2002). Transgenic animal models for type 1 diabetes: linking a tetracycline-inducible promoter with a virus-inducible mouse model. *Transgenic Research*, Vol. 11, S. 587-595.

¹⁰⁴ Kile B.T. und Hilton D.J. (2005). The art and design of genetic screens: Mouse. *Nature Reviews Genetics*, Vol. 6, S. 557-567.

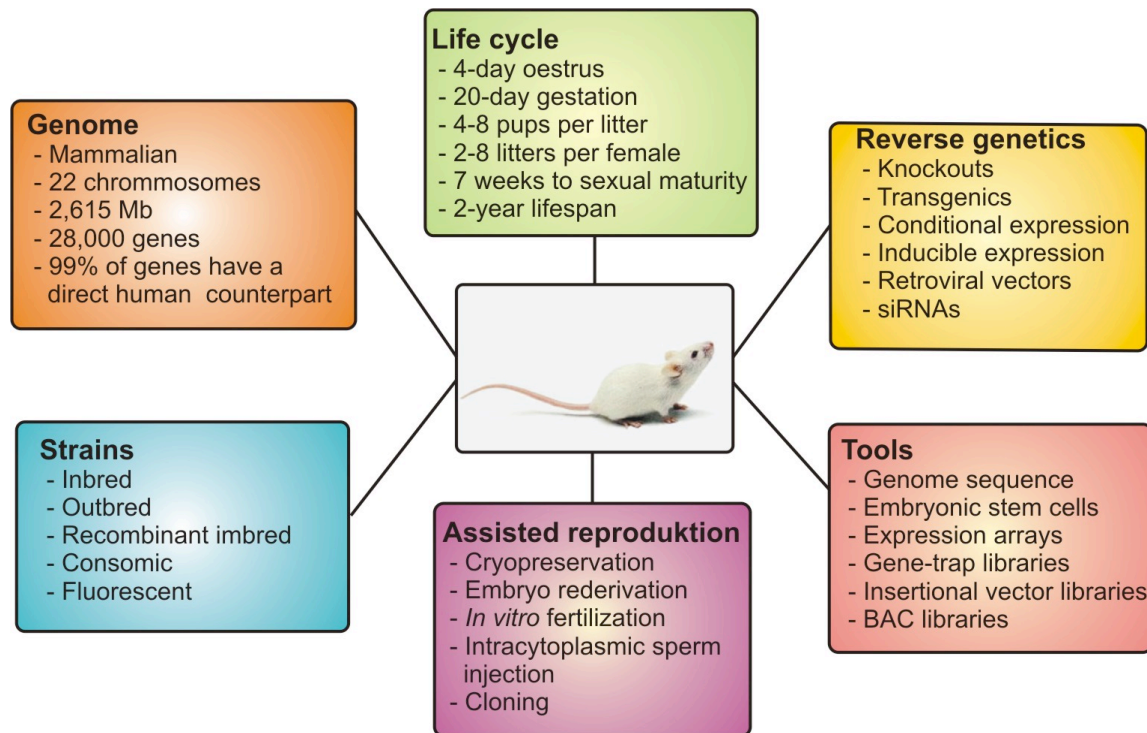
¹⁰⁵ Carlson, C.M. und Largaespada, D.A. (2005). Insertional mutagenesis in mice: new perspectives and tools. *Nature Reviews Genetics*, Vol. 6, S. 568-580.

¹⁰⁶ Lassnig, C. et al. (2005). Studying human pathogens in animal models: Fine tuning the humanized mouse. *Transgenic Research*, Vol. 14, S. 603-806.

¹⁰⁷ Hammer R.E. et al. (1990). Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and humab2m: An animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell*, Vol. 63, S. 1099-1112.

¹⁰⁸ Furuya, T. et al. (2001). Polymorphisms of the tumor necrosis factor alpha locus among autoimmune disease susceptible and resistant inbred rat strains. *Genes & Immunity*, vol. 2, S. 229-232.

Abbildung 4. Die Maus als das experimentelle System (aus: Kile B.T. und Hilton D.J. (2005). Nature Reviews Genetics, Vol. 6, S. 557-567).



Wenn auch die Nagetiere durch die Einführung menschlicher Gene vermenschlicht werden, bleiben noch immer bedeutsame Unterschiede in der Physiologie, Anatomie und Lebensdauer im Vergleich zu Menschen. Um potentielle Therapien für menschliche Krankheiten, wie Arteriosklerose, einige Diabetes Typen, Cystische Fibrose, Krebs oder neurodegenerative Krankheiten zu entwickeln, sind längere Betrachtungsperioden erforderlich, was das Kleintiermodell nicht anbieten kann. Bei diesen Krankheiten können transgene Schweine, Schafe oder Rinder als Modelle dienen.^{109,110,111,112} Die Entwicklung von Schwein- und Schafmodelle für verschiedene menschliche Krankheiten ist zurzeit im Gange.¹¹³ In den westlichen Ländern sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen sehr verbreitet und bedingen eine Mehrheit von Todesfällen in diesen Ländern. Das Mausmodell ist keine gute Grundlage für die Entwicklung entsprechender Therapien, weil sich bei genetisch veränderten Mäusen der Herzinfarkt oder Schlaganfall als Resultat der Arteriosklerose nicht manifestiert. In diesen Fällen haben sich Schweine, die gleiche Pathologien wie die Menschen aufweisen, als nützliche Modelle erwiesen.^{112,114} Auch für seltene menschliche Augenkrankheit Retinitis pigmentosa wurde ein Schweinmodell entwickelt.¹¹⁵ Bei den Patienten mit dieser Krankheit gehen die Fotorezeptoren zugrunde und deshalb

¹⁰⁹ Hansen K. und Khanna C. (2004) Spontaneous and genetically engineered animal models: using in preclinical cancer drug development. Eur. J. Cancer, Vol. 40, S. 858-880.

¹¹⁰ Li, Z. und Engelhardt, J. F. (2003). Progress toward generating a ferret model of cystic fibrosis by somatic cell nuclear transfer. Reprod. Biol. Endocrinol., Vol. 1, S. 83.

¹¹¹ Palmarini, M. und Fan. H. (2001). Retrovirus induced ovine pulmonary adenocarcinoma: an animal model for lung cancer. J. natl. Cancer Inst., Vol. 93, S. 1603-1614.

¹¹² Niemann, H. et al. (2005). Transgenic farm animals: present and future. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., Vol. 24, S. 285-298.

¹¹³ Forsberg, E.J. Commercial application of nuclear transfer cloning: three examples. (2005). Reprod. Fertil. Dev., Vol. 17, S. 59-68.

¹¹⁴ Grunwald, K.A. et al. (1999). Identification of a novel Arg-Cys mutation in the LDL receptor that contributes to spontaneous hypercholesterolemia in pigs. J. Lipid Res. Vol. 40, S. 475-485.

¹¹⁵ Petters, R.M. et al. (1997). Genetically engineered large animal model for studying cone photoreceptor survival and degeneration in retinitis pigmentosa. Nature Biotechnol. Vol. 15, S. 965-970.

sind sie blind in der Nacht. Das Schweinmodell basiert auf transgenen Schweinen, welche ein mutiertes Rhodopsin-Gen exprimieren und deshalb dem menschlichen Phänotyp ähneln. Das Schweinmodell könnte ferner bei der Erforschung des Turner Syndroms, Hypochondrioplasia oder Cron-Krankheit brauchbar werden.¹¹²

Die Lücke zwischen Kleintiermodellen und den Modellen, welche Schweine, Schafe oder Rinder liefern, wird durch transgene Kaninchen überwunden. So ähnelt beispielsweise - im Unterschied zu Mäusen - der Metabolismus von Lipoproteinen bei Kaninchen jenem bei Menschen. Cholesterolreiche Ernährung resultiert bei Kaninchen mit Hypercholesterinämie und mit schneller Entwicklung von Arteriosklerose. Seit 1994, als das erste transgene Kaninchen entwickelt wurde, sind mehrere Typen transgener Kaninchen entwickelt, um die Rolle von Lipoproteinen bei der Arteriosklerose zu studieren.¹¹⁶ Kaninchenmodelle werden auch für das Studium von antiviralen Abwehrmechanismen benutzt.¹¹⁶

Seit das Genom von Pavian¹¹⁷ und Schimpanse¹¹⁸ entschlüsselt worden sind, erhoffen sich die Wissenschaftler, die Krankheiten, die bei niedrigeren Tierarten nicht studiert werden können, besser anhand von Affenmodellen zu verstehen. Das Bedürfnis der Intensivierung der Forschung an Schimpansen und an anderen Menschenaffen, wie Gorillas, Orang-Utans und Bonobos wird mit drei Gründen gerechtfertigt: (1) dem Verständnis des Beitrags der genomischen DNA bei der Evolution von Menschen und Menschenaffen, (2) dem verbesserten Verständnis von Menschen und Affen auf molekularer Ebene, Verhaltensebene und Krankheitsebene und (3) der Erhaltung des Bestandes dieser zum Menschen eng verwandten Tiere. *Diese Ziele müssen in Hinblick auf herausfordernde ethische Probleme verfolgt werden, welche noch in der öffentlichen Debatte gelöst werden müssen. Für die Forschung an Menschenaffen sollen ähnliche Richtlinien wie für die Forschung an Menschen gelten*, schreiben die Molekularbiologen McConkey und Varki.¹¹⁹ In einem ersten Schritte für das zukünftige Vorgehen werden Gene des Schimpansen in die Maus übertragen, um die komparative Analyse der orthologen Gene des Menschen und des Schimpansen in transgenen Mäusen studieren zu können. *Die Ergebnisse, die man auf diese Weise gewinnen kann, sind allerdings begrenzt. Dies gilt insbesondere für das Hirn, die Haut, das Immunsystem und das Fortpflanzungssystem, wo Primaten beachtliche funktionale Abweichungen von Nagetieren durchlaufen haben. Ganz allgemein ist die Idee der Nutzung transgener Affen wegen ethischen, finanziellen und praktischen Gründen strittig. Sollte der Bedarf nach transgenen Affen aufkommen, so wird es nicht leicht sein, sich über das ideale Modell für solche Experimente zu entscheiden. Vorprogrammierte ethische und praktische Probleme sowie die längere Generationszeit von Affen werden solchen Studien viel Überlegung, Geduld und eine langfristige Finanzierung abverlangen.*¹¹⁹

Dieses Zitat zeigt, dass die Menschenaffen damit rechnen müssen, in Zukunft gentechnischen Eingriffen unterworfen zu werden. In der Zwischenzeit werden die Paviane als Modelle in Xenotransplantationsexperimenten verwendet und leiden als Versuchsempfänger von Schweineorganen (siehe Kapitel 6).

Nichthumane Primaten sind bereits Modelle für eine Reihe von Krankheiten, einschliesslich AIDS und andere infektiöse Krankheiten, sowie in der Hirnforschung und der Verhaltensforschung. In USA wird der Grossteil der Forschung an Affen in acht Zentren, die von den US National Institutes of Health gegründet worden sind, durchgeführt. Diese Zentren beherbergen mehr als 20'000 Affen von mehr als

¹¹⁶ Bosze, Z. et al. (2003). The transgenic rabbit as model for human diseases and as a source of biologically active recombinant proteins. *Transgenic Research*, Vol. 12, S. 541-553.

¹¹⁷ Rogers, J. et al. (2000). Genetic linkage map of the baboon (*Papio hamadryas*) genome based on human microsatellite polymorphisms. *Genetics*, Vol. 67, S. 237-247.

¹¹⁸ Mikkelsen, T.S. et al. (The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium) (2005). Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*, Vol. 437, S. 69-87.

¹¹⁹ McConkey, E.H. und Varki, A. (2005). Thoughts on the future of great ape research, *Science*, Vol. 309, S. 1499-1501.

20 verschiedenen Affenarten, dazwischen Rhesusaffen, Klammeraffen und Seidenäffchen. Im Jahre 2004 wurden in den USA 54'998 Affen in wissenschaftlichen Experimenten eingesetzt. Es wird erwartet, dass diese Anzahl in den folgenden Jahren stark zunimmt. Ein Hindernis zum Einsatz von Affen in wissenschaftlichen Experimenten sind unter anderem die hohen Kosten der Affenhaltung.¹²⁰

Zurzeit bereitet sich China vor, der Weltlieferant von Affen zu Forschungszwecken zu werden. Es gibt in China bereits mehrere Anlagen mit je einigen Hundert Affen. Ein Affe kostet etwa 800 US Dollars, was 1/10 des Preises in den USA ist. Das bekannteste Primatzentrum ist in Kunming im südwestlichen China, das 1'800 Affen beherbergt. Das Zentrum, das mit dem Institut für Zoologie verknüpft ist, hat eine Stammzellenbank, eingerichtete Räume für den Umgang mit gefährlichen Pathogenen sowie moderne Anlagen für die Arbeit mit Affen. Es ist kein Wunder, dass in letzter Zeit Kunming von Vertretern grosser pharmazeutischer westlicher Konzerne wie AstraZeneca oder Wyeth sowie von verschiedenen Forschungsinstituten besucht wird. Sie sind auf der Suche nach billigen Affen, aber das Problem ist, dass zur Zeit weder Kunming noch andere chinesische Affenzentren internationale Standards für das Wohl der Tiere erfüllen. BridgePharmaceuticals aus Kalifornien hat inzwischen selbst die Sache in die Hände genommen und eröffnete im November 2005 in Peking ein Tierzentrum. Dieses erste nach US Richtlinien gebaute Tierzentrum in China wird mit dem Yerkes National Primate Research Center aus Atlanta zusammenarbeiten. Das Ziel ist die Entwicklung von Affenmodellen für Herzkrankheiten und Diabetes.¹²⁰

5.3 Fallbeispiel Krankheitsmodelle: Jackson Laboratory

Ein Überblick zum weltweiten Einsatz von transgenen Tieren in der Medizin ist nicht mehr möglich. Die Fachzeitschriften sind voll von Publikationen mit transgenen Tiermodellen. Viele der Studien widmen sich ganz spezifischen Fragesstellungen und können nur noch von Spezialisten gelesen werden. Es gibt kaum noch Reviewartikel, die versuchen, eine Übersicht zu dieser Forschung zu leisten.

Die Explosion in diesem Bereich soll hier exemplarisch an dem Jackson Laboratory dargestellt werden. Das Jackson Laboratory befindet sich in Bar Harbor, Maine, USA und beschäftigt 1'300 Leute. Die Firma widmet sich unter anderem der Produktion und dem Verkauf transgener Mäuse. Sie bietet ein riesiges Sortiment von transgenen Mäusen an:¹²¹ *Über 12'000 Laboratorien in 63 Länder benutzen JAX® Mäuse, denn sie verkörpern den goldenen Standard genetischer Qualität. Mit dem aktuellen Angebot von über 2'800 Mauslinien sind wir die Ressource der ersten Klasse für genetisch definierte und gentechnisch modifizierte Mäuse.* Jedes Jahr werden 100 neue Mausmodelle entwickelt.

Transgene Mausmodelle sind für folgende medizinischen Forschungsbereiche verfügbar:

- Apoptose (Apoptosis Research)
- Krebs (Cancer Research)
- Herz-Kreislauf (Cardiovascular Research)
- Zellbiologie (Cell Biology Research)
- Dermatologie (Dermatology Research)
- Entwicklungsbiologie (Developmental Biology Research)
- Zuckerkrankheit und Fettleibigkeit (Diabetes and Obesity Research)

¹²⁰ Mandavilli, A. und Cyranoski, D. (2006). Monkey business. Nature Medicine, Vol. 12, S. 266-267.

¹²¹ The Jackson Laboratory (2006). <http://jaxmice.jax.org/index.html>.

- Mangelfunktion der endokrinen Regulation (Endocrine Deficiency Research)
- Hämatologie (Hematological Research)
- Immunologie und Entzündung (Immunology and Inflammation Research)
- Innere Organe (Internal/Organ Research)
- Metabolismus (Metabolism Research)
- Homologie der Gene Maus/Mensch (Mouse/Human Gene Homologs)
- Neurobiologie (Neurobiology Research)
- Reproduktive Biologie (Reproductive Biology Research)
- Virologie (Virology Research).

Die Firma gibt für jeden Anwendungsbereich detaillierte Angaben, so zum Beispiel für Krebs:¹²² *The Jackson Laboratory hat weitreichende Ressourcen, die den Krebsforschern zur Verfügung stehen. Das Angebot umfasst öffentlich zugängliche Datenbanken, wie beispielsweise die MTB (Mouse Tumor Biology) Datenbank, Kurse und Konferenzen über die Krebs- und Stammzellenforschung sowie Hunderte von Mausmodellen für die Krebsforschung.* Die Firma offeriert zudem für jede Krankheit umfassende Dokumente. Das Dokument „Mouse models for cancer research“ gibt beispielsweise einen Eindruck vom immensen Angebot an transgenen Tiermodellen für die Erforschung von Krebs.¹²³

Das Beispiel des Jackson Laboratory lässt erahnen, in welchem Ausmass medizinische Forschung mit transgenen Tiermodellen betrieben wird. Nebst dem Jackson Laboratory gibt es unzählige andere Firmen, welche transgene Tiere für die Forschung anbieten. So zum Beispiel die Firma Taconic¹²⁴, welche über 1'000 Knockout-Modelle vermarktet.

5.4 Krankheitsmodelle: Wie erfolgreich?

Beim Studium menschlicher Krankheiten mittels transgener Tiermodelle gibt es bereits bei der Produktion der Tiere zahlreiche Probleme:¹²⁵

- Transgene Tierlinien, die spezifische Krankheitssymptome des Menschen zeigen sollen, sind schwierig zu produzieren und zu erhalten.
- Die spezifischen Gendefekte sind im transgenen Tier schwierig zu identifizieren und zu charakterisieren.
- Die transgenen Tiere zeigen oft als Folge des gentechnischen Eingriffs noch zusätzliche unbeabsichtigte Abweichungen in genetischen Faktoren.

Die grösste Limitierung der Tiermodelle ergibt sich aus der Tatsache, dass viele der menschlichen Erbkrankheiten multifaktoriell sind, das heisst sie sind nicht durch ein, sondern durch zahlreiche Gene verursacht. Damit wird die Extrapolation der Beobachtungen am Tier auf den Menschen sehr problematisch. Die gentechnische Veränderung im Erbgut der Tiere wirkt nicht für sich allein, sondern steht in Wechselwirkung mit dem gesamten genetischen Hintergrund. Da dieser bei Mensch und Tier unterschiedlich ist, gelingt es kaum, menschliche Erkrankungen in Tieren zu reproduzieren. Ein Gendefekt, der beim Menschen eine Krankheit auslöst, führt bei Tieren meist nicht zu den gleichen

¹²² The Jackson Laboratory (2006). <http://jaxmice.jax.org/models/cancer> .

¹²³ Jackson Laboratory (2006). Mouse models for cancer research, Winter 2006, <http://jaxmice.jax.org/library/models/cancer.pdf>.

¹²⁴ <http://www.taconic.com/>.

¹²⁵ ECVAM (1998). The Report and Recommendations of ECVAM Workshop 28. The Use of Transgenic Animals in the European Union. ATLA Vol. 26, S. 21-43, <http://altweb.jhsph.edu/publications/ECVAM/ecvam28.htm>.

Symptomen. Viele Krankheiten, wie beispielsweise Krebs, sind ausserdem nicht ausschliesslich genetisch bedingt, sondern haben auch andere Ursachen.

Beispielsweise unterscheiden sich die Symptome transgener Alzheimermäuse von denen der Mehrheit der Alzheimer-Patienten. Menschen erkranken zum grossen Teil nicht aufgrund einer bloss genetischen Disposition. Als Ursachen werden auch Stoffwechselstörungen und Infektionen diskutiert. Die Limitierungen der Maus-Alzheimer-Krankheitsmodelle wird denn auch oft zum Ausdruck gebracht:¹²⁶ *Viele genetisch veränderte Mäuse wurden erzeugt, um die Rolle spezifischer Genmutationen in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit zu verstehen. (...) Bestrebungen, die Neuropathologie der Alzheimer-Krankheit in Mäusen nachzubilden waren jedoch frustrierend.*

Vergleichbar ist das Studium der Cystischen Fibrose an Mäusen stark eingeschränkt.¹²⁷ Keine der bisher hergestellten transgenen Mauslinien erwies sich als ideal.¹²⁸ Die Cystische Fibrose (CF) des Menschen beeinträchtigt vor allem die Lungenfunktion. Transgene CF-Mäuse entwickeln dagegen hauptsächlich Symptome an den Verdauungsorganen. Sie erkranken erst nach zusätzlicher Infektion mit Bakterien an der Lunge. Eine beim Menschen wirksame Therapie ist durch die Verwendung dieser Tiere bislang nicht entwickelt worden.

Auch die AIDS-Forschung mit Tiermodellen tut sich schwer. Tiermodelle für infektiöse Krankheiten wie AIDS stellen bestenfalls unvollkommene Modelle zum Studium der Pathogenese dar:¹²⁹ *Trotz dem Einsatz von Mausmodellen für schwere kombinierte Immundefekte (SCID, Severe Combined Immunodeficiency) bleibt die Maus bestenfalls ein unvollkommenes Modell für das Studium der Pathogenese vieler infektiöser Krankheiten des Menschen wie beispielsweise auch HIV.*

Das National Genome Research Institute gibt einen zusammenfassenden Überblick über den Nutzen von Tiermodellen bei verschiedenen Krankheiten (am Beispiel des Jackson Laboratory).¹³⁰ Es werden folgende Bewertungen der Tiermodelle abgegeben (für Details und weitere Beispiele siehe: <http://www.genome.gov/10005834>):

- *Down Syndrome (Trisomie 21): Das Tiermodell ahmt die Krankheit nach und erleichtert die Erforschung der Krankheit. Die Tiere zeigen – wie menschliche Träger des Erbdefekts – Abweichungen im Verhalten und Lernen sowie mentale Defizite, kleine Körpergrösse oder Fettleibigkeit..*
- *Cystische Fibrose: CF-knock-out-Mäuse erleichtern die Erforschung der Krankheit und haben bereits dazu verholfen, das Verständnis über die Krankheit zu verbessern. Die Tiere tragen dazu bei, neue Ansätze zur Therapie und zur Heilung der Krankheit zu entwickeln.*
- *Krebs: Krebsmäuse sind für die Erforschung spezieller Krebsformen wichtige Modelle geworden, insbesondere bei besonderen Formen des Brustkrebses.*
- *Diabetes: Die Tiermodelle erlauben es, die Krankheitsmechanismen und die metabolischen Funktionsstörungen zu erforschen.*
- *Epilepsie: Vor allem ein Mausmodell, das beide Hauptformen der Epilepsie, das “petit mal” (Absenz) und das “grand mal” (Krampf) ausprägt, ist heute eine Hoffnung in der Forschung zur Epilepsie.*

¹²⁶ James A. Richardson and Dennis K. Burns (2002). Mouse Models of Alzheimer's Disease: A Quest for Plaques. ILAR Journal, Vol. 43(2).

¹²⁷ <http://www.boyd-group.demon.co.uk/genmod.htm>.

¹²⁸ <http://altweb.jhsph.edu/publications/ECVAM/ecvam28.htm>.

¹²⁹ Gail E. Herman (2002). Mouse Models of Human Disease: Lessons Learned and Promises to Come. ILAR Journal, Vol. 43(2).

¹³⁰ National Genome Research Institute (2005). Background on Mouse as a Model Organism. September 2005, <http://www.genome.gov/10005834>.

Der beschriebene Nutzen liegt auf der Erleichterung der Forschung, der Entwicklung neuer Forschungsansätze, der Erkennung von krankheitsrelevanter Gene und der Identifizierung von Krankheitsmechanismen. Erfolgsmeldungen über neu entwickelte Therapien durch diese Modelle kommen aber nicht vor.

5.5 Grundsätzliche Limitierung der Krankheitsmodelle

Die unumgängliche reduktionistische Sicht der Forschung mit Tiermodellen führt zu vagen Hoffnungsszenarien für die Heilung menschlicher Krankheiten. Nach dem gegenwärtigen Trend in der Schulmedizin werden die Krankheitsursachen vor allem auf genetischer Ebene gesucht, ungeachtet der Einflüsse, die Lebensgewohnheiten, Ernährung oder psychosoziales Umfeld ausüben. Diese Denkweise ist die Grundlage und Motivation für die Produktion transgener Tiermodelle. Die Methoden der Gentechnik sollen mit diesen Modellen ein verfeinertes Instrumentarium liefern, die es erlauben, tiefer in das Verstehen der Lebensprozesse einzudringen und Wege für ein Leben ohne Krankheit aufzuzeigen. Durch das definierte Ein- oder Ausschalten bestimmter Gene im Tier sollen komplexe Vorgänge auf überschaubare Untersuchungsmodelle reduziert werden und Krankheitsbilder des Menschen in ihren molekularen Ursachen aufgeklärt werden.

Das US-Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) betont, dass bei der Produktion transgener Tiere kein vorhersagbares Resultat erwartet werden kann:¹³¹ *Die ungezielte Aufnahme der injizierten DNA, sich unterscheidende Helfergene und unterschiedliche genetische Hintergründe erzeugen anstatt einem einzelnen voraussagbaren Ergebnis ein Spektrum von phänotypischen Ergebnissen. Derzeit ist es unmöglich, alle möglichen verschiedenen Ergebnisse voraus zu berechnen. Das IACUC muss deshalb die Ergebnisse und die phänotypischen Daten überwachen, um den tierschützerischen Anforderungen solcher Experimente nach zu kommen.*

Damit stellt sich die Frage, inwieweit die Wissenschaft im Gen-Denken bei Tiermodellen noch logisch sein kann.¹³² Das logische kausale Denken in der Wissenschaft wurde an Materie der leblosen Natur entwickelt. Wer über Lebewesen, Lebensformen und Lebensqualitäten nachdenkt, bemerkt jedoch rasch, dass das logische-kausale Denken nicht geeignet ist, die Komplexität und die Qualität eines lebenden Organismus zu erfassen. Wird es dennoch versucht, so gelingt das nur, wenn der Organismus zu einem kausalen Regelsystem reduziert wird: Das Ganze wird aus der Summe der Teile abgeleitet, im Gegensatz zu einem Organismus, wo die Teile aus der Ganzheit verstanden werden. Mit dem „Gen-Denken“ wird versucht, das Tier so zu reduzieren, dass es als lineare Folge der genetischen Struktur verstanden werden kann.

Die meisten, wenn nicht alle Gene (beziehungsweise ihre Proteinprodukte) entfalten ihre Wirkung nicht bloss in einem, sondern häufig in sehr vielen Prozessen, in verschiedenen Organen und zu verschiedenen Zeiten. Zusammen mit der Tatsache, dass die Komplexität eines Organismus sich zweifellos nicht bloss in der Zahl seiner Gene widerspiegelt bedeutet das, dass ein Gen im Organismus in der Regel mehrere Funktionen übernimmt, und die Beziehung zwischen Eigenschaft und Gen keine einfache, sondern eine vielfach verschränkte und rückgekoppelte ist.

Das bedeutet, dass man vermutlich von keinem Gen, sei es beim Tier oder beim Menschen, jemals ganz genau vorhersagen kann, was es alles beeinflusst. Daraus folgt, dass man der DNA Sequenz eines Gens nur in seltenen Extremfällen ansehen kann, welche Auswirkungen sie hat. Die Wissenschaft kann für die meisten Gene nicht mehr als vage Vermutungen über deren Gesamtfunktion erlangen.

¹³¹ Melvin B. D. Monitoring of Genetic Engineering Studies. <http://altweb.jhsph.edu/meetings/pain/dennis.htm>.

¹³² Ammann, D. (2004). Transgene Tiere als Krankheitsmodelle. Meinungen und Kommentare/Comments, Altex, 1/2004, http://www.altex.ch/aktuell_d.htm.

Aus einem Experiment mit transgenen Tieren kann letztlich nichts anderes erkannt werden, als dass ein Tier unter den gegebenen Bedingungen eine bestimmte Reaktion oder Funktionsänderung seines Organismus erfährt. Jede darüber hinausgehende Übertragung der Resultate auf den Menschen ist eine Spekulation, bestenfalls eine Hypothese.

Genome und ihre Funktion sind heute für die Wissenschaft nach wie vor terra incognita. Die Wissenschaft sollte angesichts der ausserordentlichen Komplexität von Lebensprozessen zu dieser Einsicht kommen und dazu stehen. Für die Forschung mit transgenen Tieren würde diese Einsicht bedeuten, dass nicht beliebige Hoffnungen für die Gesundheit des Menschen ausgesprochen werden, sondern zugegeben wird, dass die Durchsichtigkeit transgener Krankheitsmodelle viel bescheidener ausfallen, als dies die deterministischen und reduktionistischen Konzepte ausrufen. Dies würde in der Güterabwägung der Würde der Kreatur (siehe Kapitel 3.2) mächtig Auftrieb geben und das überhöhte Versprechen auf Gesundheit und Wissensvermehrung relativieren.

6. Xenotransplantation

Im Unterschied zur Alлотransplantation, das heisst der Übertragung von lebens- und funktionstüchtigen Zellen, Geweben und Organen zwischen zwei Individuen der gleichen Art, versteht man unter der Xenotransplantation die Übertragung lebender Zellen, Gewebe und Organe über die Artgrenzen hinweg.

In internationalem Konsens werden als Xenotransplantation sämtliche Übertragungen von Organen (wie z.B. Herz, Lunge, Leber, Niere, Bauchspeicheldrüse), Gewebe (wie z.B. Haut, Knochen) oder Zellen tierischer Herkunft (wie z.B. Inselzellen aus der Bauchspeicheldrüse) auf den Menschen bezeichnet. Dazu gehört insbesondere auch die Transplantation von tierischen Zelllinien. Ferner schliesst die Definition die sogenannte extrakorporale Perfusion ein, bei welcher menschliche Organe, Gewebe, Zellen oder Körperflüssigkeiten ausserhalb des menschlichen Körpers mit Organen, Geweben oder Zellen tierischer Herkunft in Kontakt standen und anschliessend wieder in den menschlichen Körper übertragen werden. Sinngemässe Definitionen finden sich auch in den Erläuterungen des Schweizerischen Bundesrates¹³³ zur Xenotransplantationsverordnung, in der Empfehlung des Europarates über die Xenotransplantation an die Mitgliedstaaten¹³⁴ sowie in der Resolution der Mitgliedstaaten der WHO.¹³⁵

Die Übertragung tierischer Organene auf Menschen wird als eine hoffnungsvolle Lösung zur Schliessung der immer grösser werdenden Lücke zwischen Nachfrage und Verfügbarkeit menschlicher Organe für Transplantationen angesehen. Zudem könnte durch die Xenotransplantation das Problem der illegalen Beschaffung menschlicher Transplantationsorgane aus den Ländern der dritten Welt gelöst werden. Funktionstüchtige Zellen oder Gewebe tierischer Ursprung könnte man ferner in der Bekämpfung einiger Krankheiten (Diabetes, Parkinson, Huntington und andere neurodegenerative Krankheiten) einsetzen. Ob die Xenotransplantation eine gangbare Lösung oder eher eine Quelle neuartiger und zusätzlicher Probleme in der Humanmedizin ist, muss sich noch zeigen. Gemäss heutigem Stand des Wissens deuten sich beträchtliche Risiken beim Einsatz der Xenotransplantation an.

Eine der Motivationen für die Xenotransplantation geht auf die sechziger Jahre zurück, als an der Tulane Universität in New Orleans der Arzt Keith Reentsman Schimpansennieren in eine 23-jährige Patientin transplantierte.¹³⁶ Die Patientin lebte noch überraschende 9 Monate, was weltweit grosses Interesse für ein potentiell unbegrenztes Angebot an lebensrettenden Organen weckte und die Wissenschaft zu weiteren Versuchen motivierte. Seit dann sind mehr als vier Jahrzehnte der Experimente und auch der Misserfolge vergangen. Soweit heute offiziell bekannt ist, lebte kein humaner Empfänger eines tierischen Organs länger als der erste Patient aus den sechziger Jahren. Folglich konnte bis heute nicht festgestellt werden, ob ein Tierorgan langfristig im menschlichen Körper kompatibel ist. Auch die Frage, ob sich das Tiertransplantat der Lebenserwartung des Menschen anpassen kann oder ob es nur während dem artspezifischen Lebensintervall funktionstüchtig ist, konnte nicht beantwortet werden. Selbst die Frage, welche Umstände dazu führten, dass der erste Patient länger als alle späteren Organempfänger lebte, ist heute unbeantwortet. Die Natur hat der Xenotransplantation drei grosse Hindernisse gestellt:

¹³³ Erläuternder Bericht zur Verordnung über die Transplantation von tierischen Organen, Geweben und Zellen (Xenotransplantationsverordnung).

¹³⁴ Conseil de l'Europe (2003). Recommandation Rec (2003) 10 du Comité des Ministres aux Etats membres sur la xénotransplantation, adoptée par le Comité des Ministres le 19 juin 2003, <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=45797&BackColorInternet=9999CC&BackColorIntranet=FFBB55&BackColorLogged=FFAC75>.

¹³⁵ http://www.who.int/transplantation/en/A57_R18-en.pdf.

¹³⁶ K. Reemtsma et al. (1964). Renal xenotransplantation in man. *Annals of surgery*, Vol. 160, S. 384-410.

- Immunologische Abwehrreaktion des Empfängers gegen das Xenotransplantat
- Physiologische Einschränkungen des Transplantats in xenogener Umgebung
- Infektiöse Erreger, die vom Xenotransplantat auf den Empfänger und weiter in die menschliche Population übertragen werden können.

Weitere Hindernisse sind ethischer Natur. Durch Xenotransplantationsexperimente, die möglicherweise zu keinem erfolgreichen Resultat führen, werden Leid und Tod vieler Tiere in Kauf genommen. Die „Anpassung“ tierischer Transplantate an den Menschen durch die Einführung menschlicher Gene in das Erbgut der Tiere kann Folgen für die Gesundheit der Tiere haben. Durch die Xenotransplantation werden aber nicht nur die Tiere in ihrer Würde verletzt, sondern es werden auch Grenzen überschritten, die uns als Menschen definieren. Es stellt sich die Frage, ob Menschen mit transplantierten tierischen Organen eine Chimären-Identität aufweisen: Werden bei einer Xenotransplantation von Hirngewebe tierische Charakteristika in das Bewusstsein des humanen Empfängers eingebaut? Oder, wird der Empfänger psychologische Probleme haben, weil er sich mit imaginären oder realen Eigenschaften des Spenders identifiziert? Wird er von seiner sozialen Umgebung akzeptiert? Wird er – und wie lange – in einer Quarantäne leben müssen, da die Wahrscheinlichkeit besteht, dass er durch die Xenotransplantation mit für den Menschen gefährlichen Schweineviren infiziert wurde?

Heute werden Transplantationen ganzer tierischer Organe auf humane Patienten in den industrialisierten westlichen Ländern vermieden, eine zukünftige Anwendung wird aber nicht aufgegeben. Transplantationen tierischer Gewebe und Zellen auf Menschen sowie extrakorporale Perfusionen werden in Europa und in den USA dagegen in seltenen Fällen als experimentelle Versuche durchgeführt. In den USA wurden beispielsweise fötale Schweineuronen in das Gehirn von Patienten, die an Parkinson, Huntington, Epilepsie oder Paralyse leiden, übertragen.^{137,138,139} In der Schweiz implantierte P. Aebischer eingekapselte Chromaffin-Zellen eines neugeborenen Kalbs bzw. Nierenzellen eines transgenen neugeborenen Hamsters in die Spinalkanäle von Patienten mit chronischen Schmerzen oder mit neurologischen Störungen.^{140,141} In Schweden wurden Pankreasinselzellen des Schweins auf an Diabetes erkrankten Patienten transplantiert¹⁴². Extrakorporale Perfusionen mit tierischen Zellen wurden als eine Alternative zur Dialyse oder als Überbrückung zur Transplantation humaner Organe in USA, Schweden oder Italien durchgeführt.^{143,144,145,146} Solche Versuche werden meistens von der an der Entwicklung interessierten Industrie gesponsort (beispielsweise Diacrin, USA; Circe Biomedical, USA; Academic Medical Center of Amsterdam, Niederlande) und müssen durch strenge Richtlinien reguliert werden. Die Richtlinien

¹³⁷ Deacon, T. et al. (1997). Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease and Huntington's disease. *Nature Medicine*, Vol. 3, S. 350-353.

¹³⁸ Fink, J.S. et al. (2000). Porcine xenografts in Parkinson's disease and Huntington's disease patients: preliminary results. *Cell Transplantation*, Vol. 9, S. 273-278.

¹³⁹ Dinsmore, J.H. et al. (2000). No evidence for infection of human cells with porcine endogenous retrovirus (PERV) after exposure to porcine fetal neuronal cells. *Transplantation*, Vol. 70, S. 1382-1389.

¹⁴⁰ Buchser, E. et al. (1996). Immunoisolated chromaffin cell therapy for chronic pain. Initial clinical experience. *Anesthesiology*, Vol. 85, S. 1005-1012.

¹⁴¹ Aebischer, P. et al. (1996). Intrathecal delivery of CNTF using encapsulated genetically modified xenogeneic cells in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Nature Medicine*, Vol. 2, S. 696-699.

¹⁴² Groth, C.G. et al. (1994). Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet*, Vol. 344, S. 1402-1404.

¹⁴³ Levy, M.F. et al. (2000). Liver allotransplantation after extracorporeal hepatic support with transgenic (hCD55/hCD59) porcine livers: clinical results and lack of pig to human transmission of the porcine endogenous retrovirus. *Transplantation*, Vol. 69, S. 272.

¹⁴⁴ Van de Kerkhove, M.P. et al. (2003). Bridging a patient with acute liver failure to liver transplantation by the AMC – bioartificial liver. *Cell Transplantation*, Vol. 12, S. 563-568.

¹⁴⁵ Bengtsson, A. et al. (1998). Extracorporeal („ex vivo“) connection of pig kidneys to humans. III. Studies of plasma complement activation and complement deposition in the kidney tissue. *Xenotransplantation*, Vol. 5, S. 176.

¹⁴⁶ Demetriou A.A. et al. (2004). Prospective, randomized, multicenter controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann. Surg.*, Vol. 239, S. 660-670.

sollten vor allem das Risiko der Übertragung tierischer Krankheitserregern auf den Empfänger und damit auf die menschliche Gesellschaft vermindern. Xenotransplantationen werden aber auch in Ländern durchgeführt, in denen regulierende Massnahmen nicht etabliert sind und wo die eingesetzten Materialien und Verfahren keine Qualitäts- und Sicherheitskontrollen durchlaufen haben. Die Weltgesundheitsorganisation befasst sich seit längerer Zeit mit diesem Problem und versucht, diesen Missstand durch die Förderung internationaler Kooperation zu beseitigen. Ein WHO-Beratungsgremium stellte im April 2005 fest, dass jegliche Xenotransplantationen in Ländern ohne angemessene Kontrollverfahren nicht akzeptierbare infektiöse Risiken für die öffentliche Gesundheit darstellen und gestoppt werden sollten. Wegen des Risikopotentials haben die WHO-Mitgliedsstaaten die World Health Assembly Resolution World WHA57.18 zur Xenotransplantation verabschiedet.¹⁴⁷ Die Resolution veranlasst Mitgliedsstaaten, Xenotransplantation nur zu erlauben, wenn nationale regulatorische Kontrollen und Überwachungsmechanismen, vermittelt durch nationale Gesundheitsbehörden, existieren.

6.1 Spendertiere

Primaten stehen phylogenetisch nahe zum Menschen und sind ihm daher immunologisch, anatomisch und physiologisch ähnlich. Nicht unter Artenschutz stehenden Primaten, wie beispielsweise Paviane, erreichen aber eine für erwachsene Menschen nicht ausreichende Körpergrösse. Ausserdem lassen sich die Primaten nur schwer züchten (lange Tragzeit, wenig Nachkommen) und sind aufgrund des engen Verwandtschaftsgrades zum Menschen mit einem hohen Risiko behaftet, gefährliche Pathogene auf die Menschenpopulation zu übertragen. Wegen allen diesen biologisch bedingten Gründen und wegen ethischen Überlegungen über die Berechtigung der Zucht von Primaten in Isolation, werden die Primaten seit Mitte der neunziger Jahre als Spender vermieden.^{148,149} Durch diesen Verzicht auf Primaten als Organspender gelangte der Fokus auf Schweine, die heute als fast einzige Quelle von Organen für Menschen betrachtet werden. Den Schweinen werden einige Vorteile als Spender zugeschrieben.¹⁵⁰ Die Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Krankheitserregern bei den Schweinen ist kleiner als bei den Affen. Die Schweine sind domestiziert, leben seit hunderten von Jahren nahe zum Menschen, bringen eine grosse Anzahl von Nachkommen hervor und haben ein schnelles Wachstum sowie ein kurzes Generationsintervall. Durch die Zucht der Schweine kann damit ein nahezu unbegrenztes Angebot an Transplantaten beschaffen werden. Die Verwendung von Schweinen als Spender der Transplantate scheint ethisch akzeptabel zu sein, weil sie ohnehin dem menschlichen Konsum dienen. Ausserdem ist die Physiologie und Anatomie der Schweine nicht allzu unterschiedlich im Vergleich zu Menschen. Ferner können die Schweine unter pathogenfreien Bedingungen gezüchtet werden, womit das Risiko der Übertragung von Krankheitserregern verringert wird. Allerdings besitzen die Schweine als potentielle Organspender einen wichtigen Nachteil: Da die Schweine vom Menschen phylogenetisch weit entfernt sind, lösen Schweineorgane heftige Abstoßungsreaktionen im menschlichen Empfänger aus. Man erhofft sich, die immunologische Abwehrreaktion mittels gentechnischer Eingriffe an Schweinen überwinden zu können.¹⁵¹ Nachdem die Technologie des Kerntransfers für Eingriffe an Schweinen angepasst wurde und Schweine im Jahre 2000 zum ersten Mal mit somatischen Zellen und mit in vivo sowie in vitro gereiften Oocyten

¹⁴⁷ WHO (2003). World Health Assembly Resolution WHA57.18, <http://www.who.int/transplantation/wha/en/index.html>.

¹⁴⁸ Allan, J.S. (1996). Xenotransplantation at a crossroads: prevention versus progress. *Nature Medicine*, Vol. 2, S. 18-21.

¹⁴⁹ Nuffield Council on Bioethics (1996). *Animal-to-human transplants: the ethics of xenotransplantation*. Nuffield Council on Bioethics, London 1996.

¹⁵⁰ Niemann, H. und Scherntanner, W. (2003). Strategien zur Züchtung transgener Schweine für Xenotransplantate für den Menschen. In: Helmut Grimm. *Xenotransplantation*. Schattauer, Stuttgart-New York.

¹⁵¹ Platt, J.L. (2003). Genetic modifications of Xenografts. In: D. R. Salomon und S. Wilson. *Xenotransplantation* Springer Verlag, Berlin, Heidelberg.

erfolgreich geklont wurden^{152,153,154}, konnten die Verfahren der gentechnischen Manipulationen durch Kerntransfer verbessert werden. Es werden heute transgene Schweine mit menschlichen Genen bzw. mit einem fehlenden Gen für das Enzym $\alpha(1,3)$ -Galactosyltransferase erzeugt. Infolge des fehlenden Enzyms synthetisieren die Schweine auf der Oberfläche ihrer Zellen keine Zuckereinheiten, die den Abwehrkräften des humanen Empfängers sonst unmittelbar nach der Transplantation verhelfen würden ein Organ als fremd zu erkennen und anzugreifen (siehe Kapitel 6.2.1) Durch diese „Vermenschlichung“ der Schweine kann die Abwehr des Empfängers gegen das tierische Organtransplantat zwar nicht verhindert, aber deutlich verringert und verzögert werden. Gentechnische Strategien will man zudem im Kampf gegen physiologische Inkompatibilitäten zwischen Schwein und Mensch sowie im Kampf gegen infektiöse Risiken einsetzen.¹⁵¹ Bislang sind dies aber nur die Pläne. Es zeigt sich immer mehr, dass es nicht leicht ist, durch gentechnische Strategien die Natur zu überlisten. Gentechnische Eingriffe an Schweinen, die der Überwindung immunologischer Hindernisse dienen, könnten sich negativ auf die Behebung von Infektionsrisiken auswirken. Die „vermenschlichten“ Schweinetransplantate könnten nämlich eine Rolle eines trojanischen Pferdes bei der Übertragung von Schweinekrankheitserreger auf die Menschen haben. Neue Arbeiten zeigen, dass sich Viren, die mittels steriler Zucht der Schweine nicht eliminiert werden können, durch die vermenschlichten Transplantate leichter und unbemerkt in den Empfänger einschleichen könnten (siehe Kapitel 6.2.3)

6.2 Biologische Hindernisse

Damit ein Schweinetransplantat in xenogener Umgebung überleben könnte, müssten die immunologischen Hindernisse, die von der Evolution zwischen Spezies errichtet wurden, überwunden werden. Sodann müssten die physiologischen Hindernisse bekämpft werden. Die Voraussetzung, dass eine Xenotransplantation überhaupt durchgeführt werden kann, ist die Eliminierung des Risikos einer Infektion durch Übertragung tierischer Organe auf den Menschen. Die biologischen Hindernisse wurden am Anfang unterschätzt. Dies wird durch den andauernden Aufschub klinischer Anwendung am Menschen ersichtlich.^{155,156} Die Empfänger der Schweineorgane sind derzeit nicht Menschen, sondern gesunde Affen, die nach der Xenotransplantation sterben. Bis jetzt wurde an Affen, die als Modell dienen, vor allem versucht, die Abwehrmechanismen des Empfängers auf molekularer, immunologischer sowie physiologischer Ebene zu verstehen und Strategien gegen eine Abstossung zu entwickeln.

6.2.1 Abwehrmechanismen des Empfängers gegen das Xenotransplantat

Bei der Übertragung eines Organs zwischen phylogenetisch entfernten Arten (beispielsweise Schwein-Mensch), müssen vier Typen der Abstossung, die eine auf die andere folgen, überwunden werden:^{157,158}

- Hyperakute Abstossung
- Verspätete Abstossung oder akute vaskuläre Abstossung
- Zelluläre Abstossung

¹⁵² Betthausen, J. et al. (2000). Production of cloned pigs from in vitro systems. *Nature Biotechnology*, Vol. 18, S. 1055-1059.

¹⁵³ Onishi, A. et al. (2000). Pig cloning by microinjection of fetal fibroblast nuclei. *Science*, Vol. 289, S. 1188-1190.

¹⁵⁴ Polejaeva, I.A. et al. (2000). Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature*, Vol. 407, S. 86-90.

¹⁵⁵ Waiting for miracle: Time is running out for organ transplants from animals (2002). *New Scientist*, Vol. 12.

¹⁵⁶ Will these pigs ever fly? (2002). *Nature Biotechnology*, Vol. 20, S. 203.

¹⁵⁷ Platt, J.L. (2002). Knocking out xenograft rejection *Nature Biotechnology*, Vol. 20, S. 231-232.

¹⁵⁸ Dooleniya, M.D. und Warrens, A.N. (2003). Xenotransplantation: Where we are today? *J. Royal Soc. Med.*, Vol. 96, S. 111-117.

- Chronische Abstossung.

Bereits die erste Abstossungsreaktion – die hyperakute Abstossung – ist so heftig, dass das transplantierte Organ innerhalb von Minuten abgestossen wird. Die Immunreaktion wird durch die natürlich vorkommenden Antikörper des Empfängers (präformierte Xenoantikörper) vermittelt. Die Antikörper binden meistens an die so genannten Gal-Epitope, die sich an der Oberfläche der Schweinezellen befinden. Die Gal-Epitope enden mit dem Zuckerrest Galactosyl- α -(1,3)-galactosyl, welche vom Enzym α (1,3)-Galactosyltransferase synthetisiert wird. Das Gen, das dieses Enzym produziert, ist in der Tierwelt weit verbreitet, fehlt aber bei Menschen und hohen Primaten. Folglich werden Gal-Epitope von humanen Antikörpern als Antigene erkannt. Die Bindung von Antikörpern an die Gal-Epitope in Blutgefäßen des Schweineorgans führt zur Aktivierung des Komplementsystems im Empfänger – einem komplexen System bestehend aus mehr als 20 Enzymen, deren Rolle ist es, fremde Eindringlinge zu vernichten. Durch Wirkung des Komplements wird das Endothel des Spendeorgans – die zum Blut hin gerichteten Zellen der obersten Arterienwandschichten – zerstört. Es kommt zu Bildung von Ödemen, Gerinnseln sowie zu Blutungen. Die Blutversorgung zum fremden Organ wird dadurch unterbrochen, was zur Abstossung des Organs innerhalb von wenigen Minuten führt.

Falls die hyperakute Abstossung verhindert ist, kommt es nach einigen Tagen oder zuweilen schon nach wenigen Stunden zur verzögerten Abstossung des Organs, die akute vaskuläre Abstossung genannt wird. Sie führt zur Beschädigung und zur Schwellung des Endothels, zu Blutungen, Thrombose und mangelhafter Versorgung des Organs mit Blut. Dieser Abwehrmechanismus, der noch nicht verstanden ist und komplex und vielfältig zu sein scheint, läuft ebenfalls über xenoreaktive Antikörper des Empfängers ab.

Wenn die hyperakute und akute Abstossungsreaktion überwunden sind, ist als nächste Immunbarriere die zelluläre Abstossung zu erwarten, die auch bei den Allotransplantationen vorkommt, jedoch viel schwächer ist. Die Blutgefäße des neuen Organs werden durch T-Zellen geschädigt, die in Zwischenräume eindringen und das transplantierte Organ zerstören.

Wenn alle diese Abstossreaktionen verhindert werden, kann das transplantierte Organ viele Jahre nach der Transplantation durch die sogenannte chronische Abstossung zugrunde gehen. Sie ist die Hauptursache des Misserfolgs von Allotransplantationen. Der Vorgang der chronischen Abstossung verläuft langsam und progressiv und ist in seiner Ätiologie bisher nicht bekannt. Es gibt keine Methoden, um die chronische Abstossung zu verhindern.

Die Strategien der Überwindung der hyperakuten Abstossung zielen auf die Hemmung der Komplementaktivierung. Dies kann beispielsweise durch Entfernung von Antikörpern des Empfängers vor der Transplantation kurzfristig erreicht werden.¹⁵⁹ In einer alternativen Strategie werden die Gene für humane Regulatoren des Komplements (beispielsweise den human decay accelerating factor, CD55; membrane cofactor protein, CD46; oder protectin, CD59) in das Erbgut der Schweine eingeführt. Ziel dieser Strategie ist es, die Komplementattacke im Empfänger durch die Wirkung der Komplementsregulatoren auszuschalten. Experimente an Tieren haben gezeigt, dass die Abstossung des Organs von Stunden bis Wochen auf solche Weise aufgeschoben werden kann.^{160,161,162,163,164}

¹⁵⁹ Brenner, P. et al. (2003). Reduktion xenoaktiver Antikörper durch Immunadsorption. In: Grimm, H., Xenotransplantation. Schattauer, Stuttgart, New York.

¹⁶⁰ Schmoeckel, M. et al. (1998). Orthotopic heart transplantation in a transgenic pig-to-primate modell. Transplantation, Vol. 65, S. 1570-1577.

¹⁶¹ Zaidi, A. et al. (1998). Life supporting pig-to-primate renal xenotransplantation using genetically modified donors. Transplantation, Vol. 65, S. 1584-1590.

¹⁶² Schmoeckel, M. et al. (1996). Prevention of hyperacute rejection by human decay accelerating factor in xenogenic perfused working hearts. Transplantation, Vol. 62, S. 729-734.

Die jüngste erfolgsversprechendste Strategie ist die Entfernung der Gal-Epitope aus den Schweineorganen durch Ausschaltung des Gens für $\alpha(1,3)$ -Galactosyltransferase. Das Rennen verschiedener Forschungsgruppen – in Kooperation mit Biotech-Firmen - für die Stilllegung dieses Gens dauerte lange und endete 2002, als die Forschungsgruppen von Immerge Biotherapeutics und PPL Therapeutics fast gleichzeitig berichteten, ein Allel des Gens durch Knock-out- und Klonierungstechniken erfolgreich ausschalten zu können.^{165,166} In den folgenden zwei Jahren wurden von beiden Gruppen transgene Schweine ohne beide Allele erzeugt^{167,168}, was als ein Sieg über die hyperakute Abstossung gefeiert wurde. Bislang wurden Herzen und Nieren von Gal-Knock-out Schweine auf Affen transplantiert. Es wurde berichtet, dass das Herz transgener Miniaturschweine bis zu 6 Monate in Affen überleben kann, was die früher erreichten Überlebenszeiten weit übersteigt¹⁶⁹. Die Resultate der Transplantationen von Schweinenieren auf Affen sind widersprüchlich. Während Yamada und Mitarbeiter meldeten, dass die Schweinenieren ohne Gal-Epitope bis zu 80 Tage in Affen überleben konnten¹⁷⁰, berichteten Chen und Mitarbeiter über die Abstossung der Organe und den Tod der Affen innerhalb von 8-16 Tagen.¹⁷¹

Trotz der Entfernung der Gal-Epitope aus dem Schweinengenom rufen die Schweineorgane noch immer eine akute vaskuläre Abstossungsreaktion im Empfänger hervor. Als ein Grund dafür wird die Anwesenheit zusätzlicher, nicht Gal-spezifischer Xenoantikörper erklärt.^{172,173} Fachleute sind nun der Meinung, dass zusätzliche Gene bei den Schweinen manipuliert werden müssen, um die Blutgerinnung im Empfänger zu verhindern, die Komplementaktivierung zu hemmen oder die Entzündung humaner Zellen zu vermeiden. Wie sich dies auf die Gesundheit der Schweine auswirken wird, ist ungewiss.

Die T-Zell-vermittelte zelluläre Abstossung kann durch Immunsuppressiva, welche die Aktivierung von T-Zellen verhindern, unterbunden werden.¹⁷⁴ Es wurde noch nicht aufgeklärt, ob die Mechanismen der zellulären Abstossung bei der Xeno- und Allotransplantation gleich oder unterschiedlich sind, und ob für die Xenotransplantation neue Strategien der Behandlung mit Immunsuppressiva entwickelt werden müssen.¹⁷⁵ Die Forschung, die dies klären sollte, war bislang schwer durchführbar, weil das Transplantat jeweils lediglich eine sehr kurze Lebensdauer hatte und weil der Empfänger mit sehr grossen Mengen von Immunsuppressiva behandelt wurde. Oft waren die Dosen von Immunsuppressiva so hoch, dass die Tiere daran zugrunde gingen. Neulich versucht man die Menge

¹⁶³ Byrne, G.W. et al. (1997). Transgenic pigs expressing CD59 and decay accelerating factor produce an intrinsic barrier to complement mediated damage. *Transplantation*, Vol. 63, S. 149-155.

¹⁶⁴ Cozzi, E. et al. (2000). Long-term survival of nonhuman primates receiving life-supporting transgenic porcine kidney xenografts. *Transplantation*, Vol. 70, S. 15-21.

¹⁶⁵ Dai, Y. et al. (2002). Targeted disruption of the $\alpha(1,3)$ Galactosyltransferase gene in cloned pigs. *Nature Biotechnology*, Vol. 20, S. 251-255.

¹⁶⁶ Lai, L. et al. (2002). Production of $\alpha(1,3)$ Galactosyltransferase knock-out pigs by nuclear transfer technology. *Science*, Vol. 295, S. 1089-1092.

¹⁶⁷ Phelps, C. et al. (2003). Production of $\alpha(1,3)$ Galactosyltransferase deficient pigs. *Science*, Vol. 299, S. 411-414.

¹⁶⁸ Kolber-Simonds, D. et al. (2004). Production of alfa-galactosyltransferase null pigs by means of nuclear transfer with fibroblasts bearing loss of heterozygosity mutations. *PNAS*, Vol. 101, S. 7335-7340.

¹⁶⁹ Kuwaki, K. et al. (2005). Heart transplantation in baboons using $\alpha(1,3)$ Galactosyltransferase gene knock-out pigs as donors: initial experience. *Nature Medicine*, Vol. 11, S. 29-31.

¹⁷⁰ Yamada, K. et al. (2005). Marked prolongation of porcine renal xenograft survival in baboons through the use of $\alpha(1,3)$ Galactosyltransferase gene knock-out donors and the cotransplantation of vascularized thymic tissue. *Nature Medicine*, Vol. 11, S. 32-34.

¹⁷¹ Chen, G. et al. (2005). Acute rejection is associated with antibodies to non-Gal antigens in baboons using Gal-knock-out pig kidneys. *Nature Medicine*, Vol. 11, S. 1295-1298.

¹⁷² Platt, J.L. (2002). Knocking out xenograft rejection. *Nature Biotechnology*, Vol. 20, S. 231-232.

¹⁷³ Chen, G. et al. (2005). Acute rejection is associated with antibodies to non-Gal antigens in baboons using Gal-knock-out pig kidneys. *Nature Medicine*, Vol. 11, S. 1295-1298.

¹⁷⁴ Platt, J.L. (2003). Genetic modifications of Xenografts. In: D. R. Salomon und S. Wilson. *Xenotransplantation* Springer Verlag, Berlin/Heidelberg, 2003.

¹⁷⁵ Goddard, M.J. et al. (2000). Xenotransplantation 2000. *J. Clin. Pathol.*, Vol. 53, S. 44-48.

der Immunsuppressiva zu reduzieren und die zelluläre Abstossung durch Strategien der Erzeugung immunologischer Toleranz zu bekämpfen.

Nicht unmittelbar vaskularisiertes Schweinegewebe, wie zum Beispiel Nervenzellen, Pankreasinseln, Knochenmark oder Leberzellen werden durch hyperakute und verspätete Abstossungsreaktion meistens nicht zerstört und können einige Monate im Empfänger überleben. Transplantiert in immunprivilegierte Stellen, wie Thymus, Hoden oder Gehirn können sie verlängert überleben. Es wurde berichtet, dass Nervenzellen, die in einem klinischen Versuch einem Parkinsonpatient übertragen wurden, 8 Monate überlebt haben.¹⁷⁶ Pankreasinseln von Schweinen überleben und funktionieren beim Affen als therapeutisches Mittel gegen die Zuckerkrankheit mehrere Monate lang.^{177,178} Die Abwehrreaktion kann auch durch das Einkapseln von Zellen verhindert werden. Die Kapseln trennen das Gewebe vom Immunsystem des Empfängers und gestatten gleichzeitig den Stoffaustausch.

6.2.2 Physiologische Hindernisse

Die Ähnlichkeiten und Differenzen in der Physiologie von Schwein und Mensch sind bislang nicht genug erforscht. Je mehr und je spezifischer geforscht wird, desto mehr werden feinere Unterschiede gefunden.^{179,180}

Pankreasinseln des Schweins, die bei Diabetikern eingesetzt werden könnten, sind physiologisch betrachtet als Xenotransplantate am besten geeignet. Schweineinsulin unterscheidet sich nur in einer Aminosäure vom Humaninsulin und der Blutzuckerspiegel des Menschen und des Schweins bewegt sich in den gleichen Grenzen. Ausserdem ist die Abstossung von Inselzellen nicht lebensgefährlich und eine Rückkehr zur traditionellen Insulintherapie ist jederzeit möglich.

Die Anatomie und Physiologie des Herzens und der Niere sind bei Schwein und Mensch zwar ähnlich, aber sie unterscheiden sich dennoch in zahlreichen Details. Das Schweineherz weist im Vergleich zum menschlichen Herz viele kleine Unterschiede auf, die durch die Haltung (vierbeinig/zweibeinig) und die Einwirkung der Gravitation entstanden sind. Ausserdem könnten die im Vergleich zum Schwein höheren menschlichen Cholesterinwerte im transplantierten Schweineherz zu Arterienverkalkung führen. Menschen- und Schweinenieren sind ähnlich und auch die Elektrolytkonzentrationen im Blutplasma, welche die Nieren verarbeiten, sind bei Schwein und Mensch fast identisch. Trotzdem wurde nach der Transplantation transgener Schweinenieren auf Cynomolgus-Affen eine dramatische Abnahme von Phosphat im Serum beobachtet.

Während Herz und Niere Kompatibilitäten aufweisen, zeigen sich bei der Physiologie der Menschen- und Schweineleber gravierende Unterschiede. In der Leber werden Abwehrstoffe des Organismus (beispielsweise Albumin oder Komplement) gegen fremde Eindringlinge produziert. Das Schweine- und Menschenalbumin weisen in ihrer Aminosäuresequenz sehr grosse Unterschiede auf. Von rund 2'500 Enzymen, welche die Leber produziert, sind beim Schwein und Mensch nur ungefähr 70% kompatibel. Ferner hat die Leber eine komplexe Aufgabe im Stoffwechsel und benötigt daher eine fein abgestimmte Steuerung durch hormonelle und metabolische Signale. Diese Steuerung wird in einer durch die Transplantation bedingten fremden Umgebung, wo keine Homologie zwischen den relevanten Hormonen und Enzymen zwischen Spender und Empfänger besteht und wo demzufolge

¹⁷⁶ Deacon, T. et al. (1997). Histological evidence of fetal pig neuronal cell survival after transplantation into patient with Parkinson's disease. *Nature Medicine*, Vol. 3, S. 350-353.

¹⁷⁷ Hering, B.J. (2006). Prolonged diabetes reversal after intracorporal xenotransplantation of wild-type porcine islets in immunosuppressed nonhuman primates. *Nature Medicine*, Vol. 12, S. 301-303.

¹⁷⁸ Cardona, K. (2006). Long term survival of neonatal porcine islets in nonhuman primates by targeting costimulation pathways. *Nature Medicine*, Vol. 12, S. 304-306.

¹⁷⁹ Hammer, C. (1998). Physiological obstacles after xenotransplantation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol. 862, S. 19-27.

¹⁸⁰ Hammer, C. (2003). Physiologische Kompatibilität von Mensch und Schwein. In: Grimm, H., *Xenotransplantation*. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York.

keine Interaktion möglich ist, kaum funktionieren. Deshalb ist es sehr unwahrscheinlich, dass Schweinelebern irgendwann auf den Menschen transplantiert werden können.

Wenn auch einige Organe, Gewebe und Zellen bei Schweinen und bei Menschen grosse Ähnlichkeiten aufweisen, bleibt noch immer die zelluläre Kommunikation im fremden Organismus eine offene Frage. Die Zellen eines multizellulären Organismus kommunizieren durch verschiedene Botenmoleküle miteinander. Damit dies möglich wird, müssen die Botenmoleküle mit den Rezeptoren der Zielzelle reagieren können. Ob die xenogenen Zellen und die ganzen xenogenen Organe, die sich in der fremden Umgebung des Empfängers befinden, die Botschaften aufnehmen und weitergeben können, weiss man nicht. Um alle physiologische Unterschiede zu überwinden, sollten 180 Millionen Jahre der Evolution, die zwischen Mensch und Schwein liegen, überlistet werden.

6.2.3 Risiko der Übertragung von Krankheitserregern

Das Szenario, nach welchem sich der Mensch bei einer Xenotransplantation mit Krankheitserregern der Schweine infizieren und folglich eventuell eine Epidemie unter Menschen auslösen kann, wurde lange nicht ernst genommen. Erst Ende der neunziger Jahre wurde klar, dass man dieses Risiko nicht unterschätzen soll. Unter 300 bekannten tierischen Krankheitserregern, die den Menschen infizieren können, stammen 42 vom Schwein.¹⁸¹ Besonders gefährlich sind latente Viren, die in ihrem natürlichen Wirt keine Symptome hervorrufen und deshalb unbekannt bleiben, aber als worst case in der menschlichen Bevölkerung eine Epidemie auslösen könnten.

Schweine können zwar steril und pathogenfrei gezüchtet werden. Trotzdem ist die Infektion von Schweinen mit Erregern, wie porcinen Parvo-, Herpes- und Circoviren¹⁸² nur mit grossem Aufwand zu unterbinden. Experimente an Affen als Empfänger von Schweinetransplantaten haben kürzlich gezeigt, dass das porcine Cytomegalovirus, das man durch eine frühe Isolation der Schweinebabies von der Mutter zu eliminieren glaubte, trotzdem ein potentiell übertragbares Pathogen sein kann.^{183,184} Durch sterile Zucht können nur exogene Viren, nicht aber endogene Retroviren eliminiert werden. Endogene Retroviren existieren nämlich in Tieren als genetische Elemente, die vertikal transmittiert werden. Sie bleiben normalerweise latent, aber unter bestimmten, bisher nicht aufgeklärten Bedingungen zu denen auch chirurgische Eingriffe gehören könnten, werden sie exprimiert. Über die Existenz von porcinen endogenen Retroviren (PERV) wurde zum ersten Mal in den siebziger Jahren berichtet. Dies weckte wenig Interesse, weil keine durch PERV verursachte Krankheit bekannt wurde. Seit den neunziger Jahren weiss man, dass endogene Retroviren von porcinen Zelllinien produziert werden können und humane Zelllinien infizieren können.^{185,186,187} Bei einer Retrovirusinfektion integriert sich das Retrovirus in die Wirtszell-DNA und kann sofort oder nach langer Latenzzeit virulent werden. In der Regel werden xenotische Infektionen vom Komplementsystem sehr effektiv abgewehrt. In vitro Experimente haben gezeigt, dass humanes Serum die Infektion humaner Zellen mit PERV verhindern kann.¹⁸⁸ Dies gilt aber nicht für den Fall eines Empfängers des Xenotransplantats, bei dem das

¹⁸¹ Weiss, R.A. (2003). Cross-Species Infections. In: Salomon, D.R. und Wilson, C., Xenotransplantation. Springer Verlag, Berlin/Heidelberg.

¹⁸² Ehlers, B. et al. (1999). Detection of two novel porcine herpesviruses with high similarity to gammaherpesviruses. J. Gen. Virol., Vol. 80, S. 971-978.

¹⁸³ Mueller, N.J. et al. (2002). Activation of cytomegalovirus in pig-to primate organ xenotransplantation J. Virol., Vol. 76, S. 4734-4740.

¹⁸⁴ Gollackner, B. et al. (2003). Porcine cytomegalovirus and coagulopathy in pig-to-primate xenotransplantation. Transplantation, Vol. 75, S. 1841.

¹⁸⁵ Patience, C. et al. (1997). Infection of human cells by an endogenous retrovirus of pig. Nature Medicine, Vol. 3, S. 282-286.

¹⁸⁶ Martin, U. (1998). Expression of pig endogenous retrovirus by primary porcine endothelial cells and infection of human cells. Lancet, Vol. 352, S. 692-694.

¹⁸⁷ Niebert, M. et al. (2002). Characterisation of chromosomally assigned replication-competent gamma porcine endogenous retroviruses derived from a large white pig and expression in human cells. J. Virol., Vol. 76, S. 2714-2720.

¹⁸⁸ Fujita, F. et al. (2003). Inactivation of porcine endogenous retrovirus as a function of complement activated through the classical pathway. Hepatol. Res., Vol. 26, S. 106.

Komplementsystem wegen Abstossungsreaktionen abgeschwächt oder völlig ausgeschaltet werden muss. Ein zusätzlicher Faktor, der das Risiko der Virenübertragung erhöhen kann, liegt in den gentechnisch veränderten Schweinen. Die gentechnischen Eingriffe an Schweinen haben zwar ermöglicht, dass das Schweinegewebe dem menschlichen Organismus weniger fremd erscheint, aber sie erhöhen gleichzeitig die Möglichkeit der Virusübertragung. Menschliche Komplementproteine, die in das Schweinengenom eingeführt wurden, um Abstossung des Xenotransplantats zu hemmen, können als Rezeptoren für Viren dienen. Die Viren könnten sich demnach im Organismus transgener Schweine adaptieren und auf einen Sprung auf Menschen vorbereiten.¹⁸⁹ Ferner wurde festgestellt, dass nicht nur Schweinezellen, sondern auch aus Zellen freigesetzte Viren Gal-Epitope haben und deshalb von menschlichen Xenoantikörpern erkannt werden können.¹⁹⁰ Die Abwesenheit der Gal-Epitope in knock-out Schweinen hat zur Folge, dass sich der Organismus schwerer gegen Viren wehren kann.

Allerdings ist bis heute noch keine Infektion bei humanen Patienten, die Kontakt mit lebendem porcinem Gewebe hatten, gefunden worden.^{191,192,193} Nur wenige der untersuchten Patienten waren aber mit Immunsuppressiva behandelt und keines der Xenotransplantate stammte von transgenen oder knock-out Schweinen. Infektionen mit PERV wurden jedoch bei NOD/SCID Mäusen nach der Transplantation von porcinen Inselzellen festgestellt.¹⁹⁴

Es wurde berichtet, dass nur zwei von drei identifizierten PERV Klassen menschliche Zellen in vitro infizieren können: PERV-A und PERV-B. Viren der dritten Klasse, PERV-C, können durch Rekombination mit PERV-A zu sehr infektiösen Viren PERV A/C mutieren.¹⁹⁵ In den Chromosomen der Schweine liegen etwa 50 Kopien von PERV vor, von denen jedoch nur wenige das vollständige, potentiell infektiöse Genom des Virus enthalten. Es ist wenig wahrscheinlich, dass sämtliche Kopien durch selektive Zucht oder knock-out Technologie entfernt werden können. Es ist höchstens möglich, Schweine zu züchten, die keine replikationsfähigen infektiösen Viren enthalten.¹⁹⁶

Bislang wurden zwei humane Proteine, die als Rezeptoren für PERV-A dienen, identifiziert und der locus der entsprechenden Gene wurde bestimmt. Da Paviane auch ein homologes Rezeptorprotein haben, könnten sie als Modelltiere für das Studium der PERV-Übertragung in vivo verwendet werden. Vorher muss geklärt werden, ob die Proteinrezeptoren und damit das Risiko der Infektion bei Pavianen und Menschen gleich sind. Ferner ist vorgesehen, transgene Mäuse mit Rezeptoren für PERV-A zu erzeugen, um den Einfluss von Immunsuppressiva auf die Infektionsanfälligkeit zu erforschen und Folgen der Infektion zu studieren.¹⁹⁷

¹⁸⁹ Weiss, R.A. (2004). Circe, Cassandra and the Trojan Pigs: Xenotransplantation. Proceedings of the American Philosophical Society, Vol. 148, S. 281-295.

¹⁹⁰ McKane, B.V. et al. (2003). Xenoreactive anti-galalpha(1,3)gal antibodies prevent porcine endogenous infection of human in vivo. Hum. Immunol., Vol. 64, S. 708.

¹⁹¹ Paradis, K. et al. (1999). Search for cross-species transmission of porcine endogenous retrovirus in patients treated with living pig tissue. The XEN 111 Study Group. Science, Vol. 285, S. 1236-1241.

¹⁹² Dinsmore, J.H. et al. (2000). No evidence for infection of humane cells with porcine endogenous retrovirus (PERV) after exposure to porcine fetal neuronal cells. Transplantation, Vol. 70, S. 1382-1389.

¹⁹³ Cunningham, D.A. et al. (2001). Analysis of patients treated with living pig tissue for evidence for infection by porcine endogenous retroviruses. Trends Cardiovasc. Med., Vol. 11, S. 190-196.

¹⁹⁴ Van der Laan, L.J.V. et al. (2000). Infection by porcine endogenous retrovirus after islet xenotransplantation in SCID mice. Nature, Vol. 407, S. 90-94.

¹⁹⁵ Bartosch, B. et al. (2004). Evidence and consequence of porcine endogenous retrovirus recombination. J. Virol., Vol. 78, S. 13880-13890.

¹⁹⁶ Scobie, L. et al. (2004). Absence of replication-competent human-tropic porcine endogenous retroviruses in the germ line DNA of inbred miniature swine. J. Virol., Vol. 78, S. 2502-2509.

¹⁹⁷ Ericsson, T.A. et al. (2003). Identification of receptors for pig endogenous retrovirus. PNAS, Vol. 100, S. 6759-6764.

6.3 Kommerzielle Aspekte

Der Erfolg einer Investition in die Forschung ist unter anderem dadurch bedingt, dass die Forschung den Gesetzen des Marktes folgt. So auch auf dem Gebiet der Xenotransplantation. Durch die Entwicklung der Immunosuppressiva in den siebziger Jahren sowie der Gentechnik und den Klonierungstechniken in den neunziger Jahren haben sich die Aussichten für den Fortschritt auf dem Gebiet der Xenotransplantation deutlich verbessert. In den neunziger Jahren träumten Investoren von Tierfarmen für die Bereitstellung von Organen, Zellen sowie Geweben und glaubten, dass sich das in die Xenotransplantation investierte Forschungskapital beträchtlich auszahlen könnte. Mit diesem Ziel wurden in den neunziger Jahren einige Unternehmen gegründet, welche Forscher um sich sammelten (Imutran, BioTransplant, Nextran, Alexion, PPL Therapeutics Diacrine etc). Die Industrie – insbesondere Pharmakonzerne – erkannten zudem, dass in der Xenotransplantation kommerzielle Anreize für Immunosuppressiva sowie für medizinische und chirurgische Einrichtungen lagen. Bald wurden Programme für die Herstellung von Xenotransplantaten oder für die Therapie der Organempfänger entwickelt (Tabelle 4).

Tabelle 4. Beispiel einiger Unternehmen und ihrer Xenotransplantationsprogramme im Jahre 1999 (aus: Persidis 1999¹⁹⁸)

Unternehmen	Programm
Nextran (Princeton, NJ)	Anti-CD45 monoclonal antibodies for the prevention of organ rejection; anti-CD3 humanized monoclonal antibody for the treatment of acute organ rejection
Alexion Pharmaceuticals (New Haven, CT)	Xenograft tissues
Chromos Molecular Systems (Vancouver, Canada)	Mammalian artificial chromosomes for xenotransplantation
United States Surgical Corp.(Norwalk, CT)	Xenograft tissues
InCell (Fremont, CA)	Electrical pulse delivery (EPD) gene transfer method
SangStat Medical Corp. (Menlo Park, CA)	Immunoglobulin infusion in xenotransplantation
Novartis Pharma AG (Basel, Switzerland)	Protective monoclonal antibodies
Imutran (Cambridge, UK)	Pig liver xenotransplantation
BioTransplant (Charlestown, MA)	Mixed bone marrow chimerism
Diacrin (Charlestown, MA)	Xenotransplantation for intractable epilepsy, Huntington's disease, Parkinson's disease
Genzyme (Cambridge, MA)	Xenotransplantation for Huntington's disease, Parkinson's disease
CytoTherapeutics (Providence, RI)	Chronic pain relief by encapsulated xenotissues
Avant (Needham, MA)	Complement inhibition in xenotransplantation

Die Industrie spielte eine grosse Rolle bei der Entwicklung der Xenotransplantation. Einerseits unterstützte sie die Grundlagenforschung und klinische Xenotransplantationsexperimente finanziell, andererseits leistete sie technische Hilfe. Sie setzte Technologien wie die Klonierung oder die Gentechnik ein, mit dem Ziel, die Abstossung des Empfängers zu hemmen, sie leitete Verfahren der Schweinezucht in pathogenfreier Umgebung ein oder entwickelte Methoden zum Nachweis bekannter oder potentieller Krankheitserreger.

Ende der neunziger Jahre zeigte sich, dass die praktische Anwendung der Xenotransplantation noch weit in der Zukunft liegt. Das potentielle Risiko infektiöser Krankheiten, die durch Abstossung verursachten Hürden sowie die enormen Kosten der gentechnischen Manipulationen, der Schweinezucht und der mikrobiologischen Tests haben sodann beigetragen, dass die finanzielle und

¹⁹⁸ Persidis, A. (1999). Xenotransplantation. Nature Biotechnology, Vol. 17, S. 205-206.

technische Unterstützung durch Firmen teilweise zurückgezogen wurde. Der Hauptgrund des abnehmenden Interesses lag in der zu langsamen Forschungsentwicklung und in der ungewissen Zukunft der eingelegten Mittel. Heute ist im Vergleich mit den neunziger Jahren das Interesse für die Xenotransplantation bedeutend kleiner geworden. Die Investoren wenden sich neuen, mehr attraktiven Forschungsansätzen zu, so wie die Entwicklung künstlicher Organe für Implantationen oder wie die Stammzellenforschung. Unter jenen, die im Xenotransplantationsgeschäft geblieben sind, herrscht heute ein Wettkampf um die Herstellung des besten Spenderschweins. Ein Beispiel dafür ist das knock-out Schwein mit dem ausgeschalteten Gen für die Gal-Epitope, das sowohl von Immerge Biotherapeutics wie auch von PPL Therapeutics erzeugt wurde. Jedes der Unternehmen hat in seine Schweinelinie investiert und erlaubt anderen keinen Zugriff auf ihre Technologien. Eine Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Institutionen ist durch Eigentums- und Urheberinteresse gehemmt, obwohl ein Fortschritt bei der Erzeugung des optimalen Spenderschweins durch den Austausch von Erfahrungen ohne Zweifel besser zu erreichen wäre.^{199,200}

¹⁹⁹ XX International Congress of The Transplantation Society, September 2004, Wien.

²⁰⁰ Platt, J. et al. (2002). Recommendation of the National Heart, Lung and Blood Institute Heart and Lung Xenotransplantation Working Group. *Circulation*, Vol. 106, S. 1043-1047.

7. Klonen

Klonexperimente lösen nach wie vor grosse Debatten über ethische Aspekte dieses Verfahrens in wissenschaftlichen, theologischen und politischen Kreisen aus. Eines ist klar: Der Mensch spielt mit der Natur, jedoch sind seine Fähigkeiten jenen der Natur weit unterworfen.

Die Geschichte des Klonens begann bereits im Jahre 1902, als der Freiburger Zoologe Hans Spemann einen zweizelligen Salamanderembryo mit Hilfe eines Haares, das er seinem kleinen Sohn ausgerissen hatte, geteilt hat. Beide Zellen entwickelten sich zu vollständigen, genetisch identischen Tieren, zu Klonen. Im Laufe der Zeit optimierte Spemann seine Technik und führte im Jahre 1928 die erste Zellkerntransplantation durch. Er nahm eine befruchtete Eizelle des Salamanders und schnürte – wieder mit Hilfe eines Haares – einen Teil der Eizelle ab. Nachdem sich der verbleibende Teil der Zelle, der den Kern enthielt, einige Male geteilt hatte, löste er die Haarschlinge, wobei der benachbarte Zellkern in das kernfreie Zellmilieu gleitete. Dann trennte er beide Teile mittels einer Schlinge wieder ab. Aus dem Teil, in den der Zellkern übertragen wurde, wuchs ein Salamander heran.²⁰¹

Die Klonexperimente wurden in den fünfziger Jahren fortgesetzt. So gelang es R.W. Briggs und T.J. King im Jahre 1952 Frösche durch einen Kerntransfer zu klonen. Sie setzten einen Kern, den sie aus einer frühen embryonalen Zelle mittels einer Glaspipette gesaugt hatten, in eine zuvor entkernte befruchtete Eizelle ein. Bei 104 Experimenten sind 35 Embryonen und 27 Kaulquappen entstanden. Wegen gravierender Schädigungen entwickelte sich jedoch kein Klon zum lebensfähigen Frosch.²⁰² Im Jahre 1962 klonete J. Gurdon Kaulquappen aus Darmwandzellen erwachsener Krallenfrösche.²⁰³

Mitte der 70-er Jahre versuchte man zum ersten Mal Säugetiere zu klonen, jedoch lange ohne Erfolg. Erst im Jahre 1984 ist das Klonen von Säugern in einem Experiment des Dänen Willadsen nachweislich geglückt. In diesem Experiment, das zwei geklonte Schafe zur Welt brachte, wurden die Blastomeren des Schafembryos mit zuvor entkernten, unbefruchteten Eizellen verschmolzen.²⁰⁴ Es folgten weitere Kerntransferexperimente mit frühen embryonalen Kernspenderzellen, die bei Rind, Schwein, Kaninchen und Maus mit der Geburt lebender Tiere resultierten.²⁰⁵

7.1 Stand des Klonens von Tieren

Den eigentlichen Durchbruch beim Klonen von Säugetieren machte aber Ian Wilmut aus dem Roslin Institut in Schottland. Er zeigte, dass nicht nur aus dem frühen Embryonalstadium isolierte Blastomeren als Spenderzellen für den Kerntransfer geeignet sind, sondern dass auch kultivierte Zellen embryonalen, fötalen oder adulten Ursprungs für diesen Zweck verwendet werden können (Abbildung 5). Die Tatsache, dass auch ausdifferenzierte Körperzellen (somatische Zellen) beim Klonen durch Kerntransfer erfolgreich eingesetzt werden können, bedeutete, dass die DNA, die in adulten differenzierten Zellen eine spezifische Funktion ausübt, reprogrammiert werden kann, um einen neuen Organismus zu kreieren. Wilmut und seinem Team gelang es im Jahre 1997 aus kultivierten Euterzellen eines erwachsenen Schafes das geklonte Schaf Dolly herzustellen.²⁰⁶ Die kultivierten Euterzellen eines 6-jährigen Schafes wurden mit entkernten, unbefruchteten Eizellen eines

²⁰¹ Spemann, H. (1936). Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. Deutsche Ausgabe der Silliman Lectures gehalten an der Yale University im Spätjahr 1933, Springer Verlag, Berlin.

²⁰² Briggs, R.W. und King, T.J. (1952). Transplantation of living nuclei from blastula cells into enucleated frogs' eggs. PNAS, Vol. 38, S. 455-63.

²⁰³ J. B. Gurdon, J.B. (1962). J. Embryol. Exp. Morphol., Vol. 8, S. 622; Gurdon, J.B. und Uehlinger, V. (1966). Fertile intestine nuclei. Nature, Vol. 210, S. 1240.

²⁰⁴ Willadsen, S.M. (1986). Nuclear transplantation in sheep embryos. Nature, Vol. 320, S. 63-65.

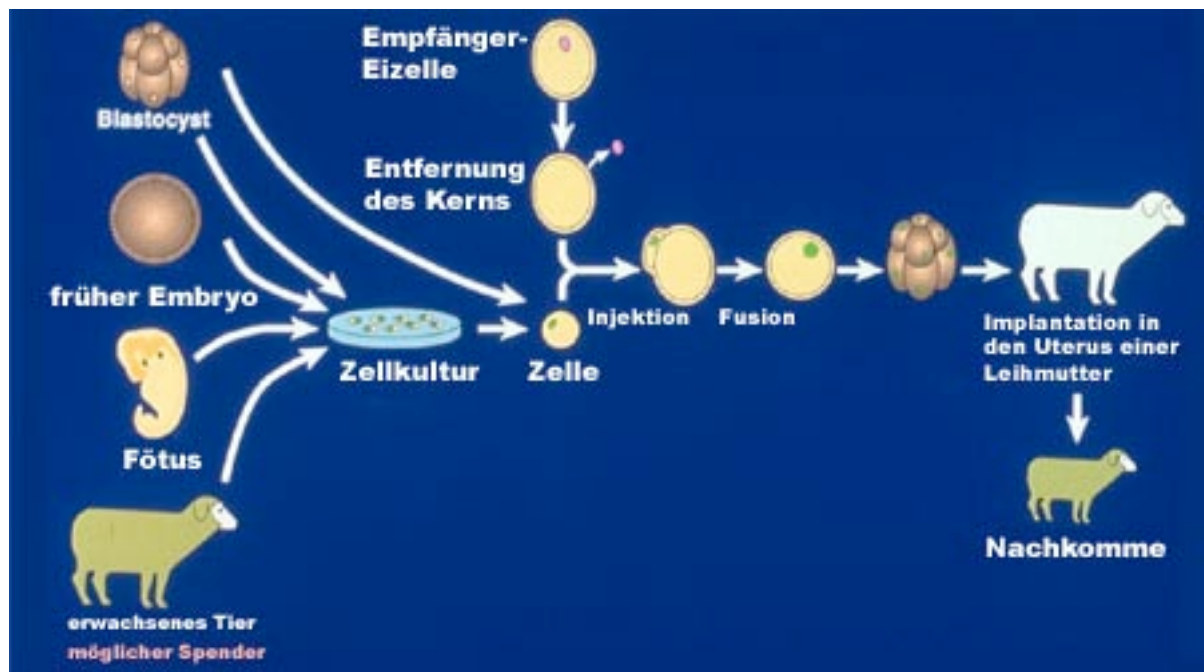
²⁰⁵ Gurdon, J.B. und Byrne, J.A. (2003). The first half century of nuclear transplantation. PNAS, Vol. 100, S. 8048-8052.

²⁰⁶ Wilmut, I. et al. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature, Vol. 385, S. 810-813.

anderen Schafes verschmolzen, wobei die Verschmelzung der Zellen und die Aktivierung der resultierenden Eizelle durch Elektropulse durchgeführt wurden. Nachdem der Embryo das Morula Stadium erreicht hatte, wurde er in ein drittes Schaf als Leihmutter implantiert. Nur ein Experiment von 277 Versuchen des Kerntransfers war erfolgreich und führte zur Geburt von Dolly. Das geklonte Schaf Dolly, lebte zwar 6.5 Jahre und wurde im Laufe seines Lebens mehrfach (auf natürlichem Weg) Mutter, aber es litt an Übergewicht und zeigte frühe Alterserscheinungen wie etwa Arthrose. Am 14. Februar 2003 musste Dolly in Folge eines Lungenkrebses eingeschläfert werden.

Dolly wurde als eine Ikone sowohl der Versprechungen als auch Bedrohungen der Biotechnologie gefeiert. Der Konzern Zanussi benutzte beispielsweise ihr Bild in Werbeplakaten für Waschmaschinen mit dem Slogan „Misapplicance of science“ und der amerikanischer Komponist Steve Reich thematisierte den Fall Dolly in seiner Oper Three Tales. Im Royal Museum of Scotland in Edinburgh ist heute der ausgestopfte Körper von Dolly und im London Science Museum ist ein Pullover aus ihrer Wolle ausgestellt.

Abbildung 5. Klonen durch Kerntransfer



Mittlerweile hat sich die Technik des Kerntransfers unter der Verwendung differenzierter somatischer Zellen etabliert und wurde bei den Säugetieren Maus, Rind, Ziege, Schwein, Pferd, Rote, Kaninchen oder Hund erfolgreich durchgeführt. Auch Amphibienarten, wie beispielsweise Fische wurden durch Kerntransfer geklont, jedoch bisher konnte kein adulter Klon aus adulten somatischen Fischzellen produziert werden. Kürzlich wurde das erste Insekt – eine Fliege – durch Kerntransfer geklont (Tabelle 5).

Allgemein umfasst das Verfahren die Rekombination einer unbefruchteten entkernten Eizelle mit dem Kern einer diploiden Zelle embryonalen, fötalen oder adulten Ursprungs. Die rekonstruierte Eizelle muss die Fähigkeit haben, die Embryogenese zu durchlaufen und sich zu einem adulten Organismus zu entwickeln. Das Verfahren besteht aus mehreren Schritten, die sich abhängig vom gesetzten Ziel unterscheiden, wobei die Besonderheiten der Reproduktionsbiologie der jeweils betroffenen Art und die Verfügbarkeit geeigneter Zellen eine grosse Rolle spielen.

Tabelle 5. Beispiele geklonter Tiere (für weitere Angaben über geklonte Nutztiere bis ins Jahr 2000 siehe Ammann und Vogel 2000²⁰⁷)

Tierart	Institut/Unternehmen	Quelle des Kerns	Quelle	Bemerkung
Rind	Institute for Animal Developmental Biotechnology, Kinki University, Nakamachi, Nara, Japan.	Kultivierte Kumulus-Zellen aus Eierstock und Epithel-Zellen aus Eileiter einer erwachsenen Kuh	208	
Ziege	Genzyme Transgenic Corporation & Tufts University & Louisiana State University, USA	Kultivierte Fibroblast-Zellen eines 40 Tage alten Fötus	209	Kernspender war transgene Ziege
Schwein	PPL Therapeutics Blacksburg, Virginia, USA, Edinburgh, UK Roslin Institute, Edinburgh, UK	Kultivierte Granulosa-Zellen erwachsener Schweine	210	
		Kultivierte Fibroblast-Zellen eines 2-tägigen Fötus	211	
Maultier	University of Idaho, Moscow, USA & Utah State University, Logan, USA	Kultivierte Fibroblast-Zellen eines 45 Tage alten Fötus	212	
Pferd	Istituto Sperimentale Italiano Lazzaro Spallanzani, Cremona, Italy	Kultivierte Fibroblast-Zellen eines erwachsenen Pferdes	213	Einer von den Kernspendern war gleichzeitig die Leihmutter
Katze (Felis domesticus)	College of Veterinary Medicine, Texas A&M University, Texas, USA	Kultivierte Kumulus-Zellen einer erwachsenen Katze	214	
Hund	Seoul National University, South Korea	Kultivierte Fibroblast-Zellen eines erwachsenen afghanischen Windhundes	215	
Rhesusaffe	Oregon Regional Primate Research Center, USA	Embryonale diploide Blastomeren	216	
Ratte	Institut National de la Recherche Agronomique, Jouy-en-Josas, Frankreich & Institute of Zoology, CAS, Beijing, China & genOway, Lyon, Frankreich	Kultivierte Fibroblast-Zellen eines Fötus	217	
Maus	John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, Honolulu, USA	Kumulus Zellen einer erwachsenen Maus	218	
Kaninchen	Institut National de la Recherche Agronomique, Jouy-en-Josas, France	Kumulus-Zellen eines erwachsenen Kaninchens	219	Kernspender war transgenes (EFGP) Kaninchen
Medaka Fisch (Oryzias latipes)	Bioscience Center, Nagoya University, Japan	Blastoderm-Zellen eines Embryos im mittleren Blastula Stadium	220	Kernspender war transgener (GFP) Medaka Fisch

²⁰⁷ Ammann, D. und Vogel, B. (2000). Transgene Nutztiere. Zürcher Tierschutz, Hrsg.

²⁰⁸ Kato, Y. et al. (1998). Eight calves cloned from somatic cells of a single adult. *Science*, Vol. 282, S. 2095-2098.

²⁰⁹ Baguisi, A. et al. (1999). Production of goats by somatic cell nuclear transfer. *Nature Biotechnology*, Vol. 17, S. 456-461.

²¹⁰ Polejaeva, I.A. et al. (2000). Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature*, Vol. 407, S. 86-90.

²¹¹ De Sousa, P.A. et al. (2002). Somatic cell nuclear transfer in the pig: control of pronuclear formation and integration with improved methods for activation and maintenance of pregnancy. *Biol. Reprod.*, Vol. 66, S. 642-650.

²¹² Woods, G.L. et al. (2003). A mule cloned from fetal cells by nuclear transfer. *Science*, Vol. 301, S. 1063.

²¹³ Galli, C. et al. (2003). A cloned horse born to its dam twin. *Nature*, Vol. 424, S. 635.

²¹⁴ Shin, T. et al. (2002). A cat cloned by nuclear transplantation. *Nature*, Vol. 415, S. 859-860.

²¹⁵ Chun Lee, B. et al. (2005). Dogs cloned from adult somatic cells. *Nature*, Vol. 436, S. 641.

²¹⁶ Meng, L. et al. (1997). Rhesus monkeys produced by nuclear transfer. *Biol. Reprod.*, Vol. 57, S. 454-459.

²¹⁷ Zhou, Q. et al. (2003). Generation of fertile cloned rats by regulating oocyte activation. *Science*, Vol. 302, S. 1179.

²¹⁸ Wakayama, T. et al. (1998). Full-term development of mice from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei. *Nature*, Vol. 394, S. 369-374.

²¹⁹ Chesné, P. et al. (2002). Cloned rabbits produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature Biotechnology*, Vol. 20, S. 366-369.

²²⁰ Wakamatsu, Y. et al. (2001). Fertile and diploid nuclear transplants derived from embryonic cells of a small laboratory fish, medaka (*Oryzias latipes*). *PNAS*, Vol. 98, S. 1071-1076.

Zebrafisch	University of California Los Angeles, USA & Seoul National University, Seoul, South Korea	Kultivierte Fibroblast-Zellen eines Embryos im Somitenstadium	221	Kernspender war transgener (GFP) Zebra Fisch
Karpfen (Cyprinus carpio)	Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan, China	Blastoderm Zellen eines Embryos im Blastula Stadium	222	Eizelle stammt vom Goldfisch
Fliege (drosophila melanogaster)	Dalhousie University, Halifax, Canada	Embryonalzellen (Preblastoderm Stadium)	223	

Ein Blick auf die Menagerie geklonter Tiere in Tabelle 5 ergibt den Eindruck, dass das Klonen bereits eine Routine ist. Es ist aber nicht so. Das Klonen ist immer noch mit zahlreichen Schwierigkeiten verbunden. Eines der grössten Probleme ist die geringe Effizienz des Klonens. Sie beträgt bis zu maximal 5% und meistens ist sie 0.1-3%.^{224,225} Die Resultate von Kerntransferexperimenten mit adulten differenzierten Zellen sind sehr pessimistisch: weniger als 1% gesunder Nachkommen kommen zur Welt.²²⁶

7.2 Effizienz des Klonens

Die Effizienz des Klonens wurde in Jahre 2001 bei Rindern untersucht. Bei Rindern sind unterstützende Technologien (in vitro Produktion von Embryos, Transplantationen von Embryos), die für die Nutztierzucht in der Landwirtschaft entwickelt worden sind, verfügbar. Dies trägt zu einer besseren Effizienz des Klonens im Vergleich mit anderen Tieren als Nutztieren bei.

Die Effizienz des Klonens ist bei Kühen dokumentiert. So wurden beispielsweise insgesamt 496 Blastozysten (Embryonen in einem frühen Stadium) in 247 Kühen implantiert. Es resultierten 110 (45%) Schwangerschaften, wobei 80 (73% im Vergleich mit 7-24% bei der klassischen in vitro Befruchtung) Schwangerschaften mit einer Fehlgeburt beendet haben. Von 30 geborenen Kälbern sind 6 Kälber kurz nach der Geburt gestorben. Die restlichen 24 Kälber (80% der geborenen Kälber), die nach der Geburt 45±2kg schwer waren (das durchschnittliche Gewicht eines normal geborenen Kalbes ist 43 kg) waren kräftig, blieben am Leben und waren während weiteren 1-4 Jahren gesund. Während dieser Zeit wurden keine Anomalien bei den Tieren festgestellt.²²⁷ Werden die Anzahl Klonversuche mit den tatsächlich lebenden, geklonten Tiere verglichen, so war die Erfolgsquote 4.8%, was als ein sehr gutes Resultat interpretiert wurde. Denn, in den meisten Fällen liegt die Erfolgsquote deutlich tiefer. Tabelle 6 illustriert die Effizienz des Klonens in Experimenten mit somatischen Zellen bei Schweinen, Schafen, Ziegen, Katze und Kaninchen.

Die Ursachen der niedrigen Raten des Klonens sind technischer und biologischer Natur. An der Optimierung von technischen Details der einzelnen Phasen des Verfahrens (wie beispielsweise Entkernung der Eizelle, Übertragung des Spenderkernes, oder Synchronisation der Zellzyklen von Spender- und Empfängerzelle) wird viel gearbeitet. Allerdings bisher ohne grossen Erfolg. Parallel wird versucht, die Probleme biologischer Natur zu beseitigen. Die biologischen Hindernisse sind aber noch schwerer überwindbar.

²²¹ Lee, K.Y. et al. (2002). Cloned zebrafish by nuclear transfer from long-term-cultured cells. *Nature Biotechnology*, Vol. 20, S. 795-799.

²²² Sun, Y.H. et al. (2005). Cytoplasmic impact on cross-genus cloned fish derived from transgenic common carp (*Cyprinus carpio*) nuclei and goldfish (*Carassius auratus*) enucleated eggs. *Biology of Reproduction*, Vol. 72, S. 510-515.

²²³ Haigh, A.J. et al. (2005). The generation of cloned *drosophila melanogaster*. *Genetics*, Vol. 169, S. 1165-1167.

²²⁴ Ng, R.K. und Gurdon, J.B. (2005). Epigenetic memory of active gene transcription is inherited through somatic cell nuclear transfer. *PNAS*, Vol. 102, S. 1957-1962.

²²⁵ Solter, D. (2000). Mammalian cloning: Advances and limitations, *Nature Reviews Genetics*, Vol. 1, S. 199-207.

²²⁶ Fujita, N. und Wade, P.A. (2004). Nuclear Transfer: Epigenetic pays a visit. *Nature Cell Biology*, Vol. 6, S. 920.

²²⁷ NZZ (2001). Genetische Probleme von geklonten Tieren. *NZZ*, 28.11.2001.

Tabelle 6. Effizienz des Klonens (Kerntransfer unter der Verwendung somatischer Zellen)²²⁸

Alter des Spenders	Quelle des Kerns	Embryos ^A	Schwangere ^B (Empfänger ^C)	Verlorene Schwangerschaften ^D	Lebend geborene Nachkommen ^E	Überlebende Nachkommen ^F	KE ^G	Lit.
Schwein								
Adult	Fibroblast-Zelle		2 (5)	1	2 (0.9%)	2	0.9%	229
	Granulosa-Zelle		2 (10)	1	5 (0.8%)	5	0.1%	230
Neu geboren	Fibroblast-Zelle	9.5%	1 (5)	0	4 (0.9%)	2	?	231
Fötus	Fibroblast-Zelle				1 (0.9%)	1	0.2%	232
			3 (9)	2	1	1	0.1%	233
			5 (10)	3	2 (0.3%)	1	0.2%	234
	Somatische Zelle				4 (0.7%)	4	0.5%	235
Schaf								
Adult	Brustdrüse-Zelle	10.5%	1 (13)	0	1 (3.4%)	1	0.4%	236
	Granulosa-Zelle	30.4%	2 (4)	1	1	1	4.3%	237
		11.9%	31		6 (6.7%)	1	0.6%	238
Fötus	Fibroblast-Zelle	27.3%	5 (16)	2	3 (7.5%)	2	1.7%	236
		13.6%	11 (24)	2	7 (10.4%)	5	1.4%	239
			39 (78)	31	4 (3.3%)	0	?	240

²²⁸ Die Angaben stammen vom Roslin Institut, <http://www.roslin.ac.uk/publicInterest/cloningDiscussionPapers.php>.

²²⁹ Bondioli, K. et al. (2001). Cloned pigs generated from cultured skin fibroblasts derived from a H-transferase transgenic boar. *Molecular Reproduction and Development*, Vol. 60, S. 189-195.

²³⁰ Polejaeva, I.A. et al. (2000). Cloned pigs produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature*, Vol. 407, S. 86-90.

²³¹ Park, K.W. et al. (2002). Mosaic gene expression in nuclear transfer-derived embryos and the production of cloned transgenic pigs from ear-derived fibroblasts. *Biol. Reprod.*, Vol. 66, S. 1001-1005.

²³² Onishi, A. et al. (2000). Pig cloning by microinjection of fetal fibroblast nuclei. *Science*, Vol. 289, S. 1188-1190.

²³³ De Sousa, P.A. et al. (2002). Somatic cell nuclear transfer in the pig: control of pronuclear formation and integration with improved methods for activation and maintenance of pregnancy. *Biol. Reprod.*, Vol. 66, S. 642-650.

²³⁴ Boquest, A.C. et al. Production of cloned pigs from cultured fetal fibroblast cells. *Biol. Reprod.*, Vol. 66, S. 1283-1287.

²³⁵ Betthausen, J. et al. (2000). Production of cloned pigs from in vitro systems. *Nature Biotechnology*, Vol. 18, S. 1055-1059.

²³⁶ Wilmut, I. et al. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature*, Vol. 385, S. 810-813.

²³⁷ Loi, P. et al. (2001). Genetic rescue of an endangered mammal by cross-species nuclear transfer using post-mortem somatic cells. *Nature Biotechnology*, Vol. 19, S. 962-964.

²³⁸ Loi, P. et al. (2002). Nuclei of nonviable ovine somatic cells develop into lambs after nuclear transplantation. *Biol. Reprod.*, Vol. 67, S. 126-132.

²³⁹ A. E. Schnieke, A.E. et al. (1997). Human factor IX transgenic sheep produced by transfer of nuclei from transfected fetal fibroblasts. *Science*, Vol. 278, S. 2130-2133.

²⁴⁰ Denning, C. et al. (2001). Deletion of the $\alpha(1,3)$ galactosyl transferase (GGTA1) gene and the prion protein (PrP) gene in sheep. *Nature Biotechnology*, Vol. 19, S. 559-62.

		19.2%	17 (42)	3	14 (17.5%)	3	3.4%	241
Ziege								
Adult	Granulosa-Zelle		4 (9)		7(7.3%)	6	?	242
			4 (8)	0	7 (7.7%)	6	7.2%	243
	Kumulus-Zelle		2 (29)	0	3 (1.3%)	1	0.7%	244
Fötus	Fibroblast-Zelle		1 (6)	0	2 (3.7%)	1	2.1%	243
			5 (13)	0	6 (6.2%)	3	1.6%	245
			5 (23)	0	5 (2.2%)	5	0.8%	246
		32.1%	6 (15)	3	5 (13.2%)	5	3.1%	247
	Somatische-Zelle				3 (2.7%)	3	1.1%	248
Katze								
Adult	Kumulus-oder Fibroblast-Zelle		2 (8)	1	1 (1.1%)	1	?	249
Kaninchen								
Adult	Kumulus-Zelle		10 (64)	6	6 (0.6%)	4	0.3%	250

- ^A Prozente an Embryonen, die sich ins Morula oder Blastula Stadium entwickelt haben bezüglich der Anzahl von durch Kerntransfer rekonstruierten Oocyten.
- ^B Anzahl festgestellter Schwangerschaften. Die Zeit des Schwangerschaftsbefundes hängt von der Tierart ab.
- ^C Anzahl der Empfänger.
- ^D Anzahl der Empfänger, die den Fötus während der Schwangeschaft verloren haben.
- ^E Anzahl geborener lebender Nachkommen, bzw. Prozent geborener lebender Nachkommen bezüglich der Anzahl von Embryonen, die in die Empfänger übertragen wurden (in Klammern).
- ^F Anzahl der Nachkommen, die überlebt haben.
- ^G Klonierungseffizienz als Prozent der lebenden Nachkommen bezüglich der gesamten Anzahl von Oocyten (üblicherweise die Anzahl von mit Spenderzellen verschmelzten Oocyten; abhängig von der Quelle kann sich aber die Klonierungseffizienz beispielsweise auf die Anzahl der Oocyten, welche die Übertragung des Kernes überlebt haben, beziehen. Zudem werden in vielen Arbeiten nicht alle Embryonen, die sich aus rekonstruierten Oocyten entwickelt haben, in die weibliche Empfänger übertragen.

- ²⁴¹ McCreath, K.J. et al. (2000). Production of gene-targeted sheep by nuclear transfer from cultured somatic cells. *Nature*, Vol. 405, S. 1066-1069.
- ²⁴² Keefer, C.L. et al. (2000). *Biol. Reprod.*, Vol. 62, Suppl. 1, S. 218.
- ²⁴³ Keefer, C.L. et al. (2002). Production of cloned goats after nuclear transfer using adult somatic cells. *Biol. Reprod.*, Vol. 66, S. 199-203.
- ²⁴⁴ Zou, X. et al. (2001). Production of cloned goats from enucleated oocytes injected with cumulus cell nuclei or fused with cumulus cells. *Cloning*, Vol. 2, S. 35-44.
- ²⁴⁵ Keefer, C.L. et al. (2001). Generation of dwarf goat (*capra hircus*) clones following nuclear transfer with transfected and nontransfected fetal fibroblasts and in vitro-matured oocytes. *Biol. Reprod.*, Vol. 64, S. 849-856.
- ²⁴⁶ Reggio, B.Z. et al. (2001). Cloned transgenic offspring resulting from somatic cell nuclear transfer in the goat: oocytes derived from both follicle-stimulating hormone-stimulated and nonstimulated abattoir-derived ovaries. *Biol. Reprod.*, Vol. 65, S. 1528-1533.
- ²⁴⁷ Zou, X. et al. (2002). Generation of cloned goats (*capra hircus*) from transfected foetal fibroblast cells, the effect of donor cell cycle. *Molecular Reproduction and Development*, Vol. 61, S. 164-172.
- ²⁴⁸ Baguisi, A. et al. (1999). Production of goats by somatic cell nuclear transfer. *Nature Biotechnology*, Vol. 17, S. 456-461.
- ²⁴⁹ Shin, T. et al. (2002). A cat cloned by nuclear transplantation. *Nature*, Vol. 415, S. 859-860.
- ²⁵⁰ Chesné, P. et al. (2002). Cloned rabbits produced by nuclear transfer from adult somatic cells. *Nature Biotechnology*, Vol. 20, S. 366-369.

7.3 Anomalien und Krankheiten der Klone

Die geringe Effizienz des Klonens stellt das kumulative Resultat des Scheiterns in allen Stadien der embryonalen Entwicklung und nach der Geburt dar. Obwohl der grösste Teil der Verluste in der frühen embryonalen Phase vorkommt, sterben die Klone wegen verschiedenen Anomalien in der Regel in allen Phasen ihrer Entwicklung. An das Problem der niedrigen Effizienz des Klonens ist ein zweites Problem gekoppelt: Verbreitete Anomalien und Krankheiten der Klone. Manchmal treten ähnlichen Anomalien in verschiedenen Arten auf und manchmal sind die Anomalien spezifisch für eine Art. In vielen Studien wird über Probleme während der Trächtigkeit berichtet. Typische Probleme sind Störungen der Plazenta, Hydroallantois, erhöhte Abortrate, abnormal grosse Föten, Schwierigkeiten bei der physiologischen Geburtseinleitung oder Schweregeburten. Ferner wird über eine erhöhte Missbildungs- und Todesrate bei neugeborenen Tieren berichtet.²⁵¹ Tiere, die bei der Geburt scheinbar gesund aussehen, haben später häufig Gesundheitsprobleme, wie beispielsweise Immunodefizienz, Lungenversagen, Leberfibrose, Nierenfibrose, Kardiomyopathien oder Anämien. Zudem können geklonte Tiere an Fettleibigkeit leiden, was an Mäusen exemplarisch untersucht wurde²⁵² oder, wie Dolly, frühzeitig altern.

Umfangreiche Forschungen wurden bisher unternommen, um die Ursachen dieser Defekte zu erklären und zu beseitigen.

Als Grund für das Scheitern der Klonexperimente und die missgebildeten Tiere wird eine fehlerhafte Reprogrammierung somatischer Zellen vermutet. Denn, beim Klonen unter Verwendung somatischer Zellen muss eine erwachsene und damit spezialisierte Körperzelle reprogrammiert werden, d.h. sie muss ihre Spezialisierung wieder „vergessen“. Sie muss also - statt weiterhin eine Leber- oder Hautzelle zu sein - plötzlich wieder „bei Null anfangen“. Dafür müssen manche Gene stillgelegt und andere – jene, die für die Embryonalentwicklung zuständig sind – aktiviert werden. Bei dieser Reprogrammierung, deren Ablauf zwar heute noch unbekannt ist, könnten bestimmte, für spezialisierte Zellen typische Gene aktiv bleiben, was möglicherweise zum Scheitern des Klonens führt. Eine Gruppe von Forschern aus Cambridge konnte kürzlich zeigen, dass bei Embryonen aus rekonstruierten Oocyten, die sich nicht korrekt entwickelt haben, einige Gene aktiv waren, die bei der Reprogrammierung ausgeschaltet sein müssen und im unspezialisierten Embryonalstadium nicht aktiv sein dürfen.²⁵³ Andererseits konnte gezeigt werden, dass einige Schlüsselgene in den aus somatischen Zellen geklonten Embryos nicht reaktiviert werden.²⁵⁴

Die abnormale Regulation sogenannt geprägter Gene könnte beim Scheitern des Klonens eine sehr wichtige Rolle spielen. Viele Experten sind der Meinung, dass ein Teil der epigenetischen Anomalien der geklonten Tiere auf die nicht angemessene Expression geprägter Gene zurückzuführen ist. Während der Gametogenese (die Entwicklung des Eies oder Spermiums) werden einige Gene derart geprägt, dass nur das mütterliche oder nur das väterliche Allel nach der Befruchtung exprimiert wird. Jedes Säugetier besitzt zwei Kopien dieser Gene – eine von der Mutter und eine vom Vater. Im Organismus wird aber nur eine Kopie aktiv: entweder nur die mütterliche oder nur die väterliche Variante. Die andere Kopie wird abgeschaltet. Wenn anstatt nur einer elterlichen Kopie beide aktiv sind, sterben die Embryonen in der Regel ab. Wenn die Expression der geprägten Gene nicht korrekt abläuft, kann es zu Defekten im Phänotyp vorkommen. Die mütterliche oder die väterliche Kopie müssen richtig inaktiviert sein, damit sich ein Organismus richtig entwickeln kann. Der Prozess der

²⁵¹ Wolf, E., Kernttransfer Klonierung, Anwendungen in der Biotechnologie und Tierzucht. <http://aet-d.de/de/klonen.htm>.

²⁵² Tamashiro, K.L.K. et al. (2002). Cloned mice have an obese phenotyp that is not transmitted to their offsprings. *Nature Medicine*, Vol. 8, S. 262-267.

²⁵³ Ng, R.K. und Gurdon, J.B. (2005). Epigenetic memory of active gene transcription is inherited through somatic cell nuclear transfer. *PNAS*, Vol. 102, S. 1957-1962.

²⁵⁴ Bortvin, A. et al. (2003). Incomplete reactivation of Oct4-related genes in mouse embryos cloned from somatic nuclei. *Development*, Vol. 130, S. 1673-1680.

Prägung der Gene und der Expression der geprägten Gene sowie auch die Prägungsmuster sind heute auf molekularer Ebene wenig verstanden. Es ist bekannt, dass die Inaktivierung (Hemmung der Expression) der geprägten Allele über die DNA-Methylierung erfolgt, aber ein umfassendes Verständnis dieses Prozesses ist heute noch lückenhaft. So ist nicht bekannt, warum die Prägungsinformation bei geklonten Embryos gestört wird. Mittlerweile wurden anomale DNA Methylierungsmuster und anomale Expression der geprägten Gene in geklonten Embryos unterschiedlicher Tierarten (z.B. Maus, Rind) gefunden.^{255,256,257} Experimente der Forschungsgruppe von Rudolf Jaenisch vom Whitehead Institute des Massachusetts Institute of Technology zeigten, dass viele geklonte Mausembryonen eine abnormale Expression der geprägten Gene aufweisen. Sogar bei geklonten Mäusen, die nach der Geburt gesund erschienen, hat Jaenisch Fehler im Prägungsmuster gefunden, welche seiner Meinung nach subtile, schwer detektierbare physiologische Störungen verursacht haben könnten.

Viele Arbeiten beschäftigen sich mit der Frage, ob beim Kerntransfer mit somatischen Zellen die Telomerenlänge fehlerhaft reprogrammiert wird. Als Telomeren werden die Enden der Chromosomen bezeichnet. Sie verkürzen sich während des Alterns bei jeder Zellteilung. Dolly, die aus somatischen Zellen eines erwachsenen Schafes erzeugt wurde, hatte verkürzte Telomeren und zeigte vorzeitige Zeichen der Seneszenz.²⁵⁸ Nach Dolly wurde die Telomerenlänge bei vielen geklonten Tieren untersucht, wobei kontroverse Resultate erhalten wurden: es wurde über verkürzte, verlängerte oder übliche Telomeren im Vergleich mit Tieren, die durch natürliche Reproduktion geboren wurden, berichtet.^{259,260,261,262,263} Neuere Arbeiten weisen eher darauf hin, dass die Anpassung der Telomerenlänge bei den meisten Tieren nach dem Kerntransfer korrekt erfolgt.²⁶⁴

Eine einfache und einheitliche Begründung der Klonprobleme gibt es nicht. Ian Wilmut meint dazu: *Obwohl Anomalien durch Fehler in nur einem der Mechanismen, welche die Expression der Gene regulieren, entstehen können, scheint es wahrscheinlich, dass mehrere verschiedene Mechanismen involviert sind, zumindest in einigen Klonen. Kurz, das Klonen mittels heute verfügbaren Methoden ist eine Lotterie, ein stochastischer Prozess. Mehrere Münzen wurden geworfen und alle müssen Kopf zeigen, damit normales Leben resultiert.*²⁶⁵

Die Meinung der Forscher ist, dass eine gründliche Beobachtung der Klone nötig ist, um die Einschränkungen des heutigen Verfahrens zu verstehen und zu bewältigen, und dass solche Forschungen abgeschlossen sein sollten, bevor die Klontechnologie in der Praxis eingesetzt wird. Trotzdem wird das Klonen immer breiter angewendet und viele Anwendungsziele sind bereits definiert:

- Erhaltung bedrohter Arten mittels Klonen
- Produktion von Nutztieren oder Haustieren durch Klonen

²⁵⁵ Cezar, G.G. et al. (2003). Genome-wide epigenetic alterations in cloned bovine fetuses. *Biol. Reprod.*, Vol. 68, S. 1009-1014.

²⁵⁶ Mann, M.R.W. (2003) et al. Disruption of imprinted gene methylation and expression in cloned mouse embryos *Biol. Reprod.*, Vol. 69, S. 902-914.

²⁵⁷ Hympherys, D. et al. (2001) Epigenetic instability in ES cells and cloned mice. *Science*, Vol.293, S. 95-97

²⁵⁸ Shiels, P.G. et al. (1999). Analysis of telomere lengths in cloned sheep. *Nature*, Vol. 399, S. 316-317.

²⁵⁹ Lanza, R.P. et al. (2000). Extension of cell life-span and telomere length in animals cloned from senescent somatic cells. *Science*, Vol. 288, S. 665-669.

²⁶⁰ Wakayama, T. et al. (2000). Cloning mice to six generations. *Nature*, Vol. 407, S. 318-319.

²⁶¹ Betts, D.H. et al. (2001). Reprogramming of telomerase activity and rebuilding of telomere length in cloned cattle. *PNAS*, Vol. 98, S. 1077-1082.

²⁶² Tian, X.C. et al. (2000). Normal telomere lengths found in cloned cattle. *Nat. Genet.*, Vol. 26, S. 272-273.

²⁶³ Jiang, L. et al. (2004). Telomere lengths in cloned transgenic pigs. *Biol. Reprod.*, Vol. 70, S. 1589-1593.

²⁶⁴ Jaenisch, R. et al. (2002). Nuclear cloning, stem cells and genomic reprogramming. *Cloning and Stem Cells*, Vol. 4, S. 389-396.

²⁶⁵ Wilmut, I. (2002). Are there normal cloned mammals. *Nature Medicine*, Vol. 8, S. 215-216.

- Klonen für pharmazeutische und medizinische Zwecke.

7.4 Erhaltung wildlebender Arten

Es ist bekannt, dass Populationen mit einer kleinen Anzahl von Individuen eine minimale genetische Variation haben, die sich mit jeder folgenden Generation vermindert. Falls einige Individuen dieser Population keine Nachkommen haben, geht ein Teil der genetischen Variabilität verloren. Wenn man aber mehrere Kopien jedes Individuums dieser Populationen durch Klonen erstellt, welche sodann die nächste Generation durch natürliche Fortpflanzung auf die Welt bringen, wird die Wahrscheinlichkeit des Verlustes der genetischen Information reduziert. Das Klonen bietet also ein neues theoretisches Prinzip für die Erhaltung von Tierarten, die am Aussterben sind, an. Damit dieses Prinzip in der Praxis funktionieren kann, sollten drei Bedingungen erfüllt werden:

- Das Klonen sollte 100% effizient sein
- Das Verständnis der reproduktiven Biologie der bedrohten Art sollte sehr gut sein
- Durch das Klonen sollten keine anomalen oder kranken Nachkommen produziert werden.

Alle diese Bedingungen sind heute nicht erfüllt.

Die heute erreichte Effizienz des Klonens von 0.1% bis höchstens 5% bedeutet, dass 20 bis 1000 Kerntransfers durchgeführt werden müssen, um einen lebensfähigen Klon zu erstellen. Es gibt aber bedrohte Arten, die nur wenige Oocyten produzieren. Der Giant Panda produziert beispielsweise nur 2-3 Oocyten pro Jahr. In denjenigen Fällen, wo 2-3 Oocyten zur Verfügung stehen, wird die Chance der Gewinnung eines einzigen Nachkommens lediglich 0.0006-0.3%.

Das heutige Wissen über die Grundlagen der reproduktiven Biologie bedrohter Arten ist sehr lückenhaft. Detaillierte Kenntnisse zur Biologie des Klonens sind heute für den grössten Teil der Tierarten völlig unbekannt. Am meisten wurde innerhalb der Klasse der Säugetiere geforscht, die allerdings nur mit 10% zu den Wirbeltieren beitragen.

Geklonte Säugetiere, die am besten erforscht sind, leiden nachweislich an Anomalien und Krankheiten. Es ist gewiss, dass Anomalien des Phänotyps den bedrohten Arten eher schaden als nützen. Es wurde zwar berichtet, dass bei manchen Arten (Maus, Schwein) Anomalien des Phänotyps nicht auf die folgende Generation übertragen werden, weil sie keinen genetischen, sondern einen epigenetischen Ursprung haben.^{266,267} Der potentielle Wert des Klonens zu Zwecken der Erhaltung bedrohter könnte folglich artspezifisch sein. Ob dies so ist, sollte durch eine umfassende Grundlagenforschung zu jeder Tierart geklärt werden. Mittels solcher Forschung sollte erfahren werden, ob Anomalien in der ersten Generation einer bestimmten Art vorkommen und ob sie auf die nächste Generation übertragen werden.

Trotz der Tatsache, dass die Erhaltung der aussterbenden Tierarten durch das Klonen heute nur eine Idee ist, die in der Praxis noch undurchführbar ist, werden nach dem Vorbild der Samenbanken erste Banken für gefrorenes Gewebe und gefrorene Zellen bedrohter Tierarten aufgebaut. Sie sollen das Material für zukünftige Programme des Klonens bedrohter Arten liefern. Eine solche Bank befindet sich im Center for Reproduction of Endangered Species in San Diego.²⁶⁸

In San Diego und anderswo weltweit wird die Machbarkeit der Klontechnologie zur Erhaltung von Tierarten vorgedacht. Die Enthusiasten und Klonbefürworter schwärmen davon, den sibirischen Tiger, das Sumatran rhino (Nasshorn) oder den chinesischen Panda vom Aussterben durch Klonen zu

²⁶⁶ Shimozawa, N. et al. (2000). Abnormalities in cloned mice are not transmitted to the progeny. *Genesis*, Vol. 34, S. 203-207.

²⁶⁷ Prather, R.S. et al. (2003). Transgenic swine for biomedicine and agriculture. *Theriogenology*, Vol. 59, S. 115-123.

²⁶⁸ <http://cres.sandiegozoo.org/>.

retten.^{269,270,271} Es werden phantastische Pläne geschmiedet, die es ermöglichen sollen, das irgendwo im Permafrost erfrorene, schon 3'700 Jahre ausgestorbene Mammut durch Kerntransfer wieder zu beleben²⁷² oder den Tasmanischen Tiger aus dem Erbmaterial eines im Jahr 1886 in Alkohol eingelegten Welpen wieder herzustellen.²⁷³

Einige Versuche des Klonens exotischer bzw. bedrohter Arten sind bereits ausgeführt worden und ziehen eine grosse Aufmerksamkeit des breiten Publikums an. Der erste solche Klon war Gaur (bos gaurus), ein wilder Ochse aus Südostasien, der im Jahre 2001 von der Firma Advanced Cell Technology erstellt wurde. Hautzellen des Ochsen wurden mit entkernten Eizellen von Kühen verschmolzen, worauf 44 Embryos in 32 Kühe übertragen wurden. Davon resultierten 8 Schwangerschaften und ein geborenes Kalb, das gesund schien, nach zwei Tagen aber infolge einer bakteriellen Infektion starb.²⁷⁴ Das Experiment wurde wiederholt, diesmal mit Zellen eines Bantengs (bos javanicus), eines wilden javanischen Rindes dessen Art am Aussterben ist. Da das Tier im Jahre 1980 starb, stammten die Spenderzellen aus gefrorenem Gewebe, das in San Diego aufbewahrt wurde. Als Empfängerzellen dienten die entkernten Eizellen der Kühe. Die rekonstruierten Embryos wurden in 80 Kühe übertragen, wobei 18 Schwangerschaften resultierten und zwei Tiere geboren wurden – eines mit schweren Missbildungen, das eingeschläfert werden musste und ein scheinbar gesundes Jungtier.²⁷⁵ Tote wilde Tiere wurden auch an der Universität in Teramo in Italien geklont. Die verwendeten Spenderzellen waren Granulosa-Zellen von zwei weiblichen Moufflons (ovis orientalis musimon), die auf der Weide tot aufgefunden wurden. Die Empfängerzellen waren entkernte Eizellen des Schafes (ovis aries). Granulosa Zellen wurden in insgesamt 23 Eizellen injiziert, wobei sich 7 Embryos entwickelt haben, die dann in 4 Schafe eingesetzt wurden, was mit 2 Schwangerschaften und einer Geburt resultierte.²⁷⁶ Im Audubon Center for Research of Endangered Species in New Orleans werden afrikanische Wildkatzen geklont, wobei Eizellen der Hauskatze als Empfängerzellen verwendet werden. Zwei weibliche Klone sind mittlerweile auf natürlichem Weg Mutter geworden und haben mit einer männlichen geklonten Wildkatze als Vater 8 Nachkommen zur Welt gebracht.²⁷⁷

Solche Experimente werden als Trans-Art Klonen bezeichnet. Die Zellkerne einer betreffenden Art werden in die entkernten Oocyten einer anderen (möglichst eng verwandten) Art übertragen. Die geklonten Tiere, die auf solche Weise erstellt werden, unterscheiden sich von ihren ursprünglichen Arten. Obwohl die Oocyten beim Kerntransfer entkernt werden, verbleiben im Cytoplasma der Oocyten Mitochondrien mit mitochondrialer DNA. Somit enthält der rekonstruierte Embryo Mitochondrien der Oocyten des Empfängers sowie Mitochondrien der Spenderzelle. Bei der natürlichen Fortpflanzung und in den meisten Fällen des Klonens innerhalb einer Art werden väterliche Mitochondrien (bzw. Mitochondrien der Spenderzelle) während der Entwicklung des Embryos eliminiert. Beim Trans-Art Klonen können dagegen die Mitochondrien beider Arten erhalten bleiben, was zu Defekten oder zum Tod des Klons beitragen kann. Über solche Auswirkungen wurde beim Trans-Art Klonen nicht eng verwandter Arten (beispielsweise Affe-Kaninchen²⁷⁸ oder Panda-

²⁶⁹ <http://news.bbc.co.uk/1/hi/sci/tech/2520089.stm>.

²⁷⁰ http://www.chinadaily.com.cn/english/doc/2004-08/31/content_370454.htm.

²⁷¹ <http://www.jsonline.com/story/index.aspx?id=313521>.

²⁷² Stone, R. (1999). Siberian mammoth find raises hopes, questions. *Science*, Vol. 286, S. 876-877.

²⁷³ <http://www.netzeitung.de/wissenschaft/325857.html>.

²⁷⁴ Vogel, G. (2001). Cloned gaur a short-lived succes. *Science*, Vol. 291, S. 409.

²⁷⁵ Holden, C. (2003). Another endangered species cloned. *Science*, Vol. 300, S. 421.

²⁷⁶ Loi, P. et al. (2001). Genetic rescue of an endangered mammal by cross-species nuclear transfer using post-mortem somatic cells. *Nature Biotechnology*, Vol. 19, S. 962-964.

²⁷⁷ http://www.audubonnatureinstitute.org/news/05_0819_rcenter_clonekittens.htm.

²⁷⁸ Yang, C.X. et al. (2004). Quantitative analysis of mitochondrial DNAs in macaque embryos reprogrammed by rabbit oocytes. *Reproduction*, Vol. 127, S. 201-205.

Kaninchen²⁷⁹) berichtet. Die Mitochondrien des Empfängers, die der Klon unvermeidlich erbt, können einen Einfluss auf die Funktionen, die von der Expression mitochondrialer Gene abhängen, haben, wie beispielsweise die Physiologie oder die Entwicklung der Muskeln. Tiere mit solchen Charakteristika sind zweifellos eine ungeeignete Voraussetzung für die Erhaltung ihrer Arten. Allerdings werden die Mitochondrien der männlichen Klone, die sich weiter natürlich fortpflanzen, nicht auf die nächste Generation übertragen. Dies nährt die Hoffnungen der Befürworter des Klonens, dass man durch die Strategie des Trans-Art Klonens nukleare Genome der männlichen genetischen Seite von besonderem Wert zurückerstatten könnte: Die Klon-Hybride sollten sich natürlich fortpflanzen und keine Anomalien des Phänotyps in die nächste Generation übertragen (Abbildung 6). Die Strategie gilt aber nicht für die weibliche Seite (Abbildung 7) und vom Faktor der Umgebung ist nicht die Rede. Und genau der Faktor Umgebung spielt eine entscheidende Rolle beim Aussterben der meisten Arten. Wo werden die geretteten Tiere leben? Die Erhaltung der Lebensräume von Tieren ist eine genau so komplizierte Strategie wie die der Klonierung, und ist zudem viel entscheidender. Denn, das Klonen ist eine Methode, die neben vielen Unzulänglichkeiten zusätzlich den Mangel hat, dass sie die Tiere in die Gefangenschaft bringt.

²⁷⁹ Chen, D.Y. et al. (2002). Interspecies Implantation and Mitochondria Fate of Panda-Rabbit Cloned Embryos. *Biol. Reprod.*, Vol. 67, S. 637-642.

Abbildung 6. Trans-Art Klone unterscheiden sich in ihren nukleocytoplasmatischen Charakteristiken von ihren ursprünglichen Arten. Im gezeigten Beispiel stammt der Zellkern und das ihn umhüllende Cytoplasma vom männlichen Repräsentant der bedrohten Art, während das Cytoplasma der Eizelle von der domestizierten Kuh geliefert wird. Der resultierende rekonstruierte Embryo wird Mitochondrien beider Arten enthalten. Der männliche Klon wird aber bei der natürlichen Fortpflanzung seine Mitochondrien in die nächste Generation nicht übertragen (Quelle: Holt, W.V. et al. (2004). Wildlife conservation and reproductive cloning. *Reproduction*, Vol. 127, S. 317-324).

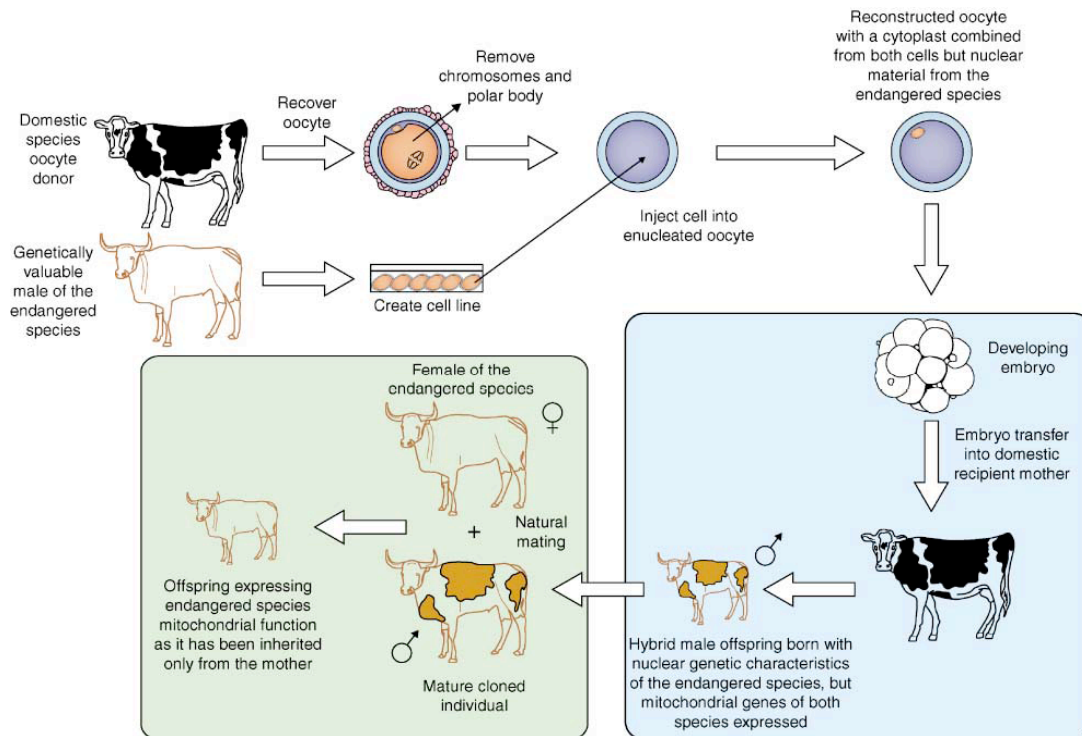
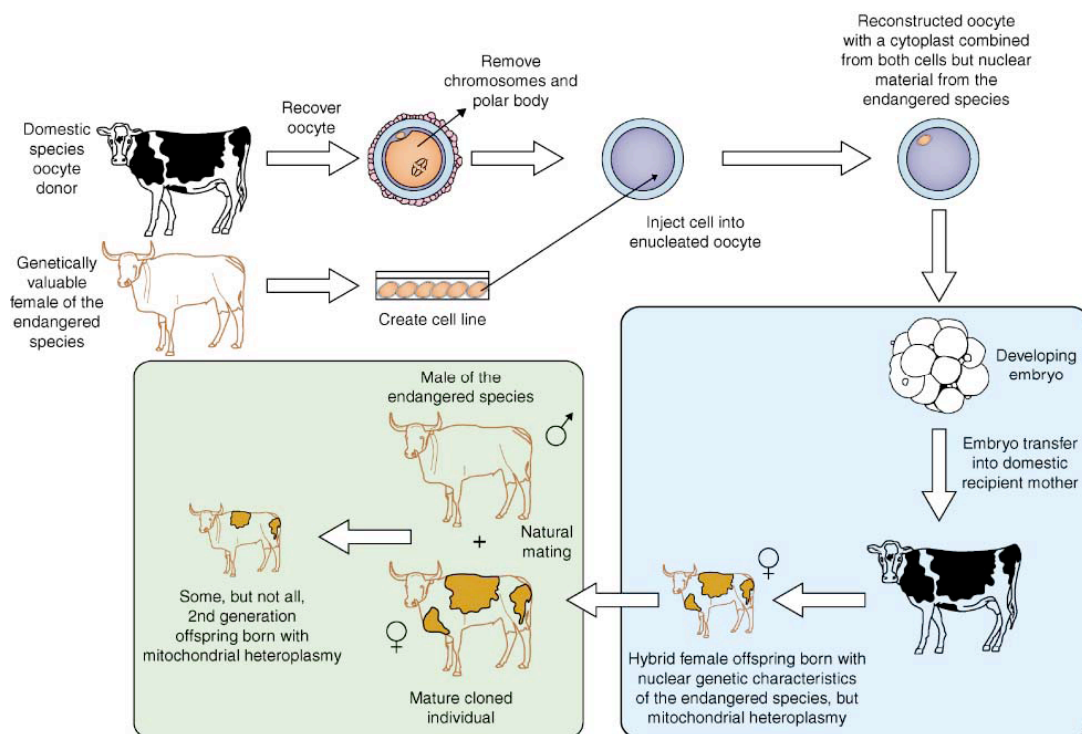


Abbildung 7. Die Spenderzelle stammt von einem weiblichen Repräsentant der bedrohten Art, während das Cytoplasma der Eizelle von der domestizierten Kuh geliefert wird. Der resultierende rekonstruierte Embryo wird Mitochondrien beider Arten haben. Wenn sich das geklonte Weibchen mit einem Männchen der bedrohten Art natürlich fortpflanzt, wird der Nachkomme Mitochondrien der Kuh erben (Quelle: Holt, W.V. et al. (2004). Wildlife conservation and reproductive cloning. *Reproduction*, Vol. 127, S. 317-324).



7.5 Klonen für medizinische Zwecke

Es herrscht die Meinung vor, dass zwei Anwendungsgebiete der Transgenese – der Einsatz transgener Tiere für Xenotransplantationen und die Verwendung transgener Tiere als Bioreaktoren für die Produktion von Biopharmaka – vom Kerntransfer viel profitieren können. Die Kombination des Kerntransfers und der Transgenese ermöglicht einfachere, schnellere und gezielte Manipulation tierischen Materials in grösserem Umfang.²⁸⁰ Deshalb wurde auf beiden Gebieten in den letzten 5 Jahren viel experimentiert (siehe Kapitel 4.3 und 6).

Von grosser Bedeutung für die Medizin scheint im Moment ein anderer Aspekt des Klonens, nämlich das therapeutische Klonen, zu sein. Der Begriff therapeutisches Klonen wurde für den Ansatz einer individuell spezifischen Zell- oder Gewebeersatztherapie geprägt. Im Unterschied zu reproduktivem Klonen ist das Ziel des therapeutischen Klonens keine Reproduktion, sondern die Gewinnung von Stammzellen. Der durch Kerntransfer gewonnene Embryo, der identische genetische Charakteristika wie der Spender des Zellkernes hat, wird nicht in eine Leihmutter eingesetzt, sondern in einer sehr frühen Entwicklungsphase in eine Kultur angelegt um Stammzellen zu generieren. Stammzellen sind die Progenitor-Zellen, die sich in Kultur unendlich teilen können und die Fähigkeit haben, in alle Typen von Zellen umzuwandeln. Durch gezielte Änderungen der Kulturbedingungen (beispielsweise Zusatz von Wachstumsfaktoren oder Signalmolekülen) können sie in bestimmte spezialisierte Zelltypen (Skelettmuskelzellen, Herzmuskelzellen, Nervenzellen, Knorpelzellen, Fettzellen usw.) differenziert werden. Deshalb sind sie für Gewebe- und Zelltransplantationen geeignet. Unter der Bedingung, dass die somatische Spenderzelle für den Kerntransfer vom Patienten stammt, sind die Stammzellen dem Patienten genetisch angepasst und es sollten keine abstossende Immunreaktionen bei der Transplantation vorkommen. Wissenschaftler behaupten, dass geklonte Stammzellen im Unterschied zu geklonten Tieren keine Defekte aufweisen, dass sie normal und damit sicher sind.²⁸¹ Durch therapeutisches Klonen erhofft man sich erfolgreiche Strategien gegen Diabetes, Parkinson und vielen neurodegenerativen Krankheiten entwickeln zu können. Aber, damit humane Stammzellen durch Kerntransfer erstellt werden können, müssen menschliche Embryos zerstört werden, was in meisten Ländern verboten ist. Im März 2005 verfasste der UN-Rechtsausschuss eine rechtlich unverbindliche Resolution, in welcher die Staaten aufgefordert werden alle Formen des Klonens zu verbieten, die der menschlichen Würde und dem Schutz des menschlichen Lebens zuwiderlaufen.²⁸²

Derzeit sind die Tiere forschungsbedingt gezwungene Objekte in allen experimentellen Phasen der Entwicklung neuer versprechender Heilungsmethoden. Sie dienen als Modelle bei der Herstellung und dem Einsatz verschiedener Typen von Zellen, Geweben und Organen. Ob die Tiere irgendwann vom therapeutischen Klonen profitieren werden ist zwar ungewiss, jedoch sehr unwahrscheinlich.

7.6 Klonen landwirtschaftlicher Nutztiere

Das Klonen von Nutztieren wird durch die Möglichkeit der Erhöhung der Vermehrungsrate genetisch überlegener Tiere begründet. *Hätte man routinemässig Zelllinien als Kernspender zur Verfügung, könnte die Embryoklonierung Bindeglied zwischen den Errungenschaften der Genomanalyse und den Fortpflanzungsbio-techniken werden. Zelllinien von genetisch wertvollen Embryonen bzw. Tieren könnten auf erwünschte bzw. unerwünschte Erbanlagen untersucht werden und aus selektierten Zelllinien könnte man dann durch Embryoklonierung und -transfer genetisch identische Tiere für Produktionszwecke erstellen, um eine Freiheit von Erbfehlern und damit eine verbesserte Tiergesundheit zu gewährleisten und die Gewinnung hochwertiger Produkte zu sichern. Der Einsatz*

²⁸⁰ Ammann, D. und Vogel, B. (2000). Transgene Nutztiere. Zürcher Tierschutz, Hrsg.

²⁸¹ Brambrink, T. et al. (2006). ES cells derived from cloned and fertilized blastocysts are transcriptionally and functionally indistinguishable. PNAS, Vol. 103, S. 933-938.

²⁸² <http://www.un.org/News/Press/docs/2005/ga10333.doc.htm>.

der Klonierung müsste dabei natürlich auf ein sinnvolles Mass beschränkt werden, um die genetische Vielfalt nicht zu gefährden, schreibt E. Wolf vom Institut für Molekulare Tierzucht und Biotechnologie der Ludwig-Maximilians-Universität in München.²⁸³ Die Ziele von Kerntransfereperimenten bei landwirtschaftlichen Nutztieren sind also die Verbesserung der Konstitution und die Krankheitsresistenz der Tiere. Weitere Aspekte sind die Erhaltung von seltenen Zuchtrassen und die Erschaffung von transgenen Tieren, die humane Proteine in ihrer Milch produzieren.

Die Pläne von überlegenen Herden, die in landwirtschaftlichen Regionen leben sind aber noch immer weit von der Verwirklichung entfernt. Im Moment scheint es eher, dass sie scheitern werden. Die Technologien sind einerseits sehr teuer und andererseits lassen sie sich schwer umsetzen. Agrokonzerne und Regierungsbehörden beginnen deshalb bei der Finanzierung solcher Projekte zu zögern.

Einige Wissenschaftler (beispielsweise Ian Wilmut) forderten, dass umfassenden Studien gemacht werden müssen, bevor Produkte geklonter Tiere konsumiert werden können. Die Folgen des Klonens, sowie die Veränderungen in Hormon-, Protein- und Fetthaushalt könnten die Sicherheit dieser Produkte in Frage stellen.²⁸⁴

In den USA werden Richtlinien der FDA (Food and Drug Administration) über die Sicherheit beim Konsumieren der Milch geklonter Tieren und des Fleisches ihrer Nachkömmlinge erwartet. Kürzlich hat die FDA angekündigt, bis Ende 2006 Milch und Fleisch von geklonten Tieren zuzulassen.²⁸⁵

Hunderte von geklonten Schweinen und Kühen leben bereits auf Farmen in den USA. Geklonte Rinder von TransOva Genetics des Sioux Center kosten beispielsweise 15'000 bis 20'000 US Dollar pro Stück, weshalb die Zustimmung der FDA für die Vermarktung geklonter Produkte durch solche Firmen von entscheidender Bedeutung für deren Geschäftsgang sind.²⁸⁶ Es wird vermutet, dass einige Nachkommen geklonter Tiere bereits in Lebensmittelprodukte gekommen sind. Inzwischen äusserten sich 63% der US-amerikanischen Konsumenten, dass sie Produkte geklonter Tiere vermeiden würden, auch wenn sie von der FDA als sicher deklariert werden.²⁸⁷

7.7 Klonen von Heimtieren

Ein einträgliches Geschäft scheint das Klonen von Heimtieren zu sein. Weit bevor die erste Katze und der erste Hund geklont waren, profitierten schon Unternehmer und Wissenschaftler von der bedingungslosen Liebe der Hunde- und Katzenbesitzer zu ihren Tieren. Im Jahre 2000 existierten in den USA bereits vier Unternehmen, die den Handel mit gefrorenem Gewebe von Hunden und Katzen aufgebaut hatten: PerPETuate Inc. in Farmington, Connecticut, Canine Cryobank in San Marco, California, Lazon BioTechnologies in Baton Rouge, Louisiana und Genetic Savings and Clone in Texas. Neben der Dienstleistung der Lagerung der Gewebe für 100 US Dollar pro Jahr offerierten sie eine Beratung für Tierärzte inklusive die Ausrüstung für das Einsammeln von Gewebe lebender oder kürzlich gestorbener Tiere für den Preis von 300-2'000 US Dollar. Sie versprachen zudem, dass sie bald die notwendigen Technologien besitzen, um das erste Tier zu klonen.²⁸⁸

Die erste geklonte Katze wurde an der Universität A&M in Texas im Jahre 2002 erstellt, wobei die Kosten des Projekts von der Firma Genetic Saving and Clone gedeckt wurden. Im Jahre 2004 klonte

²⁸³ <http://aet-d-de/klonen.htm>.

²⁸⁴ New Scientist (2001). The unexplained health problems of cloned animals makes cloning for milk and meat unacceptable, says leading expert. New Scientist, 17.5.2001.

²⁸⁵ Weiss, R. (2006). FDA Is Set To Approve Milk, Meat From Clones. Washington Post, 17.10.06, http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2006/10/16/AR2006101601337_pf.html.

²⁸⁶ Brasher, Ph. (2006). Cloned cattle await approval. DesMoines Register, USA, 12. April 2006.

²⁸⁷ Gillis, J. (2005). Clone generated milk, meat may be approved. Washington Post, 6. Oktober 2005.

²⁸⁸ Pennisi, E. (2000). Profits from precious pets. Science, Vol. 288, S. 1726.

die Firma Genetic Savings and Clone neun Katzen zu Testzwecken. Bald danach wurde eine Katze auf Bestellung geklont und verkauft. Es war die Katze Nicky, die Gen-Kopie einer verstorbenen Schmusekatze. Die Auftraggeberin hat für Nicky 50'000 US Dollar bezahlt. Der Anfangspreis für das Klonen einer Katze ist derzeit 32'000 Dollar.²⁸⁹

Bis jetzt wurde noch kein Hund auf Bestellung geklont. Genetic Savings and Clone arbeitet an diesem Angebot und hat angekündigt, dass dies bald geschehen wird. Mittlerweile verschickt die Firma rund um die Welt zahlreiche Werbebriefe, in welchen sie das Klonen fordert und das sogenannte „gene banking“ – die Möglichkeit der Aufbewahrung der DNA bis zur Zeit des Klonens – für 295 US Dollar anbietet. Das Echo ist hervorragend: doppelt so viele Anfragen wie verschickte Werbebriefe. In der Datenbank der Firma waren in Mai 2005 sechshundert Tierärzte, welche Spenderzellen bereits sammelten oder sammeln wollten und welche für die Firma in ihrer Tierpraxis mittels Werbeplakaten oder Broschüren warben.²⁸⁹

„Unser Produkt basiert auf Liebe“ – äussert sich der CEO der Firma Genetic Savings and Clone, Lou Hawthorne. Nach der Meinung von David Magnus, des Direktors von Center for Biomedical Ethics an der Stanford University, prägt die Produkte von Genetic Savings and Clone – wenn man die grosse Todesrate, Defekte und Krankheiten der geklonten Tiere in Betracht zieht – alles anderes als Liebe. Rudolf Jaenisch, Biologieprofessor an Massachusetts Institute of Technology und Forscher an Whitehead Institute for Biomedical Research findet das Klonen der Haustiere lächerlich und grotesk.²⁹⁰

Obwohl die Tierbesitzer glauben, exakte Kopien ihrer Lieblingstiere zu erhalten, sind sich die Experten einig, dass das Klonen keine solchen Kopien liefern kann. Neben der Möglichkeit, dass die mitochondriale DNA (die in der entkernten Eizelle bleibt) oder die unkorrekte Expression geprägter Gene zum Phänotyp des Tieres beitragen, ist es der Faktor der Umgebung, der die Eigenschaften und das Verhalten des Tieres stark beeinflusst. Frühe Erfahrungen der geklonten Tiere unterscheiden sich sehr von den Erfahrungen ihrer Vorfahren.

Die Marketingprojekte mit geklonten Haustieren haben neue ethische Debatten über das Klonen ausgelöst. Für 50'000 Dollar hätte man vielen Streunern ein Heim geben können. Die Tierschützer weisen darauf hin, dass in den USA jährlich tausende streunende Katzen getötet werden. Ausserdem stellen sich ethische Fragen zu den Tieren, die als Zellspender oder Leihmutter in den Experimenten der Firmen wie Genetic Savings and Clone dienen und dabei gequält werden.

Als Resultat dieser Debatten wurde in Frühling 2005 in Kalifornien ein Gesetz vorgeschlagen, das die Verkäufe geklonter Haustiere verbieten sollte.²⁹¹

Inzwischen haben italienische und französische Forscher erstmals ein Rennpferd geklont. Das Fohlen mit dem Kunstnamen „Pieraz-Criyozootech-Stallion“ wurde am 15. Februar 2005 geboren. Es ist eine Kopie des 20-jährigen Wallachs und Weltmeisters „Pieraz“.²⁹² Dasselbe Team schuf im Jahre 2003 das erste geklonte Pferd, Prometea, das nach Prometheus benannt wurde. Prometheus ist die Figur aus der griechischen Mythologie, die das Feuer vom Himmel stahl, es den Menschen gab und dafür von den Göttern bestraft wurde.

In den USA wurde das erste Pferd im Jahre 2005 an der A&M Universität in Texas geklont. Im Frühling 2006, wurden von der Firma ViaGen Inc. in Texas die ersten kommerziellen geklonten Pferde produziert.^{293,294} Neunzehn Stuten haben die Klone von sechs Hochleistungspferden ausgetragen. Im

²⁸⁹ Lau, E. (2005). Vets caught in fight of pet clones. PDT Sunday, 22. Mai 2005.

²⁹⁰ Quick, S. (2005). Cloning pets brings ethical, cost questions into play. Milwaukee Journal Sentinel, 8. April 2005.

²⁹¹ Vogel, N. (2005). Bill would outlaw sale of copied cats. Los Angeles Times, 2. Mai 2005.

²⁹² Tages-Anzeiger (2005). Forscher klonen Rennpferd "Pieraz". Tages-Anzeiger Online, 14. April 2005.

²⁹³ Molt, M. (2006). Champion horse cloned by Texas breeder. National Geographic News, 4. April 2006.

²⁹⁴ Cockerell, P. (2006). Births of cloned horses awaited in Purcell. The Oklahoman, USA, 3. Januar 2006.

Februar und März wurden zwei Klone geboren, deren Wert auf je 150'000 US Dollar geschätzt wurde. *Das Klonen ist ein sehr machtvoll Instrument*, äusserte sich Mark Walton, der Präsident von ViaGen. Nach seinen Worten kann man noch nicht einschätzen, was für Profite das Pferdeklonen bringen könnte, aber man ist sich bewusst, dass ein grosses Potential in diesem Geschäft steckt. Oft ist es für die Zucht durch natürliche Fortpflanzung zu spät, wenn eine ausserordentliche Leistung eines Pferdes erkannt wird. Die Hengste werden nämlich oft schon in jungen Jahren kastriert. Hier liegt die Chance für ViaGen. ViaGen plant, im Jahre 2007 mindestens doppelt soviel geklonte Pferde wie im Jahre 2006 zu produzieren. Um potentielle Käufer zu ermuntern, bietet die Firma einen Rabatt von 60'000 US Dollar auf jeden zweiten Klon von demselbem Pferd an. Allerdings wird das Klonen vom Jockey Club nicht akzeptiert.

8. Transgene Heimtiere

Im Jahre 2003 sind die ersten transgenen Haustiere auf dem Markt erschienen. Es handelt sich um transgene Zebrafische (*danio rerio*), die ursprünglich für wissenschaftliche Zwecke entwickelt wurden und jetzt unter dem Namen „Nachtperle“ in Taiwan bzw. „GloFish“ in den USA als Zierfische verkauft werden. Die Entwicklung bei den Heimtieren geht nun in Richtung der Manipulation von Säugetieren. Ein erstes Produkt können hypoallergene transgene Katzen sein.

8.1 Zebrafische

Der aus den südindischen Gewässern stammende ca. 6cm lange Zebrafisch ist in der Natur ein unscheinbarer Fisch, der mit schwarzen und grauen Streifen ausgestattet ist. Er ist als Modell für Laborexperimente geeignet, weil seine Entwicklung vom Ei zum Larvenstadium nur 72 Stunden dauert und weil er sich leicht vermehren lässt. Damit seine Innenorgane während der Entwicklung genau betrachtet werden können, bauten ihm Forscher ein Gen einer Qualle ein, welches ein grün fluoreszierendes Protein (GFP) synthetisiert.²⁹⁵ Durch diese Genmanipulation werden die Zebrafische zum Leuchten gebracht und erweisen sich dadurch als sehr brauchbar bei Untersuchungen der Funktion bestimmter Gene in einzelnen Organen. Das Tiermodell eignet sich für das Studium der Frage, welche Gene bei der Entwicklung des Herzens oder des Darms, der Blutzellen, Muskeln, Nieren oder Augen eine Rolle spielen. Anschliessend wurden in den Forschungslaboratorien der Nationalen Universität in Singapur Zebrafische entwickelt, die ein rot fluoreszierendes Protein (DsRed) dank einem eingeschleusten Gen aus einer Korralle enthalten. Die Forschergruppe aus Singapur erzeugte auch transgene leuchtende Zebrafische, die sich in Kontakt mit Schadstoffen wie Schwermetallen oder mit Östrogen rot färben und damit als Indikatoren für die Wasserqualität eingesetzt werden können.²⁹⁶ Ein Vermarktungspotential dieser Forschungsobjekte erkannte Willis Fang, Chef des grössten taiwanesischen Herstellers von Zierfischen (Taikong Corp) und schloss mit den Forschern aus Singapur einen Vertrag: Taikong Corp verpflichtet sich, die Forschung zu finanzieren, unter der Bedingung, dass der Fisch als Haustier vermarktet werden kann.

Transgene Zebrafische sind nun seit 2003 in Taiwan frei als Zierfische unter den Namen Nachtperle verkäuflich und haben einen guten Absatz. In Taiwan, wo die Aquarienfischzucht hoch entwickelt ist, spielen die Zierfische als Heimtiere eine bedeutende Rolle. Oft wird ein einzelner Fisch im Aquarium gehalten und die Besitzer legen grossen Wert auf seine Seltenheit. Für die Seltenheit des Zebrafisches sorgen Taikong Corp und die Forscher von der Universität in Singapur. Da die Herstellungskosten des Fisches im Vergleich zum Verkaufspreis von 15 US-Dollar gering sind, bringt das Geschäft einen grossen Gewinn.

Neben ethischen Gründen gibt es auch ökologische Gründe, die gegen die Vermarktung transgener Zierfische sprechen, wie beispielsweise die Gefahr der Verbreitung der transgenen Hausfische in offenen Gewässern. Die Hersteller wollen diese Befürchtung entkräften, indem sie beteuern, dass die Nachtperle steril ist und deshalb keine ökologischen Folgen zu befürchten sind, wenn der Fisch aus dem Aquarium in die Natur gelangen würde.

Der Export aus Taiwan nach Japan und Singapur wurde auf Druck von Umweltschutzorganisationen eingestellt, mit der Folge, dass transgene Zebrafische zu einer attraktiven Schmuggelware wurden. So wurden beispielsweise bereits mehrere Schiffsloadungen mit importierten Nachtperlen in Singapur

²⁹⁵ Ju, B. et al. (1999). Faithful expression of green fluorescent protein (GFP) in transgenic zebrafish embryos under zebrafish gene promoters. *Dev. Genetics*, Vol. 25, S. 158-167.

²⁹⁶ Gong, Z. Ju, B. und Wan, H. (2001). Green fluorescent protein (GFP) transgenic fish and their applications. *Genetica*, Vol. 111, S. 213-225.

beschlagnahmt. In Europa sind transgene Zierfische nicht zugelassen, sie können aber trotzdem in einigen Läden gefunden werden.

Seit 2004 wird der leuchtende Fisch – diesmal unter dem Namen GloFish – in allen US-Staaten ausser Kalifornien verkauft. Das Geschäft führte das texanische Biotech-Unternehmen Yorktown Technologies ein. Eine Anfrage von Yorktown Technologies betreffend der Aufhebung des Verbots in Kalifornien an die Kommission für Fische und Spiele des Bundesstaates Kalifornien, die in Mai 2003 den Besitz, Verkauf und Transport genmanipulierter Fische verboten hatte, wurde abgelehnt.²⁹⁷ Beim Entscheid der kalifornischen Kommission spielten ethische Gründe eine entscheidende Rolle. In den übrigen US-Staaten ist der GloFish für den Preis von 5 US-Dollar erhältlich. Die Werbung für den Verkauf via Internet, die eine Liste der Verkaufsstellen einschliesst, klingt verführerisch:²⁹⁸ *Bring das Wunder der Wissenschaft in dein Aquarium und besitze den heissesten, meist angepriesenen, schönsten Fisch, der je in unseren Lebzeiten nach Nordamerika kommen wird! GloFish™, der fluoreszierender Fisch bringt Farbe und Aufregung in jedes Aquarium – sei es in deinem Heim, deinem Büro oder deinem Klassenzimmer.*

8.2 Katzen

Im Jahre 2004 hat Allerca, eine Biotech-Firma aus Kalifornien angekündigt, hypoallergene transgene Katzen zu vermarkten. Es war vorgesehen, dass erste transgene Katzen im Jahr 2007 auf den Markt kommen, aber Interessierte konnten schon vorher eine solche Katze für 250 US-Dollar reservieren. Der Endpreis der transgenen Katzen wurde auf 3'500 US-Dollar geschätzt. Die Wissenschaftler von Allerca hatten die Absicht, den Katzen das Fel d1-Gen, das für ein allergenes Protein kodiert (welches sehr häufig auf der Haut, im Fell und im Speichel der Katzen gefunden wird), auszuschalten. Dies löste eine Empörung bei Tiermedizinern aus. Sie argumentierten, dass die Eliminierung von Fel d1 schädlich für die Katzensundheit sein könnte, und dass der Eingriff zudem unnütz sei, weil die Katzen zahlreiche andere Proteine synthetisieren, die allergische Reaktionen hervorrufen können.²⁹⁹ Im September 2006 berichtete Allerca sodann, dass sie im 2007 hypoallergene Katzen, die durch konventionelle selektive Zucht erzeugt werden, auf den Markt bringen wird. Bei den Versuchen, erste transgene hypoallergene Katzen zu produzieren – so Allerca – sind die Wissenschaftler zufällig auf eine Katze gestossen, die von Natur aus harmlos für Allergiker ist, weil sie eine leicht veränderte Version des Proteins Fel d1 besitzt. Diese natürliche Abweichung findet man bei einer von 50'000 Katzen. Allerca will diesen seltenen Typ durch selektive Zucht vervielfachen und vermarkten. Der Preis der Katzen ist 4'000 Dollar pro Stück. Trotz dem hohen Preis und trotz der Tatsache, dass es nicht endgültig bewiesen wurde, dass die Katzen keine Allergien auslösen, gibt es eine lange Warteliste, die bis ins Jahr 2008 reicht, wobei einige Käufer bereit sind, einen höheren Betrag von 6'000 Dollar zu bezahlen, um damit die Wartezeit zu verkürzen.³⁰⁰ Die Forschungsarbeit an der Herstellung transgenen hypoallergenen Katzen läuft weiter – die Biotech-Firma Felix Pets aus Denver ist zurzeit damit intensiv beschäftigt.

²⁹⁷ Glo-No-Glo (2004). Nature Genetics, Vol. 36, S. 15.

²⁹⁸ <http://www.glofish.com>.

²⁹⁹ Allergen-free cats? (2004). Nature Genetics, Vol. 36, S.1251.

³⁰⁰ <http://www.nature.com/news/2006/060925/full/060925-5.html>.

9. Gentech-Futtermittel und Tiergesundheit

9.1 Zulassungen von Gentech-Futtermitteln

Das Bundesamt für Landwirtschaft BLW macht jährlich Angaben zu Importen von Futtermitteln und den Anteilen mit GVO-Deklaration (Tabelle 7). Die Schweiz importierte 2005 insgesamt 356'150 Tonnen Futtermittel. Davon waren 0.21% oder 733 Tonnen gentechnisch veränderte Futtermittel. Es herrscht allerdings keine Transparenz, wer in der Schweiz diese Gentech-Futtermittel verfüttert. Betroffen als GVO-Futtermittel sind deklarationspflichtige Mais- und Sojaprodukte für die Tierernährung, die beim Import als GVO deklariert wurden. Die Zahlen basieren auf den Angaben der Eidgenössischen Oberzolldirektion.

Tabelle 7. Statistik der GVO-Futtermittel-Importe³⁰¹

Jahr	Importe total, t	Importe mit GVO-Deklaration, t	Anteil mit GVO-Deklaration, %
1999	174'340	87'630	50.3
2000	209'172	41'533	19.9
2001	272'991	3'781	1.4
2002	318'068	2'563	0.8
2003	412'163	688	0.17
2004	383'596	2'102	0.55
2005	356'150	733	0.21

In der Schweiz sind verschiedene gentechnisch veränderte Futtermittel zugelassen worden (Tabelle 8). Alle zugelassenen GVO bzw. GVO-Produkte in der Schweiz wurden einer behördlichen Sicherheitsbewertung unterzogen und wurden im Rahmen der Risikobewertung als sicher eingestuft und somit für die unbeschränkte Anwendung freigegeben.

Tabelle 8. Stand der in der Schweiz zugelassenen gentechnisch veränderten Bestandteile für Futtermittel (Stand 2006)

Liste der zugelassenen gentechnisch veränderten Ausgangsprodukte und Einzelfuttermittel (GVO-Futtermittelliste I) (Stand 1.1.2006)		
Bezeichnung	Ausgangsprodukte und Einzelfuttermittel	Zulassungsdatum
GTS-Soja (Monsanto)	alle	20. Dezember 1997
Mais Bt 176 (Syngenta)	alle	6. Januar 1998
Mais Bt 11 (Syngenta)	alle	14. Oktober 1998
Mais MON810 (Monsanto)	alle	27. Juli 2000
alle gentechnisch veränderten Organismen, die in der EG zugelassen sind	Maiskleber	
alle gentechnisch veränderten Organismen, die in der EG zugelassen sind	Maiskleberfutter	
alle gentechnisch veränderten Organismen, die in der EG zugelassen sind	Maisspindelmehl	
alle gentechnisch veränderten Organismen, die in der EG zugelassen sind	Sojaextraktionsschrot	
alle gentechnisch veränderten Organismen, die in der EG zugelassen sind	Sojakuchen	

³⁰¹ Eidgenössische Forschungsanstalt für Nutztiere und Milchwirtschaft (ALP) (2006). Statistik der GVO-Futtermittel-Importe. ALP, 8.2.06.

Liste der zugelassenen gentechnisch veränderten Zusatzstoffe und Diätfuttermittel (GVO-Futtermittelliste II) (Stand 27. November 2005)		
Bezeichnung	Zusatzstoffe und Diätfuttermittel	Zulassungsdatum
Keine Produkte	-	-

In der EU, die eine vergleichbare Risikobewertung wie die Schweiz einsetzt, ist die gegenwärtige Form der Risikobewertung unter einigen Mitgliedstaaten umstritten. So sollen beispielsweise wesentliche Informationen, die die Sicherheit eines Lebensmittels bzw. Futtermittels belegen sollen (z.B. chronische toxikologische Studien) von den Antragstellern im Rahmen des Zulassungsverfahrens nicht vorgelegt und auch von den Behörden nicht eingefordert werden. Wissenschaftliche Studien weisen auf deutliche Mängel der behördlichen Risikobewertung von GMO hin (siehe dazu Müller 2004³⁰² und die von Müller zitierte Literatur).

Durch die Verfütterung von gentechnisch veränderten Futtermitteln ergeben sich tierschützerisch zwei Probleme: Erstens stellt sich die Frage, inwieweit solche Gentech-Futtermittel einen Einfluss auf die Gesundheit von Tieren haben können. Zweitens tangiert die Abklärung der Sicherheit von gentechnisch veränderten Lebens- und Futtermitteln mittels Fütterungsversuchen an Tieren auch Fragen der Tierversuchsproblematik.

9.2 Fütterungsversuche

Informationen über mögliche negative Einwirkungen erhält man aus Fütterungsversuchen an Tieren, die mit Gentech-Produkten ausgeführt werden, welche als Futtermittel oder als Lebensmittel zugelassen oder für den Markt vorgesehen sind. Die Fütterungsversuche werden allerdings vorwiegend zur Abklärung möglicher Schädigungen des Menschen, teilweise aber auch zwecks Abklärungen von Einwirkungen auf das Tier durchgeführt.

Tabelle 9 gibt einen Überblick zu Fütterungsversuchen an Tieren und deren Auswirkungen auf die Gesundheit der Tiere. Einige dieser Studien sind anschliessend näher beschrieben: direkte Fütterung in der Landwirtschaft (Kapitel 9.3) sowie ausgewählte Fütterungsversuche an Tieren unter Laborbedingungen (Kapitel 9.4).

³⁰² Müller, W. (2004). Recherche und Analyse von Indizien bezüglich humantoxikologischer Risiken von gentechnisch veränderten Soja- und Mais-Pflanzen. Im Auftrag des Landes Oberösterreich, Wien, 10.4.2004, <http://www.eco-risk.at/de/stage1/data.php?cat=2>.

Tabelle 9. Übersicht zu Fütterungsversuchen an Tieren und deren Auswirkungen auf die Gesundheit der Tiere

Thema	GentechKonstrukt	Testverfahren	Auswirkungen	Institut, Literatur
Horizontaler Gentransfer im Magen-Darmtrakt	Bakterienvirus (M13)	Fütterungsversuche an Mäusen	Einige Prozent der M13-Test-DNA in Form von Fragmenten überstehen die Passage durch den Gastrointestinaltrakt. Die M13-DNA gelangt über die Epithelien der Darmwand in Zellen der Peyerschen Plaques, in periphere weisse Blutzellen und in Zellen von Milz und Leber. <i>Wir wissen nur sehr wenig über die Existenz von Abwehrmechanismen des Organismus gegen den "Angriff" fremder DNA. (...) Auf diesem Gebiet ist noch intensive Forschung erforderlich, bevor man Empfehlungen für die Ernährung des Menschen aussprechen kann.</i>	Institut für Genetik, Universität Köln 303,304
Transgene Pflanzen-DNA im Verdauungstrakt und im Gewebe von Schafen und Schweinen nach Fütterung von RR-Raps	Transgener Raps (Roundup Ready, RR) und eine isogene Linie, aus der RR-Raps produziert wurde (von Monsanto)	Fütterungsversuche an Schafen und Schweinen	<i>The techniques used enabled demonstration of uptake of low-copy endogenous and transgenic DNA fragments in gastrointestinal tract tissues of both lambs and pigs, and for the first time, uptake of transgene fragments into visceral tissue (kidney, liver) in pigs was also observed.</i>	Agriculture and Agri-Food Canada Research Centres 305
Passage von Gentech-Soja im Magen-Darmtrakt des Menschen	Gentech-Soja	Versuche am Menschen	In den Ausscheidungen der Personen mit künstlichem Darmausgang konnten Bakterien festgestellt werden, die Resistenz gegen Glyphosat zeigten. Glyphosat-resistente Darmbakterien wurden auch vor der Mahlzeit mit GV-Soja festgestellt. Die Wissenschaftler nehmen daher eine andere Herkunft der Glyphosatresistenz als die Mahlzeit mit Gentech-Soja an. Bei den Testpersonen mit intaktem Verdauungstrakt wurde keine transgene DNA in den Ausscheidungen festgestellt.	University of Newcastle 306
Transfer von DNA aus Futtermitteln in tierisches Gewebe	Mais MON 810 mit Cry1Ab-Gen aus Bacillus thuringiensis mit CaMV35S promoter und NOS terminator	Fütterungsversuche an Schafen und Schweinen	<i>A small fragment of the Cry1A(b) transgene was detected in blood, liver, spleen and kidney of the animals raised with the transgenic feed. The intact Cry1A(b) gene or its minimal functional unit were never detected.</i>	Università Cattolica S. Cuore, Piacenza 307

³⁰³ Doerfler, W. und Schubbert, R. (1997). Fremde DNA im Säugersystem: DNA aus der Nahrung gelangt über die Darmschleimhaut in den Organismus. Deutsches Ärzteblatt 94, Ausgabe 51-52 vom 22.12.1997, Seite A-3465 / B-2921 / C-2717, <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=8940>.

³⁰⁴ Schubbert, R. et al. (1997). Foreign (M13) DNA Ingested by Mice Reaches Peripheral Leukocytes, Spleen, and Liver Via the Intestinal Wall Mucosa and can be Covalently Linked to Mouse DNA. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, Vol. 94, No. 3. (Feb. 4, 1997), pp. 961-966.

³⁰⁵ Sharma, R. et al. (2006). Detection of Transgenic and Endogenous Plant DNA in Digesta and Tissues of Sheep and Pigs Fed Roundup Ready Canola Meal. J. Agric. Food Chem., 54 (5), 1699 -1709, <http://pubs.acs.org/cgi-bin/article.cgi/jafcau/2006/54/i05/pdf/jf052459o.pdf>.

³⁰⁶ Netherwood, T. (2004). Assessing the survival of transgenic plant DNA in the human gastrointestinal tract. Nature Biotechnology, Vol. 22, Number 2, Februar 2004, S. 204, <http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nbt/journal/v22/n2/abs/nbt934.html>.

³⁰⁷ Mazza, R. et al. (2005). Assessing the transfer of genetically modified DNA from feed to animal tissues. Transgenic

Gentech-Mais und Kuhsterben	Verfütterung von Futtermitteln (Silage, Körnermais), die das Bt-Toxin aus Bt-176-Mais enthalten	Landwirtschaftliche Praxis auf dem Bauernhof	Auf einem Hof im hessischen Wölfersheim sterben innerhalb von zwei Jahren zwölf Milchkühe	Landwirt Gottfried Glöckner, Wölfersheim (Hessen) 308
Fütterungsversuche Arpad Pusztai	Kartoffeln mit Gen aus <i>Galanthus nivalis</i>	Fütterungsversuch an Ratten	<i>Diets containing genetically modified (GM) potatoes expressing the lectin Galanthus nivalis agglutinin (GNA) had variable effects on different parts of the rat gastrointestinal tract. Some effects, such as the proliferation of the gastric mucosa, were mainly due to the expression of the GNA transgene. However, other parts of the construct or the genetic transformation (or both) could also have contributed to the overall biological effects of the GNA-GM potatoes, particularly on the small intestine and caecum.</i>	Rowett Research Institut, Aberdeen, 1997/98 309
Dossier Monsanto zu MON 863 und MON 863 x MON 810	Mais MON 863 mit Cry3Bb1-Gen aus <i>Bacillus thuringiensis</i> ; Mais MON 810 mit Cry1Ab-Gen aus <i>Bacillus thuringiensis</i> und nptII-Gene aus <i>Escherichia coli</i>	Fütterungsversuche Ratten (90 Tage)	<i>La commission du génie biomoléculaire française (CGB) s'est inquiétée de nombreux effets biologiques :</i> - "augmentation significative des globules blancs et des lymphocytes chez les mâles" - "baisse des réticulocytes" - "augmentation significative de la glycémie chez les femelles" - "fréquence plus élevée d'anomalies (inflammation, régénération...)"	Commission du Génie Bio-moléculaire, CGB 310
Einflüsse von Gentech Soja auf Ratten	Gentechnisch veränderte Soja (nicht spezifiziert)	Fütterungsversuch an Ratten	<i>Thus, according to these results, the abnormally high level of posterity death has been detected at the posterity of the female species with GM-soy added to their food. And 36% percent of born rats weighed less than 20 grams that is an evidence of their extremely weak condition.</i>	Russian Academy of Sciences 311
Einflüsse von Gentech Erbsen auf Mäuse	Gen aus Bohnen (alpha-Amylase-Inhibitor) auf Erbsen übertragen;	Fütterungsversuch an Mäusen	Mäuse, die gentechnisch veränderte Erbsen erhielten, zeigten eine Immunreaktion nach zwei Wochen, welche bis zur vierten Woche der Fütterung zunahm. Die Reaktion dieser Mäuse war durch eine Entzündung der Lungen der Mäuse charakterisiert und die Antikörper im Serum wurden erhöht.	Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO), Australien 312

- Research, Vol. 14, S. 775,
<http://www.ingentaconnect.com/content/klu/trag/2005/00000014/00000005/00000009;jsessionid=8naarbbkhgnta.alice>.
308 BioSicherheit (2003). Neue Diskussion um die Sicherheit von Bt-Mais. Tote Milchkühe: Bt-Mais unter Verdacht. BioSicherheit, 9.12.2003, <http://www.biosicherheit.de/aktuell/248.doku.html>.
309 Ewen, S. und Pusztai, A. (1999). Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing *Galanthus nivalis* lectin on rat small intestine. *The Lancet*, Volume 354, Issue 9187, 16 October 1999, S. 1353-1354.
310 Kempf, H. (2004). L'expertise confidentielle sur un inquietant mais transgénique. *Le Monde*, 22.4.04, http://www.lemonde.fr/web/imprimer_article/0,1-0@2-3226,36-362061,0.html.
311 Regnum News (2005). Genetically modified soy affects posterity: Results of Russian scientists' studies. *Regnum News*, 4.11.05, <http://www.regnum.ru/english/526651.html>.
312 Prescott, V.E. et al. (2005). Transgenic Expression of Bean α -Amylase Inhibitor in Peas Results in Altered Structure and Immunogenicity. *Journal of agricultural and food chemistry*, Volume 53, Issue 23, S. 9023 – 9030.

Histopathologische und immunologische Studie: Einflüsse von Gentech Soja auf Mäuse	Gentech-Soja (nicht spezifiziert)	Fütterungsversuch an Mäuse	<i>Our observations demonstrate significant modifications of some nuclear features in GM-fed mice. In particular, GM fed-mice show irregularly shaped nuclei, which generally represents an index of high metabolic rate, and a higher number of nuclear pores, suggestive of intense molecular trafficking. Moreover, the roundish nucleoli of control animals change in more irregular nucleoli with numerous small fibrillar centres and abundant dense fibrillar component in GM-fed mice, modifications typical of increased metabolic rate. Accordingly, nucleoplasmic (snRNPs and SC-35) and nucleolar (fibrillarin) splicing factors are more abundant in hepatocyte nuclei of GM-fed than in control mice. In conclusion, our data suggest that GM soybean intake can influence hepatocyte nuclear features in young and adult mice; however, the mechanisms responsible for such alterations remain unknown.</i>	University of Urbino 313
Histopathologische Studie: Einfluss auf strukturelle Elemente in den Zellen	Gentech-Soja (nicht spezifiziert)	Fütterungsversuchen an Mäusen	<i>Our observations demonstrate that, although no structural modification occurs in pancreatic acinar cells of mice fed on GM soybean, quantitative changes of some cellular constituents take place in comparison to control animals. In particular, a diet containing significant amount of GM food seems to influence the zymogen synthesis and processing.</i>	University of Urbino 314
Einfluss von Bt-Mais auf Ratten	MON863-Mais (Handelsname YieldGard®) der Firma Monsanto	Fütterungsversuch an Ratten	<i>Overall health, body weight gain, food consumption, clinical pathology parameters (hematology, blood chemistry, urinalysis), organ weights, gross and microscopic appearance of tissues were comparable between groups fed diets containing MON 863 and conventional corn varieties. This study complements extensive agronomic, compositional and farm animal feeding studies with MON 863 grain, confirming that it is as safe and nutritious as existing conventional corn varieties.</i>	Monsanto Company und Covance Laboratories 315

- 313 Malatesta, M. et al. (2002). Ultrastructural Morphometrical and Immunocytochemical Analyses of Hepatocyte Nuclei from Mice Fed on Genetically Modified Soybean. Cell Structure and Function, Vol. 27 (2002) , No. 4 pp.173-180, http://www.jstage.jst.go.jp/article/csf/27/4/173/_pdf.
- 314 Malatesta, M. et al. (2002). Ultrastructural analysis of pancreatic acinar cells from mice fed on genetically modified soybean. Journal of Anatomy, Volume 201, Page 409, November 2002, <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1046/j.0021-8782.2002.00103.x>.
- 315 Hammond, B. et al. (2006). Results of a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn rootworm-protected corn. Food and Chemical Toxicology, Volume 44, Issue 2 , February 2006, Pages 147-160, http://www.sciencedirect.com/science?_ob=MIimg&_imagekey=B6T6P-4GV2NS2-4-5&_cdi=5036&_user=791130&_orig=browse&_coverDate=02%2F28%2F2006&_sk=999559997&view=c&wchp=dGLbVlz-zSkWb&md5=4224bc6e87dc7d083cb14ea159fd0fce&ie=/sarticle.pdf.

Einfluss der Fütterung von Bt-Mais auf Kühe	Bt-Mais (Cry1Ab): N4242Bt, N4242 non-Bt, N7333Bt, und N7333 non-Bt; Syngenta Seeds	Verfütterung an Kühe	<i>In all experiments, incorporation of the Bt trait into corn had no consistent effect on cattle performance. In addition, background genetics of the corn hybrids appeared to have a more consistent impact on performance than did presence of the Bt trait.</i>	University of Nebraska, und Syngenta Seeds 316
Effekte von MON810-Mais auf Verdauung und Milchproduktion	HR/Bt-Mais (MON810)	Verfütterung an Kühe	<i>These data demonstrate equivalence of nutritional value and production efficiency for corn containing Bt-MON810 compared with its control and for RR-GA21 corn compared with its control.</i>	Purdue University und Monsanto 317
Immunologische Studie: Immunantwort nach Applikation von Cry1Ac im Magen und Bauchfell von Mäusen	Kristalline und lösliche Form des Cry1Ac Protoxins aus <i>Bacillus thuringiensis</i>	Applikation von Cry1Ac im Magen und Bauchfell	<i>Systemic immune responses were attained with doses of soluble Cry1Ac ranging from 0.1 to 100 µg by both routes, and the maximal effect was obtained with the highest doses. High anti-Cry1Ac IgG antibody levels were detected in the large and small intestine fluids from mice receiving the antigen via IP. These data indicate that Cry1Ac is a potent systemic and mucosal immunogen.</i>	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (Kuba) und Department of Cell Biology, CINVESTAV-IPN, Mexiko 318
Immunologische Studie: Immunantwort nach Applikation von Cry1Ac im Magen und Bauchfell von Mäusen	Rekombinantes Cry1Ac Protoxin	Applikation von Cry1Ac	<i>Cry1Ac toxin administration induced a strong immune response in serum but in the small intestinal fluids only anti-Cry1Ac IgA antibodies were detected. The data obtained in the present study confirm that the Cry1Ac protoxin is a potent immunogen able to induce a specific immune response in the mucosal tissue, which has not been observed in response to most other proteins.</i>	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (Kuba), Universidad Autonoma de Mexico und Department of Cell Biology, CINVESTAV-IPN, Mexiko 319
Einwirkung von Bt176-Mais auf Brathühner	Bt-Mais (Event 176-derived hybrid number 5506BTX)	Verfütterung an Brathühner	<i>Broilers raised on diets prepared from the transgenic corn exhibited significantly better feed conversion ratios and improved yield of the Pectoralis minor breast muscle. Although it is not clear whether this enhanced performance was attributable to the transgenic corn per se, or due to possible slight differences in overall composition of the formulated diets, it was clear that the transgenic corn had no deleterious effects in this study.</i>	North Carolina State University und Novartis Seeds Biotechnology Research Unit 320

- 316 Folmer, J.D. et al. (2002). Utilization of Bt corn residues by grazing beef steers and Bt corn silage and grain by growing beef cattle and lactating dairy cows. *Journal of Animal Science*, Vol 80, Issue 5 1352-1361, <http://jas.fass.org/cgi/reprint/80/5/1352?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&author1=Folmer&fulltext=bt+corn&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>.
- 317 Donkin, S.S. et al. (2003). Effects of Feeding Silage and Grain from Glyphosate-Tolerant or Insect-Protected Corn Hybrids on Feed Intake, Ruminant Digestion, and Milk Production in Dairy Cattle. *J. Dairy Sci.* 86:1780-1788.
- 318 Vázquez-Padrón, R.I. et al. (1999) Intragastic and intraperitoneal administration of Cry1Ac protoxin from *Bacillus thuringiensis* induces systemic and mucosal antibody responses in mice. *Life Sciences*, Volume 64, Issue 21, 16 April 1999, Pages 1897-1912.
- 319 Vazquez, R.I. et al. (2000). Characterization of the mucosal and systemic immune response induced by Cry1Ac protein from *Bacillus thuringiensis* HD 73 in mice. *Braz J Med Biol Res*, Feb. 2000, vol.33, no.2, p.147-155, <http://www.scielo.br/pdf/bjmb/v33n2/3681c.pdf>.

Lebendmasse der weiblichen Wachteln nach 6 Wochen, (B) Legeleistung und (C) Schlupfleistung der Wachteln, die mit isogenem (blau) bzw. transgenem Mais (grün) über 10 Generationen gefüttert wurden	Untersuchte Futtermittel: Körnermais, Maissilage, Sojabohnen, Zuckerrüben, Kartoffeln; Fremdgegen nicht angegeben	Langzeit-Fütterungsversuche mit Wachteln über zehn Wochen	<i>Die Zwischenauswertung nach der 10. Generation ergab im Mittel über alle Generationen keine signifikanten Unterschiede in der Lebendmasse der Jungtiere, der Legeleistung der Wachtelhennen</i>	FAL, Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft BfEL, Bundesforschungsanstalt für Ernährung und Lebensmittel BfR, Bundesinstitut für Risikobewertung 321
Detektion transgener DNA in Milch und anderen Körperflüssigkeiten	Roundup Ready Soja GTS 40-3-2 und Yield Gard Bt Mais MON810	Fütterungsversuche an Kühen	<i>The current paper supports earlier work, which has shown that tDNA could not be detected in milk derived from animals receiving diets containing GM feed ingredients. The DNA in the complex feed matrix reaches and is detectable in the duodenum. The results of the current study also confirm earlier findings that DNA fragments of rubisco are found in a range of sample types, including blood and milk, and evidence is reported that the size of these fragments is larger than previously established.</i>	The University of Reading und ADAS Nutritional Sciences Research Unit (England) 322
Bt-Baumwolle verursacht Allergien	Bt-Baumwolle (MECH-184, MECH-162, MECH-12, MRC-6301, RCH-138, RCH-2, RCH-118, ANKUR-09, ANKUR-651, PROGRO-144, BANNI-145, MALLIKA-207 von Monsanto-Mahyco, Rassi Seeds, Ankur, Proagro, Nugivedu	Allergische Reaktionen von Menschen	<i>All the evidence gathered during the investigation shows that Bt. has been causing skin, upper respiratory tract and eye allergy among persons exposed to cotton. The symptoms vary from mild, moderate to very severe to the extent that one woman had to be admitted for 9 days as a result of allergy. The authorities concerned with approving, promoting and monitoring the Bt cotton need to conduct a detailed investigation on this aspect and appropriate corrective measures are needed. There is a need to spread awareness in cotton growing regions about the allergic characteristic of the plant so that people can identify the cause and take preventive measures.</i>	Ashish Gupta, Ashish Mandaloi, Amulya Nidhi, Indien 323

Aus Tabelle 9 können summarisch folgende Schlüsse gezogen werden:

- DNA kann in Form von Fragmenten die Passage durch den Gastrointestinaltrakt überstehen. Bei Schafen und Schweinen wurden transgene Fragmente in Nieren- und Lebergewebe beobachtet. Kleine Fragmente eines Bt-Gens (Cry1A(b)) wurden im Blut, der Leber, der Milz und der Niere von

³²⁰ Brake, J. und Vlachos, D. (1998). Evaluation of Transgenic Event 176 "Bt" Corn in Broiler Chickens. Poultry Science 77:648-653, <http://www.poultryscience.org/ps/paperpdfs/98/ps98648.pdf>.

³²¹ Flachowsky, G., Aulrich, K., Böhme, H., Halle, I., Schwägele, F. und Broll, H. (2006). Zur Bewertung von Futtermitteln aus gentechnisch veränderten Pflanzen. FORSCHUNGSREPORT, 1/2006, http://www.biosicherheit.de/pdf/aktuell/forschungsreport_fuetterung_0106.pdf.

³²² Phipps, R.H. et al. (2003). Detection of Transgenic and Endogenous Plant DNA in Rumen Fluid, Duodenal Digesta, Milk, Blood, and Feces of Lactating Dairy Cows. J. Dairy Sci. 86:4070-4078, <http://www.weihenstephan.de/fml/physio/sonstig/Phipps-et-al-2003.pdf>.

³²³ Impact of Bt Cotton on Farmers' Health (in Barwani and Dhar District of Madhya Pradesh). Investigation Report. Oct - Dec 2005. Impact of Bt Cotton on Farmers' Health Part 1, <http://www.gmwatch.org/print-archive2.asp?arcid=6265>. The Impact of Bt Cotton - part 2 (21/2/2006), <http://www.gmwatch.org/print-archive2.asp?arcid=6266>.

Schweinen und Schafen, die mit Gentech-Futtermitteln gefüttert wurden, gefunden. Auf diesem Gebiet ist noch intensive Forschung erforderlich.

- Diverse Fütterungsversuche an Ratten weisen auf Veränderungen des Blutbilds, Gewichtsverluste, erhöhte Sterberaten bei den Nachkommen, Immunreaktionen oder Entzündungen hin.
- Histopathologische und immunologische Studien weisen auf zelluläre Anomalien hin. Die verantwortlichen Mechanismen sind unbekannt.
- Fütterungsstudien unter Beteiligung der Gentech-Industrie (Monsanto, Syngenta Seeds, Novartis Seeds) finden keine negativen Effekte auf Tiere in Fütterungsversuchen.
- Immunologische Studien weisen darauf hin, dass – in Abhängigkeit der Konzentration der Bt-Eiweisse, welche auf das Bauchfell von Mäusen appliziert wurden – Immunreaktionen auf Bt-Eiweisse eintreten können. Bt-Eiweisse können potente Immunogene sein.

Einige der in Tabelle 9 aufgelisteten Studien wurden von Müller³²⁴ kritisch analysiert. Er kommt zu folgenden zusammenfassenden Feststellungen:

- Es sind nur wenige Studien in der wissenschaftlichen Literatur vorhanden, die experimentell oder epidemiologisch die Toxizität von RR-Soja oder Mais evaluiert haben.
- Die Gleichwertigkeit des Toxins aus E. coli mit dem Toxin aus der kommerzialisierten RR-Sojabohne wurde nicht nachgewiesen.
- Akute Toxizitätstests: Aussagen über langfristige Effekte können nicht gemacht werden.
- In Fütterungsversuchen werden oft kommerzielle Futterverwertungsstudien (Leistungs- und Ertragsparameter wie Körpergewicht, Körpergewichtszuwachs, Organgewichte bzw. Konsumation) anstatt toxikologischer Parameter getestet.
- Inkonsistente oder fehlende Angabe von Daten und Mängel in der Methodik erschweren die Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse.
- Das Konzept der substanziellen Äquivalenz ist ungeeignet, um eine Aussage über die Sicherheit eines Lebensmittels zu treffen.
- Signifikante Unterschiede werden oft als "biologisch nicht relevant" klassifiziert.
- Negative Effekte von Bt-Toxinen im Verdauungssystem können derzeit nicht ausgeschlossen werden.

Fasst man die Beispiele in Tabelle 9 zusammen und berücksichtigt andere Analysen (hier am Beispiel von Müller (2004), so können Gentech-Futtermittel (bzw. Gentech-Lebensmittel) nicht als belegt sicher erklärt werden. Dies geht auch aus einem EU Dokument hervor, das allerdings der Öffentlichkeit vorenthalten wurde.

Europäische NGO haben ein geheimgehaltenes Dokument der Europäischen Kommission öffentlich gemacht.³²⁵ Die NGO publizierten aus diesem Dokument Zitate der EU Kommission, die aus dem Bericht zum WTO-Streit zwischen den USA und der EU stammen (aus: WTO (2006). Reports out on biotech disputes. WTO 2006 NEWS ITEMS, 29.9.06).

³²⁴ Müller, W. (2004). Recherche und Analyse von Indizien bezüglich humantoxikologischer Risiken von gentechnisch veränderten Soja- und Mais-Pflanzen. Im Auftrag des Landes Oberösterreich, Wien, 10.4.2004, <http://www.eco-risk.at/de/stage1/data.php?cat=2>.

³²⁵ FoEE und Greenpeace (2006). Hidden uncertainties. What the European Commission doesn't want us to know about the risks of GMOs. FoEE und Greenpeace, April 2006, http://www.foeeurope.org/publications/2006/hidden_uncertainties.pdf.

Die Analyse des WTO-Dokuments belegt, dass die Kommission Gentech-Pflanzen und Gentech-Nahrung zugelassen hat, trotz gravierender Gesundheits- und Umweltbedenken für Mensch und Tier. Aus dem folgenden Zitat (para 65 im EU-Dokument) geht hervor, wie die EU Kommission zum Schluss kommt, dass die Risikoanalysen für Gefährdungen von Mensch und Tier noch ungenügend sind. Die EU Kommission betont, dass es nur wenige Leitlinien internationaler Expertengruppen oder Organisationen für Risikoanalysen gibt, weder bezüglich der Einwirkung von Gentech-Pflanzen auf die Gesundheit der Tiere (gemeint sind Tiere, die als Nahrung dienen, Zuchttiere oder sogar alle relevanten nicht-domestizierten Organismen der Tierwelt). Es ist – so die EU Kommission – wichtig zu beachten, dass die Tatsache, dass keine Risiken von Gentech-Pflanzen für die menschliche Gesundheit erkannt werden, nicht unbedingt mit der Abwesenheit des Risikos für die Fütterung von Tieren korreliert, was insbesondere für Nichtsäuger gilt. Dies ist unter anderem deshalb, weil Unterschiede in der Physiologie sowie im Metabolismus vorliegen, und die Art sowie die Menge der aufgenommenen Nutzpflanze eine Rolle spielen. Der indirekte Einfluss auf die Umwelt und die menschliche Gesundheit kann von direkten Einflüssen auf die tierische Gesundheit abhängen. Dieser Zusammenhang ist noch immer grösstenteils ein unerforschtes Gebiet.

9.3 Fallbeispiele: Direkte Einflüsse von Gentech-Futtermitteln

9.3.1 Gentech-Mais und Kuhsterben

Wenn Kühe schädlingsresistenten Bt-Mais fressen, ist in deren Verdauungstrakt ein Teil des aufgenommenen Bt-Toxins vorhanden. Dies muss in der Sicherheitsbewertung berücksichtigt werden. Es muss nachgewiesen werden, dass mit der Nahrung zugeführtes Bt-Toxin für die Nutztiere gesundheitlich unbedenklich ist.

Bei einem deutschen Landwirt, der genmanipulierte Pflanzen anbaut und auch an seine Kühe verfüttert, ist es zu ungeklärten Todesfällen unter seinen Tieren gekommen. Seit 1995 baute der Landwirt schädlingsresistenten Bt176-Mais auf seinen Äckern an. Von 1997 bis zum Jahr 2000 fütterte er damit auch die Kühe in seinem Stall. Die Herstellerfirma Syngenta habe laut dem Landwirt damals behauptet, das Bt-Toxineiwiss würde in Sekundenschnelle abgebaut und deshalb unproblematisch. Doch im Jahre 2001 starben fünf und 2002 sieben Kühe, weitere Tiere mussten geschlachtet werden. Seine Tiere bekamen gräulichen Durchfall, hatten Ödeme an den Eutern und Blut im Urin und in der Milch. Nachdem der Bauer allgemeine Fütterungsfehler und Infektionen als Todesursache weitgehend ausgeschlossen hatte, verdächtigte er den Gentech-Mais Bt176 der Firma Syngenta, am plötzlichen Tod seiner Kühe schuld zu sein.

Drei Monate nachdem das letzte der fünf Tiere gestorben war, informierte der Landwirt das Robert-Koch-Institut (RKI) in Berlin, das als zuständige Behörde an der EU-weiten Genehmigung des von dem Agrobiotech-Unternehmen Syngenta entwickelten Bt176-Mais beteiligt war. Das RKI leitete eine Untersuchung ein und befragte verschiedene Experten an staatlichen und privaten Forschungseinrichtungen. Die Auswertung aller Befunde lieferte keine Hinweise für den Bt-Mais als Ursache der Todesfälle. *Auf der Grundlage der zur Verfügung stehenden Datenlage und Informationen ist es deshalb in höchstem Masse unwahrscheinlich, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Verfütterung von Futtermitteln (Silage, Körnermais), die das Bt-Toxin aus Bt-176-Mais enthalten, und den Todesfällen auf dem Betrieb Glöckner besteht. Ein Langzeiteffekt, der auch einige Monate nach Absetzen der Futtermittel zu Tierverlusten führt, ist mindestens ebenso unwahrscheinlich*, so das Robert-Koch-Institut.³²⁶

Der Fall ist unbefriedigend gelöst. Syngenta hat dem Bauern zwar 2002 einen Teil des Schadens ersetzt, weigert sich aber den Gentech-Mais als Ursache anzuerkennen. Der Landwirt forderte von

³²⁶ BioSicherheit (2003). Neue Diskussion um die Sicherheit von Bt-Mais. Tote Milchkühe: Bt-Mais unter Verdacht. BioSicherheit, 9.12.03, <http://www.biosicherheit.de/de/archiv/2003/248.doku.html>.

den Behörden und der Firma Syngenta vergeblich weitere Unterstützung bei der vollständigen Aufklärung des Falles und legte dann gegenüber Greenpeace die Akten offen.

9.3.2 Gentech-Bestandteile in der Milch

Greenpeace wies im Jahre 2004 darauf hin, dass ein veröffentlichtes Untersuchungsergebnis des Forschungszentrums für Milch und Lebensmittel in Weihenstephan/Bayern aus dem Jahr 2000 Hinweise darauf liefern soll, dass gentechnisch veränderte Bestandteile aus Futtermitteln über den Weg der Verdauung in die Milch gelangen können:³²⁷ *Tatsächlich wurden in der Milch bereits Gene identifiziert, wie sie für Gen-Mais und Gen-Soja typisch sind: Aus Unterlagen, die Greenpeace vorgelegt wurden, geht hervor, dass von der Universität Weihenstephan bei München bereits im Jahr 2000 entsprechende Gene in der Milch von Kühen eines Landwirtes gefunden wurden, der jahrelang massiv Gen-Pflanzen verfüttert hatte. Die Untersuchungen wurden im Auftrag der Hessischen Landesvereinigung für Milch und Milcherzeugnisse im Jahr 2000 in Auftrag gegeben und erst drei Jahre später (!) von Greenpeace veröffentlicht.*³²⁸

Das Ereignis wurde unterschiedlich interpretiert.³²⁹ Die Wissenschaftler der Technischen Universität München kommentierten beispielsweise:³³⁰ *In wissenschaftlichen Fütterungsstudien, die nach international anerkanntem Standard durchgeführt wurden, konnten in der Milch keine Komponenten (weder als gentechnisch veränderte DNA noch als resultierendes Protein) aus der gentechnischen Veränderung der Futtermittel nachgewiesen werden. Die Futtermittel hierbei waren in der EU zugelassene gentechnisch verändertes Soja bzw. gentechnisch veränderter Mais. Die heutigen Untersuchungsmethoden für genetisches Material sind in der Lage, kleine Fragmente der DNA auch in sehr geringen Mengen zuverlässig nachzuweisen.*

Der Deutsche Bundestag³³¹ kam zum Schluss, dass bisher keine DNA aus gentechnisch veränderten Futterpflanzen in der Milch nachgewiesen werden konnte. Gefunden wurden – so der Deutsche Bundestag – lediglich kleine DNA-Bruchstücke. Diese stammten aus den Chloroplasten (Einheiten für die Photosynthese in der Pflanzenzelle), nicht aus dem Zellkern. Die Bundesregierung führte als Beleg ihrer Stellungen elf Studien aus den letzten Jahren an. In keiner dieser Untersuchungen wurde transgene DNA in der Milch gefunden.

Allerdings scheint die Faktenlage noch immer kontrovers. So gibt es Studien, die von Genen in der Milch berichten.³³² (siehe dazu Kapitel 9.4.4 sowie auch die Argumentation von Greenpeace³³³).

9.4 Fallbeispiele: Fütterungstests mit Gentech-Lebensmitteln

Im Zusammenhang mit Gentech-Lebensmitteln werden Tiere zur Evaluation von Gesundheitsrisiken eingesetzt. Die Zielsetzung ist folglich nicht primär der Schutz von Tieren gegenüber Gentech-

³²⁷ Greenpeace (2004). Gen-Konstrukte in Milch gefunden. Greenpeace, Medienmitteilung, 4.8.2004, http://www.greenpeace.de/themen/gentechnik/nachrichten/artikel/gen_konstrukte_in_milch_gefunden/.

³²⁸ Greenpeace (2004). Wie kommen die Gene in die Milch? Studien weisen Spuren von Gen-Futtermitteln nach. Facts Gentechnik 6/04, http://www.greenpeace.at/fileadmin/at/dokumente/gentechnik/Lebensmittel/Gene_in_der_Milch.pdf.

³²⁹ BioSicherheit.de (2004). Wissenschaftler widersprechen Greenpeace. Fremdgene in der Milch? <http://www.biosicherheit.de/aktuell/296.doku.html>.

³³⁰ Technische Universität München (2006). Studien zur transgenen DNA und Cry1AB Protein. <http://www.weihenstephan.de/fml/physio/sonstig/Mitteilung>.

³³¹ Deutscher Bundestag (2005). Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage FDP: Natürlich in der Milch vorkommende Nucleotidsequenzen, Drucksache 14/4572, 17.12.04, <http://www.transgen.de/pdf/1504572.pdf>.

³³² Phipps, R.H. et al. (2003). Detection of Transgenic and Endogenous Plant DNA in Rumen Fluid, Duodenal Digesta, Milk, Blood, and Feces of Lactating Dairy Cows. J. Dairy Sci. 86:4070–4078, <http://www.weihenstephan.de/fml/physio/sonstig/Phipps-et-al-2003.pdf>.

³³³ Greenpeace (2004). Jahrelang unter Verschluss gehaltene Studie weist Spuren von Gentech-Futtermitteln in der Milch nach. Facts Gentechnik, Oktober 2004, http://www.greenpeace.at/uploads/media/FS_Gene_Milch.pdf.

Produkten wie im Fall von Futtermitteln, sondern der Einsatz von Tierversuchen zur Abklärung von Gesundheitsrisiken für den Menschen.

Diese Tierversuche mit Gentech-Lebensmitteln sind tierschützerisch ambivalent. Einerseits tragen sie zu den Tierversuchen bei, andererseits sind sie ein Mittel um Gesundheitsschäden beim Menschen zu vermeiden. Heute wird immer wieder kritisiert, dass viel zu wenige Tierversuche für die Abklärung von Gesundheitsrisiken ausgeführt werden (was das tierschützerische Dilemma noch erhöht).³³⁴

Eine Literatursuche in Medline Publikationen der US National Library of Medicine ergab 101 Publikationen, welche die Begriffe 'food safety' (Lebensmittelsicherheit) und 'genetically engineered foods' (gentechnisch veränderte Lebensmittel) enthielten. Nur acht von diesen Publikationen berichteten über Forschungsergebnisse aus Versuchen an Nagetieren. Die restlichen Publikationen gaben lediglich Meinungen und Kommentare ab, ohne diese mit unterstützenden Daten zu belegen.

Eine Literatursuche in der Datenbank des US Department of Agriculture's Current Research (<http://cris.csrees.usda.gov/>) in der Periode 1994 bis 2002 ergab 3'041 Forschungsprojekte mit Bezug auf die Pflanzen-, Bio- bzw. Gentechnik. Davon waren 145 Projekte auf die Untersuchung von Toxinen und 19 auf Allergene bezogen. Aus den Zusammenfassungen dieser Publikationen konnte man erkennen, dass die meisten der Toxinstudien über den erhöhten Schädlingschutz durch die Einwirkung der Pflanzentoxine berichteten. Zwei der Toxinstudien und fünf der Allergenstudien benutzten transgene Methoden, um die Effekte bekannter, auf Menschen einwirkender Toxine, Allergene oder allergener Nahrung zu erforschen. Zwei Projekte aus dem Jahr 2001 berichteten über die Möglichkeiten der Entwicklung eines Tiermodells für Tests auf unerwartete Allergene in gentechnisch veränderter Nahrung. Keines der 3'041 Projekte bezog sich auf das Auftreten von unerwarteten Toxinen oder Allergenen in gentechnisch veränderter Nahrung.

Die Grundlage der Abklärung der Sicherheit von Gentech-Lebensmitteln ist demnach dünn. In den eher spärlichen Versuchen wurden negative Effekte auf die Versuchstiere festgestellt (Beispiele in 9.41 bis 9.4.3).

9.4.1 Negative Einflüsse von transgenen Kartoffeln auf Ratten

Eine heftige Kontroverse hat ein Fütterungsversuch von Ratten mit genmanipulierten Kartoffeln (insektenresistente Kartoffeln mit einem Lektin-Gen aus dem Schneeglöckchen *Galanthus nivellus*) ausgelöst. Die Resultate des renommierten Lebensmittelchemikers A. Pusztai waren alarmierend, da die Ratten Organschäden und Schwächungen des Immunsystems aufwiesen. Die englische Presse veröffentlichte ausführliche Berichte zu dieser Meldung³³⁵ und wurde darauf u.a. der Publikation von Falschmeldungen bezichtigt.³³⁶ Nachdem Pusztai bei der Bekanntgabe seiner Forschungsergebnisse vom Institutsdirektor fristlos entlassen wurde, kam es einige Monate später zu einem Rehabilitierungs-Memorandum durch 20 ausgewiesene Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, welche die Aussagen der Forschungsarbeiten von Arpad Pusztai unterstützen.³³⁷ Die Kontroverse bleibt bis heute bestehen.³³⁸ Was skeptisch stimmt, ist der Umstand, dass keine Risikoforschung zur Überprüfung der Resultate eingeleitet wird.³³⁹

³³⁴ Pelletier, D. (2006). Transgenic plant science priorities. *Nature Biotechnology*, Vol. 24, S. 498, <http://www.nature.com/nbt/journal/v24/n5/pdf/nbt0506-498.pdf>.

³³⁵ Guardian, Flaws in the food chain. We need a moratorium. 12.2.99; Guardian, Food scandal: Evidence of changes in the organs of rats fed GM potatoes suggests minister's safety assurances may be immature. 13.2.99.

³³⁶ Masood, E. (1999). As UK press reports come under fire. *Nature*, Vol. 397, 25.2.99, S. 637.

³³⁷ Tappeser, B. (1999). Human and animal impacts of transgenic crops. Öko-Institut e.V., Februar 1999.

³³⁸ Taz (1999). Arpad Pusztai weiter umstritten. taz, 20.5.99.

³³⁹ Die englische Royal Society hat durch sechs anonyme Experten die Resultate von A. Pusztai begutachten lassen. Die Experten kommen zum Schluss, dass die Experimente beim heutigen Stand keine vertrauenswürdige und überzeugende Grundlage für einen Beleg negativer Effekte darstellen. Der einzige Weg für Klarheit würde eine Wiederholung der Experimente darstellen: The Royal Society (1999). Review of data on possible toxicity of GM potatoes,

9.4.2 Negative Einflüsse von MON863 auf Mäuse

Die Französische Kommission für Biomolekularforschung (Commission du Génie Bio-moléculaire, CGB) äusserte für eine Gentech-Maissorte, die als Lebens- und Futtermittel zugelassen werden soll, Bedenken für die Gesundheit von Mensch und Tier. Die Kommission erklärte im Frühling 2004 den Gentech-Mais MON863 in einem vertraulichen Bericht als nicht sicher. Grundlage hierfür waren die Ergebnisse einer von Monsanto in Auftrag gegebenen Fütterungsstudie mit Ratten. Die Studie war kurz nach dem Zulassungsantrag eingereicht worden und hatte dazu gedient, mögliche gesundheitliche Auswirkungen der Gentech-Nahrungspflanze oder einzelner Substanzen wie etwa des Bt-Toxins auszuschliessen. Die Mitglieder der CGB befürchteten, dass gewisse Organveränderungen und Blutwerte bei den Ratten eine Bewertung hinsichtlich einer gesundheitlichen Unbedenklichkeit für Menschen möglicherweise nicht zuliesse. So wurde bei männlichen Ratten, denen der MON863 über 90 Tage zwangsverfüttert worden war, eine erhöhte Anzahl weisser Blutkörperchen nachgewiesen. Zudem lag das Gewicht der Nieren dieser Tiere unter dem Durchschnitt. Die CGB sah deshalb Klärungsbedarf und forderte weitere Untersuchungen.³⁴⁰ Die EU-Kommission teilte die Bedenken jedoch nicht und liess den MON863-Mais zu.

9.4.3 Negative Einflüsse insektenresistenter Erbsen auf Mäuse

Gentechnisch veränderte Erbsen wirken nicht nur giftig auf Schädlinge, sie machen auch Mäuse krank. Dies entdeckten Forschende der australischen Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO), als sie in Fütterungsversuchen abklärten, wie die von ihnen hergestellten, schädlingsresistenten Gentech-Erbsen auf Mäuse wirken.^{341,342,343}

Begonnen hatten die Forschenden ihre Arbeiten, weil sie Erbsen resistent gegen den Erbsenkäfer *Bruchus pisorum* machen wollten. Dieser legt seine Eier in die Erbsenschoten, wo die Larven dann schlüpfen und die Samen auffressen. Der Ernteverlust kann bis zu 30 Prozent betragen. Um die Verluste zu verhindern, übertrugen die CSIRO-Forscher ein Bohnen-Gen ins Erbgut der Erbsen. Anders als Erbsen werden Bohnen vom Erbsenkäfer nicht geschädigt. Verantwortlich dafür ist ein Gen, das die Bauanleitung für den Alpha-Amylase-Hemmer trägt. Dieses Eiweiss macht, dass die Käfer an den Bohnen verhungern, weil sie deren Stärke nicht verdauen können. Wie gut das Bohnen-Gen auch in den Erbsen wirkt, zeigten Versuche im Freiland: bis zu 99,5 Prozent der Gentech-Erbsen waren resistent gegen den gefräßigen Käfer.

Zunächst schien der Eingriff ins Erbgut der Erbsen harmlos zu sein, da das übertragene Gen aus Bohnen stammt, die für Menschen und Mäuse gut verträglich sind. Doch als die CSIRO-Forscher im Rahmen ihrer Risikoabklärungen die Gentech-Erbse an Mäuse verfütterten, mussten sie lernen, dass Eiweisse, die in Bohnen harmlos sind, in Erbsen gefährlich werden können. Die Fütterungsversuche zeigten nämlich folgendes: Fressen Mäuse Gentech-Erbsen, bildet ihr Immunsystem Antikörper gegen den Amylase-Hemmer. Bei den mit Bohnen oder mit nicht gentechnisch veränderten Erbsen gefütterten Mäusen hingegen bleibt die Immunreaktion aus.

Die Immunreaktion der Mäuse war derart stark, dass die Forscher nicht nur beschlossen, die weitere Entwicklung und Kommerzialisierung der Gentech-Erbse abubrechen, sondern auch herausfinden

19.5.99. http://www.royalsoc.ac.uk/st_pol54.htm. Kritische Kreise bewerten allerdings den Bericht der Royal Society als nicht massgebend: Radford, T. (1999). Scientists doubt GM food research. *Guardian*, 19.5.99.

³⁴⁰ Kempf, H. (2004). L'expertise confidentielle sur un inquietant mais transgénique. *Le Monde*, 22.4.04, http://www.lemonde.fr/web/imprimer_article/0,1-0@2-3226,36-362061,0.html.

³⁴¹ CSIRO (2005). GM pea study backs case-by-case risk assessment. CSIRO, 17.11.05, <http://www.csiro.au/index.asp?type=mediaRelease&id=212GM&style=mediaRelease>.

³⁴² CSIRO (2005). Effective risk assessment of GM field peas. CSIRO, <http://www.pi.csiro.au/GMpeas/GMpeas.htm>.

³⁴³ Vanessa E. Prescott, Peter M. Campbell, Andrew Moore, Joerg Mattes, Marc E. Rothenberg, Paul S. Foster, T. J. V. Higgins, and Simon P. Hogan (2005). Transgenic Expression of Bean α -Amylase Inhibitor in Peas Results in Altered Structure and Immunogenicity. *Journal of agricultural and food chemistry*, Volume 53, Issue 23 (November 16, 2005) pages 9023 – 9030.

wollten, weshalb die gleiche genetische Bauanleitung in Erbsen andere Auswirkungen hat als in Bohnen. Den möglichen Grund entdeckten sie, als sie die molekulare Struktur des Alpha-Amylase-Hemmers der Bohne mit derjenigen des Hemmers in der Gentech-Erbse verglichen. Dabei fanden sie heraus, dass der Amylase-Hemmer in Erbsen mit anderen Zuckern verknüpft wird als in Bohnen. In dieser unterschiedlichen Verzuckerung wiederum sehen die CSIRO-Forschenden die Ursache dafür, dass das Immunsystem der Mäuse unterschiedlich auf die Eiweisse reagiert. Da die CSIRO-Forscher es für möglich halten, dass die Erbsen auch Menschen krank machen, brachen sie ihre seit mehr als sieben Jahren laufenden Arbeiten mit diesen Pflanzen ab.

Die Ergebnisse zeigen einmal mehr, dass jede Gentech-Pflanze einzeln auf Unbedenklichkeit geprüft werden sollte und dass diese Prüfungen gründlich durchgeführt werden müssen, um allfällige gesundheitliche Gefahren rechtzeitig zu erkennen. Die gängigen Genehmigungsverfahren scheinen dies jedoch nicht immer zu gewährleisten. So kritisierten ForscherInnen, die sich anfangs letzten Dezember in Frankfurt an einer internationalen Tagung zu diesem Thema trafen, dass die bestehenden Verfahren Mängel aufweisen. Sie warfen deshalb der Politik «Blauäugigkeit» bei der Zulassung von Gentech-Pflanzen vor. Der französische Molekularbiologe Gilles-Eric Seralini bezeichnete die derzeit in der EU angewandten Testverfahren als «Skandal».

9.4.4 Horizontaler Gentransfer im Magen-Darmtrakt

Der Gentransfer von Fremdgenen aus transgenen Nutzpflanzen ist von geringerer Wahrscheinlichkeit, stellt aber auch ein Restrisiko dar. Die These, wonach DNA im Verdauungstrakt vollständig abgebaut wird, hat keine Allgemeingültigkeit.

Mittels Fütterungsversuchen an Mäusen wurde experimentell gezeigt, dass relativ grosse Bruchstücke der applizierten Viren im Kot und in Körperzellen der Tiere gefunden werden können.³⁴⁴ Ein massgebendes Experiment wurde mit einem harmlosen Bakterienvirus (M13) durchgeführt. In Mäusen wurden nach der Verabreichung des Virus noch bis 8 Stunden später gut erhaltene Restfragmente der Test-DNA ausgeschieden (etwa 1-2% der Gesamtmenge mit Bruchstücken von bis zu 25% der ursprünglichen Nukleotidkettenlänge). Die Forscher vermuten, dass auch vollständige Gene eine Darmpassage unbeschadet überstehen könnten. Das Virus-Erbgut wurde auch im Blut der Tiere gefunden. In Zellen von Darm, Leber und Milz traten bis zu 1000 Nukleotide lange Fragmente auf. Bei der Verfütterung der Bakterienviren an trächtige Mäuse fand man DNA-Fragmente in Zellen der Augen, des Gehirns, der Leber, des Thymus, des Herzen und sogar in den Hoden der Embryonen. Die Forscher schliessen nicht aus, dass Fragmente auch in die Keimbahn gelangen können.^{345,346}

Die Frage, ob es im Magen-Darm-Trakt zu einem Gentransfer kommen kann, wird heute aber kontrovers bewertet. Eine theoretische Studie kommt zum Schluss, dass ein Gentransfer von Transgenen, die durch Nahrung aufgenommen werden, auf Darmbakterien selbst bei einem worst-case-Szenario unbedeutend bleibt.³⁴⁷ Dem gegenüber ergab eine Studie in Holland unerwartete Resultate bei einem Experiment mit Antibiotikaresistenz-Genen an einem künstlichen Magen. Die DNA blieb mehrere Minuten intakt, woraus eine Übertragungswahrscheinlichkeit auf ein Magenbakterium mit 1 in 10 Millionen abgeleitet wurde. Unter Antibiotika-Applikation erhöht sich die Wahrscheinlichkeit noch um einen Faktor 10.³⁴⁸

³⁴⁴ GID (1997). Unverdaute Gene. GID 117, Februar 1997, S. 3.

³⁴⁵ Schubbert, R., Renz, D., Schmitz, B. und Doerfler, W. (1997). Foreign (M13) DNA ingested by mice reaches peripheral leukocytes, spleen and liver via the intestinal wall mucosa and can be covalently linked to mouse DNA. Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 94, S. 961.

³⁴⁶ Doerfler, W. und Schubbert, R. (1997). Fremde DNA im Säugersystem. Deutsches Ärzteblatt, Vol. 94, Heft 51-52, Dezember 1997, S. A-3465.

³⁴⁷ Mitten, D., Redenbaugh, K. und Lindemann, J. (1996). Evaluation of potential gene transfer from transgenic plants. In: Transgenic organisms and biosafety. Schmidt, E. R. und Hankeln, Th. (Hrsg.), Springer, S. 98.

³⁴⁸ MacKenzie, D. (1999). Gut reaction. New Scientist, 30.1.99, S. 4.

9.5 Empfehlungen gemäss Stand des Wissens

Das US-amerikanische Consumer Policy Institute/Consumers Union kommentiert einen ausführlichen Bericht der amerikanischen Umweltbehörde EPA wie folgt:³⁴⁹

Da unerwartete Effekte theoretisch möglich sind und in verschiedenen Experimenten beobachtet wurden, sollte die EPA Langzeit-Fütterungsstudien verlangen, in welchen die Wirkung des ganzen Nahrungsproduktes untersucht wird. Solche Untersuchung sollte an Tieren während dem Wachstum durchgeführt werden, damit die Einwirkungen auf verschiedene Organe leichter beobachtet werden können. Dabei sollten umfangreiche Daten über das Gewicht der Organe sowie über die Histopathologie und die Immunologie bereitgestellt werden. Ausserdem sollten dann Folgestudien durchgeführt werden, wenn irgendwelche Ergebnisse auf eine Instabilität des genetischen Inserts hinweist. Die FDA sollte ihre Untersuchungsverfahren für öffentliche Kommentare vorlegen, um weitere Inputs von der Wissenschaftsgemeinschaft und anderen entgegen zu nehmen.

Anlässlich des Bewilligungsverfahrens von MON863-Mais kam es zu folgenden kritischen Aussagen betreffend der Daten von Monsanto³⁵⁰ zu Fütterungsversuchen mit MON863 an Ratten:

- *Der Gen-Mais darf nicht für Lebens- und Futtermittel in EU-Ländern zugelassen werden. Wenn ein Versuch derartig auffällige Ergebnisse zeigt, muss er auf jeden Fall wiederholt werden", sagt Prof. Gilles-Eric Seralini von der staatlichen französischen Kommission CGB (Commission du Génie Biomoléculaire), die für die Risikobewertung von Gen-Pflanzen zuständig ist. Wissenschaftler wie Seralini sind durch die Aktenfreigabe nicht mehr an die bisherige Vertraulichkeit gebunden. "Die Sicherheitsstandards bei EU-Zulassungsverfahren für genmanipulierte Pflanzen sind generell unzureichend", sagt Seralini.³⁵¹*
- *Auch Prof. Arpad Pusztai, der bereits eine Risikobewertung von MON863 für die deutsche Regierung erstellt hatte, warnte vor einer Marktzulassung: "Es ist nicht anzunehmen, dass die Schäden an den inneren Organen der Ratten und dem Blutbild der Tiere auf Zufall beruhen. Die Akten zeigen zudem, dass der Versuchsaufbau ungenügend und die Datenauswertung fehlerhaft war. Weitere Untersuchungen sind zwingend notwendig."³⁵²*

³⁴⁹ Hansen, M. (2000). Comments on the human health and product characterization sections of EPA's Bt Plant-Pesticides Biopesticides Registration Action Document. Consumer Union, October 20, 2000, <http://www.consumersunion.org/food/testcpi1100.htm>.

³⁵⁰ Monsanto UK (2005). MON 863 90 Day Rat Study. 27.6.2005, <http://www.monsanto.co.uk/news/ukshowlib.phtml?uid=9048>.

³⁵¹ Seralini, G.-E. (2005). Report on MON 863 GM maize produced by MONSANTO Company June 2005. http://www.greenpeace.de/fileadmin/gpd/user_upload/themen/gentechnik/bewertung_monsanto_studie_mon863_seralin i.pdf.

³⁵² Pusztai, A. (2004). Interim report and preliminary evaluation of the summary report on the "13 Week Dietary Subchronic Comparison Study with MON 863 Corn in Rats Preceded by a 1-Week Baseline Food Consumption Determination with PMI Certified Diet #5002 (Report MSL-18175/Covance Study No. 6103-293)". Pusztai, A., 12.6.04, <http://www.gmwatch.org/p1temp.asp?pid=66&page=1>.

10. Gentech-Pflanzen und Biodiversität

Biodiversität heisst soviel wie "biologische Vielfalt" und umfasst die Artenvielfalt, den genetischen Reichtum der Arten aber auch die Fülle an verschiedenen Lebensräumen. Biodiversität ist der Oberbegriff für die Vielfalt der Ökosysteme, der Lebensgemeinschaften, der Arten und der genetischen Vielfalt innerhalb einer Art. Ausgedrückt wird die Mannigfaltigkeit und Variabilität der Lebewesen und der ökologischen Strukturen, in die sie eingebunden sind.

Gemäss der Weltnaturschutzunion IUCN sind weltweit mindestens 15'600 Tier- und Pflanzenarten vom Aussterben bedroht. Fast ein Viertel der Säugetiere und beinahe ein Drittel der Amphibien sind gefährdet. Die Liste der IUCN umfasst mehr als 7000 vom Aussterben bedrohte Tierarten. Den Grossteil der bedrohten Tiere machen mit 42 Prozent die Schildkröten aus, gefolgt von den Amphibien mit 32 Prozent. 23 Prozent der vom Aussterben bedrohten Tiere sind Säugetiere, 12 Prozent Vögel.³⁵³

Die IUCN, eine in der Schweiz begründete Institution, der 79 Regierungen, 754 NGO und 10'000 Experten angehören, gab im Jahre 2002 bekannt, dass nach Meinung der Weltnaturschutzunion die Kommerzialisierung von Gentech-Pflanzen der biologischen Vielfalt schadet.³⁵⁴ Anlässlich des „World Conservation Congress“ in Bangkok vom 17. November 2004 verabschiedete die IUCN eine Resolution für ein weltweites Moratorium des Anbaus von Gentech-Pflanzen.³⁵⁵ Transgene Pflanzen sollen erst dann freigesetzt werden dürfen, wenn ohne berechtigte Zweifel gezeigt werden kann, dass sie weder die biologische Vielfalt noch Menschen und Tiere gefährden.

Transgene Pflanzen können auf unterschiedliche Weise unerwünscht auf Tiere einwirken. Die Pflanzen bzw. ihre Transgenprodukte können auf die Individuen und Populationen von Gliederfüssern (Arthropoden), Ringelwürmern (Anneliden), Fadenwürmern (Nematoden), Pilzen oder Bakterien wirken. Kommt es dabei zu negativen Einwirkungen, so können Folgewirkungen für die weitere Nahrungskette auftreten. Reduziert eine transgene Pflanze zum Beispiel die Anzahl der Insekten auf einem Feld, werden Vögel, Fledermäuse, Nagetiere oder Amphibien weniger Nahrung finden.

Die Tatsache, dass Gentech-Pflanzen auf landwirtschaftlich genutzten Flächen angebaut werden, schliesst Einwirkungen auf die Fauna natürlicher Habitate nicht aus, da viele wild lebende Tiere oft nur dann überleben, wenn sie in der Agrarlandschaft Lebensräume und Nahrung finden. Es ist kaum bestritten, dass transgene Sorten von Kulturpflanzen längerfristig zu Veränderungen von Ökosystemen führen können. Transgene oder deren Expressionsprodukte, die in Böden gelangen, könnten zu Populationsveränderungen Anlass geben. Schädlingsresistenz kann sich negativ auf Nützlinge auswirken. Experimente zur Abklärung der Schädigung von beispielsweise Marienkäfern, Florfliegen und Bienen liegen vor und lösen Diskussionen aus. Die Beobachtung, dass Bt-Pollen, der sich auf Pflanzen ablagert, Schmetterlinge schädigen kann, hat eine grosse Kontroverse in der Wissenschaft und Reaktionen von Zulassungsbehörden hervorgerufen. Auch die Herbizid-resistenzstrategie kann sich indirekt negativ auf Nützlinge auswirken. Bei transgenen Fischen mit Merkmalen wie Wachstumssteigerung oder Kältetoleranz befürchtet man enorme ökologische Folgewirkungen, weshalb Strategien des biologischen Containments (Sterilität, Selbstmord-Gene) intensiv verfolgt werden. Grosse Besorgnis bewirken auch Freisetzungsanträge für transgene Insekten, da diese sehr mobil, fruchtbar und oft von grosser ökologischer Funktion sind.

³⁵³ Tages-Anzeiger Online (2004). 15 600 Tier- und Pflanzen-Arten sind vom Aussterben bedroht. Tages-Anzeiger Online, 17.11.04, <http://www.tages-anzeiger.ch/dyn/news/newsticker/437560.html>.

³⁵⁴ Vinha, L. (2002). Conservationist says GM crops threat to diversity. Reuters, 8.3.02.

³⁵⁵ IUCN (2005). A moratorium on the further release of genetically modified organisms (GMOs). RESWCC3.007. http://app.iucn.org/congress/members/WCC_Res_Recs_ENGLISH.pdf.

Weltweit gibt es zahlreiche Sicherheitsforschungsprojekte, die sich namentlich mit möglichen Auswirkungen von Bt-Mais auf Nicht-Zielorganismen beschäftigen. In einem Maisfeld hat es eine Vielfalt von kleinen und kleinsten Tieren, die eine Artengemeinschaft bilden und jeweils einen Platz innerhalb der Nahrungskette einnehmen. Diese Tiere kommen mit dem Bt-Toxineiwiss in Berührung, entweder direkt, indem sie von der Pflanze fressen oder indirekt, indem sie Beutetiere verspeisen oder parasitieren, die Bt-Pollen oder Bt-Pflanzenteile gefressen haben.

Transgene Pflanzen, die Industrieprodukte wie Polymere, Weichmacher oder Klebstoffe produzieren, könnten in Zukunft ein zusätzliches Problem darstellen. Von zunehmender Diskussion sind die Folgewirkungen von transgenen Pflanzen, welche hochwirksame Substanzen (z.B. Pharmaka) produzieren.

10.1 Einflüsse von Gentech-Pflanzen auf die Fauna

Fauna bezeichnet die Gesamtheit der Tierarten in einem Gebiet. Da häufig nicht die gesamte Fauna eines Gebietes untersucht wird, sondern nur bestimmte systematische Gruppen, spricht man beispielsweise von Avifauna (Gesamtheit aller Vogelarten), Entomofauna (Gesamtheit aller Insektenarten), Ichthyofauna (Gesamtheit aller Fischarten), Herpetofauna (Gesamtheit aller Reptilien, im weiteren Sinne auch der Amphibien) oder der Malacofauna (Gesamtheit aller Weichtiere).

Der Schutz der biologischen Vielfalt ist auch ein Anliegen des Tierschutzes. Gentechnik wirkt auf die Flora und Fauna monopolisierend, konzentrierend und nivellierend, nicht vielfaltserzeugend. Bisherige Erfahrungen deuten darauf hin, dass Agrogentechnik der Biodiversität schadet. Es stellt sich die Frage, inwieweit Gentech-Pflanzen negative Einflüsse auf Tiere und deren Vielfalt haben können.

Gentechnisch veränderte Pflanzen können zum Beispiel über die Nahrungskette auf Tiere einwirken.³⁵⁶

- Verschiedene wildlebende Organismen können direkt mit dem Transgenprodukt in Kontakt kommen. Abhängig von der Konzentration des Produkts und der Empfindlichkeit des jeweiligen Organismus können dabei keine, letale oder subletale Wirkungen möglich werden. Zu den Organismen, die mit dem Transgenprodukt direkt in Kontakt kommen, gehören die Pflanzenfresser (Herbivoren).
- Da das Transgenprodukt unter Umständen auch im Nektar und in Pollen vorhanden sein kann, können aber auch Milben, Bestäuber sowie Prädatoren und Parasiten direkt betroffen sein.
- Eine direkte Exposition ist zudem auch in tritrophischen Interaktionen möglich: Fressen Prädatoren und Parasiten Herbivore, die sich von transgenem Pflanzengewebe ernährt haben, können sie dann mit dem Transgenprodukt in Kontakt kommen, falls dieses in den Herbivoren intakt bleibt.
- Eine weitere mögliche Expositionsquelle stellt Honigtau dar. Viele an Pflanzen saugende Insekten scheiden einen zuckerhaltigen Kot aus, der als Honigtau bezeichnet wird. Wenn das Transgenprodukt im Honigtau ausgeschieden wird, können all diejenigen Tiere exponiert sein, die Honigtau fressen. Dazu gehören unter anderem Bienen, Wespen, Schwebfliege und Florfliege.
- Direkte Kontakte mit dem Transgenprodukt sind auch im Boden möglich.

Tabelle 10 gibt einen Überblick zu Einflüssen von Gentech-Pflanzen auf die Biodiversität in der Fauna. Einige in der Tabelle erwähnten Studien sind anschliessend näher beschrieben: die sogenannten

³⁵⁶ Vogel, B. (2005). Agro-Gentechnik und Naturschutz. Naturschutzbund Deutschland, <http://www.nabu.de/imperia/md/content/nabude/gentechnik/studien/1.pdf>.

Farm Scale Evaluations in England (Kapitel 10.2), die Frage nach der Schädigung von Schmetterlingen (10.3), Bienen (10.4) und Regenwürmern (10.5).

Tabelle 10. Beispiele von Einflüssen auf die Biodiversität in der Fauna

Thema	Gentech-Konstrukt	Testverfahren	Auswirkungen	Institut, Literatur
Allgemein				
Einfluss auf biologische Vielfalt	Herbizidresistenter (HR)-Raps, HR-Mais und HR-Zuckerrüben	Dreijährige Feldversuche mit gentechnisch veränderten herbizidresistenten Nutzpflanzen	HR-Raps: 24% weniger Schmetterlinge, 44% weniger Blütenpflanzen und 39% weniger Samen an den Feldrändern HR-Zuckerrüben: 34% weniger Blüten und 39% weniger Samen Computersimulation: HR-Zuckerrübe könnte innerhalb von zwanzig Jahren zu einem Aussterben der Feldlerche führen, da durch die Breitbandherbizide die Futterpflanzen dieser Vogelart vernichtet werden.	Von der britischen Regierung in Auftrag gegebene Studie (Farm Scale Evaluations) 357
Schmetterlinge				
Schädigung Monarchfalter (<i>Danaus plexippus</i>)	Pollen von N4640-Bt-Mais	Laborversuche: Fütterung von Larven des Monarchfalters mit Bt-Maispollen	<i>In a laboratory assay we found that larvae of the monarch butterfly, Danaus plexippus, reared on milkweed leaves dusted with pollen from Bt corn, ate less, grew more slowly and suffered higher mortality than larvae reared on leaves dusted with untransformed corn pollen or on leaves without pollen.</i>	Department of Entomology, Cornell University, USA 358
Schädigung Monarchfalter (<i>Danaus plexippus</i>)	Cry1Ab-exprimierender Mais (Bt11 und MON810)	Kontinuierliche Exposition gegenüber Bt-Maispollen auf milkweed	<i>Combined data show that continuous exposure of monarch butterfly larvae to natural deposits of Bt pollen on milkweed plants within cornfields had significant effects on larval development, larval survival, and body size of resulting pupae and adults. (...) Considering that monarch butterflies</i>	Department of Entomology, University of Maryland 359

³⁵⁷ Burke, M. (2003). Farm Scale Evaluations. Managing GM crops with herbicides. Effects on farmland wildlife. Farmscale Evaluations Research Consortium and the Scientific Steering Committee.

³⁵⁸ Losey, J.E. et al. (1999). Transgenic pollen harms monarch larvae. Nature, Vol. 399, S. 214, http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nature/journal/v399/n6733/full/399214a0_fs.html&content_filetype=pdf.

³⁵⁹ Dively, G.P. et al. (2004). Effects on Monarch Butterfly Larvae (Lepidoptera: Danaidae) After Continuous Exposure to Cry1Ab-Expressing Corn During Anthesis. Environmental Entomology, Volume 33, Issue 4, S. 1116–1125, <http://www.bioone.org/archive/0046-225X/33/4/pdf/i0046-225X-33-4-1116.pdf>.

			<i>can rebound from such events and produce historically average migratory populations despite high mortality during the breeding season, it is likely that Bt corn will not affect the sustainability of monarch butterfly populations in North America.</i>	
Schädigung Tagpfauenauge (<i>Inachis io</i>)	Effekte von DK-440-BTY (Yieldgard)	Einfluss Bt-Maispollen auf Raupen des Tagpfauenauges (<i>Inachis io</i> , Nymphalidae)	Etwa 20 Prozent der Schmetterlingsraupen, die Pollen der gentechnisch veränderten Pflanzen gefressen hatten, starben	Hungarian Academy of Sciences 360
Schädigung Schmetterlings-Raupen (<i>Pieris brassicae</i> , <i>Pieris rapae</i> und <i>Plutella xylostella</i>)	Transgener Bt-176 Mais; Hybrid Pactol CB	Labor-Fütterungsversuche mit Pollen	<i>Our study indicates very clearly that even consumption of small amounts of pollen from Bt-maize can have a negative impact on caterpillars, although it seems to be quite difficult to draw any conclusions from these laboratory results that might apply to the situation under field conditions.</i>	Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Institut für biologischen Pflanzenschutz, Darmstadt 361
Schädigung Schwalbenschwanz (black swallowtails) und Monarch (<i>Danaus plexippus</i>)	Bt-176 Maisybrid	Freilandversuche mit Pollenexposition	<i>These results suggest that Bt corn incorporating event 176 can have adverse sublethal effects on black swallowtails in the field and underscore the importance of event selection in reducing environmental impacts of transgenic plants.</i>	Department of Entomology, University of Illinois 362
Schädigung Monarch (<i>Danaus plexippus</i>)	Staubbeutel von Bt-11	Labor- und Feldversuche	<i>Although laboratory studies indicated that Bt anthers are a potential hazard to monarch butterfly larvae, Field studies showed that toxic anther densities are rare in and near cornfields during anthesis.</i>	Department of Entomology, Iowa State University; USDA; Department of Environmental Biology, University of Guelph 363

³⁶⁰ Darvas, B. (2002). Effekte von DK-440-BTY (YIELDGARD) Bt-Maispollen auf Raupen des Tagpfauenauges (*Inachis io*, Nymphalidae). 48th Abs. Plant Protection Days. Übersetzung/Zusammenfassung: Dr. Andreas Traxler (1.12.2003).

³⁶¹ Felke, M. et al. (2002). Laboratory studies on the effects of pollen from Bt-maize on larvae of some butterfly species. *Journal of Applied Entomology*, Volume 126 Issue 6, S. 320, <http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1439-0418.2002.00668.x>.

³⁶² Zangerl, A.R. et al. (2001). Effects of exposure to event 176 *Bacillus thuringiensis* corn pollen on monarch and black swallowtail caterpillars under field conditions. *PNAS*, Vol. 98, No. 21, S. 11908-11912, <http://www.pnas.org/cgi/reprint/98/21/11908>.

³⁶³ Anderson, P.L. et al. (2004). Effects of Cry1Ab-Expressing Corn Anthers on Monarch Butterfly Larvae. *Environmental Entomology*, Volume 33, Issue 4, S. 1109–1115, <http://www.bioone.org/archive/0046-225X/33/4/pdf/i0046-225X-33-4-1109.pdf>.

Schädigung Kohlmotte (<i>Plutella xylostella</i>) und des Tagpfauenauges (<i>Inachis io</i>)	Bt-176 (Sorte: PACTOL CB); MON810 (Sorte: NOVELIS)	Labor- und Freilanduntersuchungen	<i>Bt-176: Die Aufnahme geringer Bt-176 Pollenmengen kann zu Verzögerungen in der Larvalentwicklung führen. MON810: Allerdings führte die Aufnahme von Staubgefäß-Bruchstücken der Linie MON810 bei diesen Tieren zu einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate.</i>	Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft, Darmstadt 364
Bienen				
Schädigung von Bienen durch transgene Pflanzen	Literaturstudie	Literaturstudie	<i>Results so far suggest that transgenic plant impacts on pollinators will depend on a case-by-case analysis of the gene concerned and its expression in the parts of the plant ingested by bees.</i>	Horticulture and Food Research Institute of New Zealand; Laboratoire de Neurobiologie Comparée des Invertébrés 365
Gentransfer im Bienendarm	Herbizidresistenter Raps (LibertyLink)	Genetisches Fingerprinting für Darmbakterien aus drei Bienenarten (Honigbiene, Erdhummel und Mauerbiene)	<i>Im Darm der Bienen liessen sich ca. 140 unterschiedliche Bakterienarten nachweisen, wovon einige, wie Simonsiella sp., Lactobacillus sp. oder Leminorella dominant in allen drei Bienenarten vorkamen. Mehr als ein Drittel aller Darmbakterien war gegenüber Glufosinat resistent. Die resistenten Bakterien kommen aus unterschiedlichsten Bakteriengruppen. Keine der resistenten Bakterien hatte das gentechnisch vermittelte pat-Gen aufgenommen - die Resistenz war also natürlich, unabhängig vom gv-Raps-Anbau vorhanden.</i>	Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL), Institut für Agrarökologie, Braunschweig 366
Transgener Rapspollen in der Bienennahrung	Herbizidresistenter Raps (LibertyLink)	Freilandstudie mit Gentech-Raps; Ansiedlung der Honigbienen- und Erdhummelvölker sowie Mauerbienen mit Nisthilfen auf dem Freisetzungsversuchsgelände	<i>Der durchschnittliche Gesamteintrag an transgenem Rapspollen wurde ermittelt. Bei der Honigbiene betrug dieser 0,1 - 3,0 Prozent. Bei den Hummeln machte der</i>	Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA), Institut für integrierten Pflanzenschutz, Kleinmachnow

364 Felke, M. und Langenbruch, G.-A. (2005). Auswirkungen des Pollens von transgenem Bt-Mais auf ausgewählte Schmetterlingslarven. BfN-Sripten 157.

365 Malone, L.A. und Pham-Delègue, M.-H. (2001). Effects of transgene products on honey bees (*Apis mellifera*) and bumblebees (*Bombus* sp.). *Apidologie*, Vol. 32, S. 287–304.

366 BioSicherheit (2004). Risikoforschung mit transgenem Raps in Deutschland. BioSicherheit. Gentransfer bei Bienen - Gibt es bei der Verdauung von Raps-Pollen-DNA im Bienendarm einen Gentransfer auf Mikroorganismen des Magen-Darmtraktes? Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft (FAL), Institut für Agrarökologie, Braunschweig. <http://www.biosicherheit.de/projekte/8.proj.html>.

			Anteil transgenen Rapspollens am Gesamtpollen bis zu 3,4 Prozent aus.	367
Toxische Wirkung von Bt-Mais auf gesunde Honigbienenvölker	Sorten Bt176 und Mon810	Prüfung der Wirkung von Bt-Maispollen im Labor mit aus dem Versuchsfeld gesammeltem Maispollen (Bt176) sowie gentechnisch aus E.coli hergestelltes Toxin	Mit der ein- und zweifachen Dosis von Bt176 und der einfachen Dosis von Mon810 wurden keine negativen Wirkungen beobachtet. Weder die Bienenzahl noch die Sammel- und Brutpflegeaktivität der Völker unterschieden sich zwischen den Versuchsgruppen. Auch das Schlupfgewicht junger Bienen unterschied sich nicht. D.h., dass gesunde Bienenvölker selbst bei extremer Exposition mit Bt-Maispollen über einen Zeitraum von sechs Wochen durch das Toxin in keiner der untersuchten Vitalfunktionen Volksstärke, Sammelaktivität, Brutpflegeaktivität und Entwicklung beeinträchtigt werden.	Universität Jena, Institut für Ernährung und Umwelt 368
Regenwürmer				
Schädigung des Regenwurms <i>Lumbricus terrestris</i>	Bt-Mais (Cry1Ab)	200-tägige Studie im Feld und Labor	No significant differences in relative weights of (Bt+) and (Bt-) corn-fed adult were observed during the first 160 days of the laboratory trial, but after 200 days adult had a significant weight loss of 18% of their initial weight when fed (Bt+) corn litter compared to a weight gain of 4% of the initial weight of (Bt-) corn-fed earthworms. Further studies are necessary to see whether or not this difference in relative weight was due to the Bt toxin or other factors discussed in the study.	Universität Bern 369

367 BioSicherheit (2004). Risikoforschung mit transgenem Raps in Deutschland. Die Auswirkungen von transgenem Raps-Pollen auf Bienen. Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft (BBA), Institut für integrierten Pflanzenschutz, Kleinmachnow. <http://www.biosicherheit.de/projekte/7.proj.html>.

368 BioSicherheit (2004). Auswirkungen von Bt-Maispollen auf die Honigbiene. Universität Jena, Institut für Ernährung und Umwelt. <http://www.biosicherheit.de/de/sicherheitsforschung/68.doku.html>.

369 Zwahlen, C., Hilbeck A., Howald, R. und Nentwig, W. (2003). Effects of transgenic Bt corn litter on the earthworm *Lumbricus terrestris*. *Molecular Ecology*, Vol. 12, Issue 4, S. 1077, <http://www.blackwellpublishing.com/abstract.asp?ref=0962-1083&vid=12&iid=4&aid=24&s=>.

Schädigung des Regenwurms <i>Aporrectodea caliginosa</i>	Bt-Mais (MEB307 Kultivar; Cry1Ab)		<i>Finely ground Bt-corn leaves added to soil had no deleterious effects on survival, growth, development or reproduction in A. caliginosa, even in high concentrations that could be considered as a worst-case scenario. Also, growth of juvenile A. caliginosa was unaffected when worms were kept in pots with a growing Bt-corn plant. Only when considering cocoon hatchability did we see a slight, but statistically significant, negative effect of Bt-corn residues.</i>	National Environmental Research Institute, Silkeborg, Dänemark 370
---	-----------------------------------	--	--	---

Folgt man den Beispielen in Tabelle 10, so sind die Einflüsse von Gentech-Pflanzen auf die Biodiversität der Fauna keinesfalls widerlegt. Die Resultate der Farm Scale Evaluations in England zeigen zum Beispiel anhand von simulierten Kausalketten, dass beim Anbau von herbizidresistenten Pflanzen Auswirkungen bis auf das Niveau des Aussterbens von Vogelarten möglich sind. Bei der Einwirkung auf Schmetterlinge ist die Datenlage kontrovers und abhängig vom Transgen in der Pflanze, was aber gewiss keine Entwarnung bedeuten kann. Während gewisse Studien Effekte ausschliessen, belegen andere höhere Mortalitäten bei Schmetterlingslarven nach der Exposition gegenüber Bt-Pollen (wobei schlussendlich die Bt-Variante, die Konzentration des exprimierten Bt-Eiweisses in der Pflanze (Pollen) und die Versuchsanordnung zur Effektabklärung (Labor, Freiland) eine mitentscheidende Rolle spielen). Eine oft geführte – tierschützerisch aber wenig befriedigende – Argumentation besagt, dass zwar lokal Schmetterlinge betroffen sind, die überregionale Population durch die Schädigung aber nicht gefährdet ist. Auch bei Bienen ist die wissenschaftliche Datenlage noch ungenügend, um negative Effekte auszuschliessen. Umsomehr, da die Effekte spezifisch für das jeweils eingeführte Transgen zu untersuchen ist. Bei den Regenwürmern ist der Stand der Untersuchungen besonders dünn und es fehlen vor allem Langzeitstudien.

10.2 Farm Scale Evaluations

Am 16. Oktober 2003 wurden die Ergebnisse der dreijährigen Feldversuche mit gentechnisch veränderten herbizidresistenten (HR) Nutzpflanzen in Grossbritannien veröffentlicht. Dies ist die weltweit grösste Studie zu ökologischen Auswirkungen des Anbaus dieser Gentech-Nutzpflanzen.³⁷¹

Die Studie wurde von der britischen Regierung in Auftrag gegeben, um die ökologischen Auswirkungen des Anbaus von HR-Nutzpflanzen auf die Vielfalt der Ackerwildkräuter und auf die Tierwelt der landwirtschaftlich genutzten Flächen zu untersuchen. Die Feldversuche fanden auf über 200 Standorten mit HR-Raps, HR-Mais und HR-Zuckerrüben statt. Die Ergebnisse wurden in Form von acht wissenschaftlichen Artikeln in der britischen Fachzeitschrift "The Philosophical Transactions of the Royal Society (Biological Sciences)" veröffentlicht (Angaben sind auf folgender Internetseite erhältlich: <http://www.defra.gov.uk/news/latest/2003/fseresults.htm>).

³⁷⁰ Vercesi, M.L. et al. (2006). Can *Bacillus thuringiensis* (Bt) corn residues and Bt-corn plants affect life-history traits in the earthworm *Aporrectodea caliginosa*? *Applied Soil Ecology*, Vol. 32, S. 180–187.

³⁷¹ Burke, M. (2003). Farm Scale Evaluations. Managing GM crops with herbicides. Effects on farmland wildlife. Farmscale Evaluations Research Consortium and the Scientific Steering Committee. <http://www.defra.gov.uk/environment/gm/fse/results/fse-summary-05.pdf>.

Gemäss der Studie gefährdet der Anbau von HR-Sommerraps und HR-Zuckerrüben Vögel und Insekten in einem deutlich höheren Ausmass als bisher angenommen. Insgesamt gilt, dass durch den Einsatz dieser HR-Pflanzen mit den dazugehörigen Breitbandherbiziden die Vielfalt der Kräuter auf dem Acker deutlich abnimmt und damit viele Futterpflanzen für Insekten, Schmetterlinge und Vögel ausfallen. So werden z.B. 24% weniger Schmetterlinge an den Feldrändern gefunden, wenn herbizidresistenter Raps angebaut wird. An den HR-Raps-Feldrändern wurden zudem 44% weniger Blütenpflanzen und 39% weniger Samen festgestellt, bei Zuckerrüben wurden 34% weniger Blüten und 39% weniger Samen gezählt.

In einer ergänzenden Arbeit wurde in einer Computersimulation errechnet, dass die Einführung einer herbizidresistenten Zuckerrübe innerhalb von zwanzig Jahren zu einem Aussterben der Feldlerche führen könnte, da durch die Breitbandherbizide speziell die Futterpflanzen dieser Vogelart vernichtet werden.

10.3 Schädigung von Schmetterlingen

Villiger³⁷² hat 1999 im Auftrag des WWF Schweiz erörtert, welche Schmetterlinge in der Schweiz potentiell gefährdet sein könnten. Die Studie zeigt, dass in der Schweiz 124 Tagsschmetterlingsarten potentiell von Pollen des transgenen Bt-Mais gefährdet sein können. Von den 124 Arten sind gemäss Roter Liste 38.7% nicht bedroht, 3.2% potentiell bedroht und 19.4% bedroht. 26.6% fallen in die Kategorie 'stark bedroht' und 12.1% sind gar vom Aussterben bedroht. Keine der aufgeführten Arten ist endemisch in der Schweiz, die meisten kommen auch in umliegenden Ländern oder in ganz Europa vor. Villiger kam 1999 zum Schluss, dass es noch unklar ist, wie sich der Anbau von transgenem Bt-Mais auf die Schmetterlingspopulationen auswirken würde. Fest stehe jedoch, dass Bt-Mais ein zusätzliches Risiko für die jetzt schon bedrohten Schmetterlingsarten wäre. Denn das Risiko auszusterben, ist bei Schmetterlingsarten, die kleine Populationen haben oder selten vorkommen, wesentlich grösser als bei häufig vorkommenden Arten.

Obwohl Schädigungen durch Gentech-Pflanzen an Schmetterlingen nachgewiesen wurden, ist heute verbreitet, den Schaden an Schmetterlingen wie folgt zu relativieren: Es werden die örtlichen Vorkommnisse der Schmetterlinge und die örtlichen Gegebenheiten der Anbauggebiete von Bt-Mais gegeneinander abgewogen. Kommt eine Schmetterlingsart in der relevanten Agrarzone mit Anbau von Bt-Pflanzen nur in einem geringen Anteil der ganzen Population vor, so wird der Schaden als unbedeutend beurteilt, auch dann, wenn die Schmetterlinge im Agrarökosystem geschädigt werden.³⁷³

Der angelegte Massstab ist somit die Erhaltung der Art und nicht der Schaden am einzelnen Individuum. Es ist eine Ermessensfrage, ob die Schädigung einzelner Schmetterlinge als tierschützerisch relevant angesehen wird. Die Frage entscheidet sich in der Abwägung zwischen der Erhaltung der Art (Biodiversität) bzw. der Verletzung der Würde einer einzelnen Kreatur.

10.3.1 Monarchfalter

Die Auseinandersetzung mit möglichen Gefahren des Anbaus von Bt-Mais für den in den USA unter Naturschutz stehenden Schmetterling *Danus plexippus* (Monarchfalter) begann auf Grund einer Studie von Losey von der Cornell University.³⁷⁴ Er hatte in Laborversuchen gezeigt, dass die Larven des Monarchfalters durch Fütterung mit Bt-Maispollen geschädigt werden können. Dieses Ergebnis sorgte für viel Diskussion und Medieninteresse.

³⁷² Villiger, M. (1999). Effekte transgener insektenresistenter Bt-Kulturpflanzen auf Nichtzielorganismen am Beispiel der Schmetterlinge. WWF Schweiz (Hrsg.), November 1999.

³⁷³ Sears, M.K. et al. (2001). Impact of Bt corn pollen on monarch butterfly populations: A risk assessment. PNAS, Vol. 98, No. 21, S. 11937–11942.

³⁷⁴ Losey, J.E. et al. (1999). Transgenic pollen harms monarch larvae. Nature, Vol. 399, S. 214, http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nature/journal/v399/n6733/full/399214a0_fs.html&content_filetype=pdf.

Nun folgte eine zweijährige Studie verschiedener US-amerikanischer Universitäten sowie des US-Landwirtschaftsministeriums.³⁷⁵ Dabei wurde untersucht, wie häufig Monarchfalter unter natürlichen Bedingungen überhaupt mit Pollen von Bt-Mais in Kontakt kommen und wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Schmetterlinge tatsächlich Bt-Pollen in für sie toxischen Mengen aufnehmen. Sie kamen für die USA zum Schluss, dass höchstens 0,012 Prozent aller Monarchfalterlarven durch die heute kommerziell angebauten Bt-Maissorten akut gefährdet werden.

Diese Untersuchungen bewerteten allerdings nur die Folgen, wenn die Schmetterlingslarven dem Bt-Maispollen vier bis fünf Tage ausgesetzt waren. Unter Feldbedingungen kommt ein geringer Teil der Monarchfalter (etwa 0,8 Prozent) jedoch zwölf Tage und länger mit Bt-Pollen in Kontakt. Die US-amerikanische Umweltbehörde EPA hatte deshalb weiterführende Untersuchungen zu möglichen Langzeiteffekten empfohlen.

Es folgten die Ergebnisse von fünf weiteren Studien. Diese wurden von BioSicherheit.de wie folgt kommentiert:³⁷⁶

Bei den zweijährigen Untersuchungen wurden die Monarchfalterlarven bis zur Entwicklung eines fertigen Schmetterlings sowohl im Labor als auch in Bt-Maisfeldern kontinuierlich mit Pflanzenblättern ernährt, auf denen sich Bt-Maispollen befunden haben. Die Maispollen-Menge auf den Blättern entsprach der Konzentration, die innerhalb von Bt-Maisfeldern während der Maisblüte typisch ist.

Danach zeigt sich, dass ein längerfristiger Verzehr von Bt-Maispollen schädliche Auswirkung auf die Raupen und deren Entwicklung hat. Die Zahl der Larven, die sich in einem Bt-Maisfeld bzw. unter den im Labor simulierten Bedingungen zum fertigen Schmetterling weiterentwickeln konnten, sank um 23,7 Prozent. Die Entwicklungszeit verlängerte sich um durchschnittlich 1,8 Tage und das Gewicht der erwachsenen Schmetterlinge war ca. 5,5 Prozent geringer als bei den Kontrolltieren, die nicht mit Bt-Maispollen in Berührung kamen.

Die festgestellte schädliche Wirkung besteht jedoch nur für jene Monarchfalter, die über längere Zeit Bt-Pollen aufnehmen. Erst wenn berücksichtigt wird, wie viele Tiere in der größten Maisanbauregion der USA (dem corn belt) mit dem Bt-Mais tatsächlich in Berührung kommen, lässt sich der Einfluss von Bt-Mais auf die Gesamt-Population des Monarchfalters ermitteln. Die Wissenschaftler rechneten dazu zwei Szenarien durch. Sie gehen davon aus, dass 2,4 Prozent der Monarchfalter in den 16 Staaten des corn belt mit dem Bt-Maispollen in Berührung kommen.

Fall 1: Da Bt-Mais die Mortalitätsrate der unmittelbar betroffenen Monarchfalter um 23,7 Prozent erhöht, ergibt sich daraus, dass die Gesamt-Population dieser Region um 0,6 Prozent abnimmt.

Fall 2: Es wird angenommen, dass die ebenfalls gemessenen längeren Entwicklungszeiten und das reduzierte Gewicht der erwachsenen Schmetterlinge einen zusätzlichen negativen Effekt auf die Fitness der Tiere haben und dadurch die Sterblichkeit zusätzlich ansteigt. Unter dieser - eher theoretischen - Annahme werden alle Tiere, die mit dem Bt-Maispollen in Berührung kommen, so geschädigt, dass sie sterben oder sich nicht reproduzieren. Danach wären nicht nur 0,6 Prozent, sondern 2,4 Prozent der Monarchfalter im corn belt betroffen.

10.3.2 Tagpfauenauge und Kohlmotte

Gentech-Mais gefährdet gemäss einer ungarischen Studie den Schmetterling Tagpfauenauge.³⁷⁷ Das Tagpfauenauge heftet seine Eier an die Unterseite von Brennnesseln, die meist am Rand von

³⁷⁵ Dively, G.P. et al. (2004). Effects on Monarch Butterfly Larvae (Lepidoptera: Danaidae) After Continuous Exposure to Cry1Ab-Expressing Corn During Anthesis. Environ. Entomol. Vol 33(4), S. 1116-1125.

³⁷⁶ BioSicherheit (2004). Untersuchungen über Langzeiteffekte von Bt-Mais. Monarchfalter: Gefahr für einzelne Raupen, aber nicht für die Population. BioSicherheit, 13.12.04, <http://www.biosicherheit.de/aktuell/314.doku.html>.

³⁷⁷ Darvas, B. (2002). Effekte von DK-440-BTY (YIELDGARD) Bt-Maispollen auf Raupen des Tagpfauenauges (Inachis io, Nymphalidae). 48th Abs. Plant Protection Days. Übersetzung/Zusammenfassung: Dr. Andreas Traxler (1.12.2003).

Maisfeldern wachsen. Nach dem Schlüpfen fressen die Raupen das Brennnesselblatt samt Maispollen. Es starben etwa 20 Prozent der Schmetterlingsraupen, die Pollen der gentechnisch veränderten Pflanzen gefressen hatten.

Das deutsche Bundesamt für Naturschutz erstellte eine ausführliche Studie unter dem Titel „Auswirkungen des Pollens von transgenem Bt-Mais auf ausgewählte Schmetterlingslarven“.³⁷⁸ Ziel der Studie war es, das Ausmass der Gefährdung von Nicht-Ziel-Schmetterlingen durch den Anbau von transgenem Bt-Mais mit Hilfe von Labor- und Freilanduntersuchungen näher zu untersuchen. Die Autoren fassen ihre Resultate wie folgt zusammen: *LD50- Werte für Pollen der transgenen Maislinie Bt-176 lagen zwischen rund 8 Pollenkörnern (Kohl motte - L4) und etwa 61 Pollenkörnern (Tagpfauenaug - L2). Die Versuche zeigen, dass die Empfindlichkeit der Larven gegenüber dem BT-Pollen zwischen den verschiedenen Arten sehr stark variiert. Innerhalb einer Art sind neonate Raupen wesentlich empfindlicher als ältere Larven. Untersuchungen zur Pollenalterung ergaben, dass die Toxizität von Maispollen der Linie Bt-176 innerhalb von drei Wochen nicht abnahm. Neben akuten toxischen Wirkungen wurden Tests zu subletalen Wirkungen an Larven der Kohlmotte (Plutella xystostella) und des Tagpfauenauges (Inachis io) durchgeführt. Die Aufnahme geringer Bt-176 Pollenmengen kann zu Verzögerungen in der Larvalentwicklung führen. Nur wenn die Schädigung der Larve in einem sehr frühen Entwicklungsstadium erfolgt, ist das Individuum in der Lage eine zunächst geringere Gewichtszunahme bis zur Verpuppung wieder auszugleichen. Auswirkungen sublethaler Effekte auf die Populationsdynamik werden diskutiert. Mais der Linie MON810 enthält vergleichsweise wenig Bt-Toxin im Pollen. Im Laborversuch wurden Larven der Kohlmotte, die sich als besonders Bt-empfindlich erwiesen hatten, selbst durch eine vergleichsweise hohe Dosis von 80 Pollenkörnern nicht signifikant geschädigt. Allerdings führte die Aufnahme von Staubgefäss-Bruchstücken der Linie MON810 bei diesen Tieren zu einer signifikant erhöhten Mortalitätsrate. Aus Sicht des Schmetterlingsschutzes erscheint der Anbau der Linie MON810 aufgrund der geringeren Toxin-Expression im Pollen weniger problematisch als die Verwendung der Linie Bt-176. Allerdings muss noch geklärt werden, wie stark die Toxin-Expression im Pollen der Linie MON810 schwanken kann. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass es zwischen verschiedenen Sorten bzw. auf grund differierender abiotischer Faktoren deutliche Variationen hinsichtlich der Toxin-Expression geben kann. Auch muss noch untersucht werden inwieweit die hohe Toxin-Konzentration in den Antheren ein Risiko darstellt.*

10.4 Schädigung von Bienen

Die heute kommerziell angebauten Gentech-Kulturpflanzen sind mit wenigen Ausnahmen mit einer Schädlings- und/oder Herbizidresistenz ausgestattet. Es gilt die Meinung, dass herbizidresistente Pflanzen keine direkt-toxischen Effekte auf Organismen auslösen, weil die herbizidtoleranz-auslösenden Enzyme in der Regel nur in Pflanzen exprimiert werden. Dagegen sind direkt toxische Effekte auf Nichtzielorganismen von schädlingsresistenten Pflanzen zu erwarten, da diese die insektiziden Proteine exprimieren. Es handelt sich um sogenannte Bt-Toxine bzw. Cry-Proteine aus *Bacillus thuringiensis*. Bis heute wurden einige tausend Bakterienstämme von *Bacillus thuringiensis* isoliert. Aufgrund der insektiziden Eigenschaften und der molekularen Verwandtschaftsverhältnisse werden generell 4 Hauptklassen von Delta-Endotoxinen (CryI, CryII, CryIII und IV) unterschieden. Die verschiedenen Cry-Proteine werden heute durch Gentransfer in zahlreichen Nutzpflanzen eingesetzt, so z.B. Cry1Ab gegen den europäischen Maisbohrer (*Ostrinia nubilalis*), Cry3Aa gegen den Colorado Kartoffelkäfer (*Leptinotarsa decemlineata*) oder Cry3Bb gegen den Maiswurzelbohrer (*Diabrotica* spp.). Andere insektizide Proteine wie Proteaseinhibitoren oder Lektine werden noch nicht in kommerziell zugelassenen Gentech-Pflanzen exprimiert.

³⁷⁸ Felke, M. und Langenbruch, G.-A. (2005). Auswirkungen des Pollens von transgenem Bt-Mais auf ausgewählte Schmetterlingslarven. BfN-Sripten 157.

10.4.1 Negative Effekte auf Bienen

Weltweit wird die Zahl der Bienenarten auf rund 20'000 geschätzt. Davon sind in Europa etwa 700 Arten heimisch. Pollen stellen den wahrscheinlichsten Pfad dar, durch welchen Bienen mit Bt-Toxinen in Kontakt kommen können. Pollen ist die Hauptproteinquelle für adulte Bienen. Maispollen kann einen substantiellen Anteil des von Bienen gesammelten Pollens ausmachen. Gleichzeitig ist Mais eine der weitverbreitetsten Bt-Kulturen. Ob und wie intensiv eine Einwirkung von Bt-Pollen auf Bienen eintritt, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

- die Expressionsmenge des Toxins in der Bt-Pflanze
- die Bienenart (ihr Anteil des Pollens an der Nahrungsaufnahme)
- das Stadium der Biene (beispielsweise ist im Larvenstadium die Exposition gegenüber Pollen kleiner als bei adulten Tieren).

Die Toxizität von Bt-Eiweissen auf Bienen wird heute intensiv studiert. Da Bienen von grosser ökologischer und auch ökonomischer Bedeutung sind, wird oft im Rahmen von gesetzlich vorgeschriebenen Risikoanalysen für Marktbewilligungen eine Abklärung der Auswirkungen von Gentech-Pflanzen auf Bienen verlangt.

10.4.2 Kontamination von Honig

Zudem wird analysiert, ob vermarkteter Honig mit genetischem Material aus transgenen Pflanzen kontaminiert ist. So hat Greenpeace in Honigprodukten aus Kanada, die in die EU importiert wurden, Gentech-Raps-Gene nachgewiesen.³⁷⁹ Die Gentech-Rapsorten sind in der Schweiz und in der EU nicht bewilligt. Das Land Bayern 2004 hat eigene Untersuchungen zur Koexistenz von Landwirtschaft und Imkereien durchgeführt.³⁸⁰ Untersucht wurde, inwieweit Bienenvölker benachbarte Bt-Maisfelder befliegen und von dort Pollen in ihre Bienenstöcke tragen. Erste Ergebnisse trug der bayerische Landwirtschaftsminister Josef Miller Ende Februar 2005 den zuständigen Ausschüssen des Landtages vor:³⁸¹ *Bt-Mais im Honig ist allenfalls in Spuren vorhanden. An zwei Standorten wurden die Bienenvölker rechtzeitig zum Beginn der Blüte des Bt-Maises aufgestellt, so dass die Bienen unmittelbar nach Verlassen des Bienenstocks auf die Mais-Pollentracht trafen. (...) Aus allen Proben wurde später für jedes Bienenvolk eine Probe zusammengestellt und auf GVO-Spuren analysiert.*

- *Im Honig selbst ist Maispollen-DNA allenfalls in Spuren nachweisbar. Die ermittelten Werte liegen häufig an der Nachweisgrenze. In einigen Fällen war auch Pollen von Bt-Mais zu identifizieren. Die DNA-Mengen waren jedoch zu gering, um eindeutige Werte bestimmen zu können.*
- *Ein möglicher Eintrag von GVO-Pollen lässt sich fast vollständig reduzieren, wenn die Bienenvölker nicht in unmittelbarer Nähe der Maisfelder stehen.*
- *Maispollen ist für die Bienen selbst in unmittelbarer Nähe kaum noch attraktiv, wenn die Völker bereits vor Beginn der Maisblüte aufgestellt werden. Die Bienen haben sich bereits andere Trachtquellen gesucht und fliegen die blühenden Bt-Maisfelder nicht mehr an.*
- *Leichter nachweisbar sind Bt-Maispollen in den Pollenhöschchen der Bienen (Höselpollen). Je nach Nähe zum Bt-Maisfeld und Intensität des Befliegens sind GVO-Anteile um den 0,9 Prozent-Schwellenwert nicht auszuschliessen.*

³⁷⁹ Greenpeace (2002). Bienen halten sich nicht an Sicherheitsabstände: Honig enthält Gentech-Raps. Greenpeace Medienmitteilung, 2.7.02.

³⁸⁰ Transgen.de (2005). Begleitforschung Bayern. Gv-Maispollen: Im Honig kaum nachweisbar. Transgen.de, 3.3.05, <http://www.transgen.de/erprobungsanbau/begleitforschung/554.doku.html>.

³⁸¹ Miller, J. (2005). Redetext J. Miller (Landwirtschaftsminister Bayern), http://www.transgen.de/pdf/erprobungsanbau/2005-02-23_ergebnisse%20bayern_miller.pdf.

- *Bisher ist nicht zu erkennen, dass die Aufnahme von Bt-Maispollen die gesunde Entwicklung der Bienenvölker beeinträchtigen könnte.*

Im Jahre 2003 untersuchte die amtliche Lebensmittelüberwachung in Baden-Württemberg 233 Proben – in 82 Fällen mit positivem Ergebnis. Erstmals wurde 2003 auch Honig auf Pollen aus gentechnisch verändertem Raps untersucht.³⁸²

- *In kanadischem Honig wurde gv-Raps in erheblichen Anteilen nachgewiesen. Mehr als ein Drittel der gesammelten Rapspollen stammte aus gv-Raps. Gemessen wurde der Anteil der DNA aus gv-Raps an der Gesamtmenge der im Honig vorhandenen DNA.*
- *In deutschen Rapshonigen war in keinem Fall gv-Raps nachweisbar. Bisher ist nicht eindeutig geklärt, ob gv-Rapspollen in Honig künftig kennzeichnungspflichtig sein werden. Der über den Pollen in den Honig gelangte GVO-Anteil bleibt unterhalb der Kennzeichnungsschwelle von 0,9% (bezogen auf die Menge des Honigs). Der Eintrag von GVO-Pollen wird als zufällig und technisch unvermeidbar angesehen.*

10.5 Schädigung von Regenwürmern

Die Frage, welchen Einfluss das Bt-Toxin auf Mikroorganismen und Tiere im Boden hat, wurde in der Vergangenheit wenig beachtet, obschon bei der Maisernte beträchtliche Mengen Blattmaterial und Wurzeln auf dem Feld zurückbleiben. In der Schweiz wurde in mehrmonatigen Freilandversuchen untersucht, inwieweit das Bioinsektizid aus verrottenden Maisblättern in den Boden gelangt, dort seine Giftwirkung beibehält und Auswirkungen auf die Bodenfauna hat.³⁸³ Es wurde festgestellt, dass sich das Bt-Toxineiwiss noch nach bis zu 240 Tagen nachweisen liess. Zudem erfolgte der Abbau des Bt-Toxins im Feldversuch langsamer als in parallel durchgeführten Laborversuchen.³⁸⁴ Ein Test mit Regenwürmern ergab, dass das Gewicht der Tiere, die sich von Bt-Maisblättern ernähren mussten, am Ende der 200 Tage dauernden Versuchsphase deutlich geringer war als jenes von Tieren, die Blätter von herkömmlichem Mais als Futter erhalten hatten. Die Wissenschaftler schlagen deshalb vor, dass auch andere Faktoren, wie etwa die Lebensdauer und der Fortpflanzungserfolg erwachsener Tiere sowie der Einfluss von Bt-Toxin auf Jungtiere, untersucht werden sollten.³⁸⁵

10.6 Exkurs zur Fauna: Schädigung von Fischen

Das ökologische Gefährdungspotential transgener Fische ist gross. Transgene Fische haben ein grosses Potential zur Ausbreitung und nur eine kleine Wahrscheinlichkeit für die Rückholbarkeit sowie - falls es sich um Arten handelt, die nur eine kurze Geschichte der Domestizierung haben - eine beachtliche Wahrscheinlichkeit zum Überleben und zur Reproduktion in natürlicher Umgebung. Es wird angenommen, dass lokale Genotypen dezimiert oder im Extremfall ausgerottet werden können. Die Auslöschung einer Art ist die schlimmste denkbare Konsequenz, die durch einen Eintrag transgener Fische in ein Ökosystem entstehen kann.

Falls die gentechnisch erzeugten Merkmale in natürlicher Umgebung selektiv von Vorteil sind, so kann bereits eine sehr kleine Anzahl freigesetzter transgener Fische ein Risiko darstellen. Muir und Howard

³⁸² Transgen.de (2004). Lebensmittelüberwachung Baden-Württemberg. Ein Drittel GVO-positiv. Transgen.de, 16.2.04, <http://www.transgen.de/>.

³⁸³ NZZ (2003). Gentech-Mais aus der Bodenperspektive. NZZ, 18.6.03, <http://www.nzz.ch/servlets/ch.nzz.newzz.DruckformatServlet?url=/2003/06/18/ft/article8WQDA.nzzoml>.

³⁸⁴ Zwahlen, C., Hilbeck A., Gugerli, P. und Nentwig, W. (2003). Degradation of the Cry1Ab protein within transgenic *Bacillus thuringiensis* corn tissue in the field. *Molecular Ecology*, Vol. 12, Issue 3, S. 765, <http://www.blackwellpublishing.com/abstract.asp?ref=0962-1083&vid=12&iid=3&aid=18&s=>.

³⁸⁵ Zwahlen, C., Hilbeck A., Howald, R. und Nentwig, W. (2003). Effects of transgenic Bt corn litter on the earthworm *Lumbricus terrestris*. *Molecular Ecology*, Vol. 12, Issue 4, S. 1077, <http://www.blackwellpublishing.com/abstract.asp?ref=0962-1083&vid=12&iid=4&aid=24&s=>.

rechneten in einem Computermodell nach, was passiert, wenn transgene Fische ins offene marine Ökosystem entkommen. Für die Modellierung verwendeten sie die japanische Fischart *Oryzias latipes* mit einem Fremdgen, das die Fische schneller wachsen und geschlechtsreif werden lässt, wobei sie zusätzlich noch mehr Eier als die nicht genveränderten Tiere produzieren. Der Nachteil dieser Gen-Fische: Insgesamt erreichen nur zwei Drittel überhaupt die Geschlechtsreife. Durch die frühzeitige Geschlechtsreife und die höhere Anzahl an Eiern werden die Gene der transgenen Tiere aber in der Fischpopulation mehr verbreitet als die der Wildart. So errechneten die Wissenschaftler, dass in nur 40 Generationen 60 solcher Fische eine Fischpopulation von 60'000 Fischen vernichten würden.³⁸⁶

So könnte beispielsweise eine Expansion der Lachszucht durch Genmanipulation mit Kälteresistenz-Genen in nördlichere Gewässer negative Auswirkungen auf zahlreiche Populationen haben, welche bis anhin mit entwichenen Zuchtlachsen nicht in Berührung kamen. Eine der möglichen Folgewirkungen könnte ein irreparabler Verlust generischer Eigenschaften des Atlantischen Lachses sein. Eine andere Schadensmöglichkeit ist die negative Beeinflussung zahlreicher Populationen des Arktischen Saiblings (*Arctic charr*, *Salvelinus alpinus*). Der Arktische Saibling ist der einzige Fisch, der in extrem nördlichen Gewässern laicht.

Das Risiko der Auskreuzung wird von den Ökologen als sehr hoch eingestuft. Deswegen versuchen die Gentechniker auch mit anderen Methoden die Fische zu sterilisieren. Die Fischeier werden beispielsweise einem hohen Druck ausgesetzt, damit sich ihr normalerweise doppelter Chromosomensatz auf einen dreifachen erhöht. Solche triploide Fische sind steril. Auch versucht man durch Bestrahlung der Eier mit Gammastrahlung oder durch Geschlechterumwandlung durch Hormontherapie sterile Fischpopulationen zu erzeugen.

10.7 Empfehlungen gemäss Stand des Wissens

Eine Studie des deutschen Bundesamtes für Naturschutz kommt zum Schluss:³⁸⁷

Um die Gefahr für Nicht-Ziel-Schmetterlinge durch den Anbau von Bt-Mais zu minimieren wird vorgeschlagen nur Linien mit äusserst geringer Toxin-Expression im Pollen zuzulassen. Darüber hinaus sollte eine Mantelsaat mit konventionellem Mais angelegt werden und Mindestabstände zu Naturschutzgebieten festgelegt werden.

Die US-amerikanische Umweltbehörde vertrat 2001 die Meinung:³⁸⁸

Parallel mit der Erweiterung des Bt-Mais Anbaus hat die EPA die Anforderungen an die Überwachung der Umwelt erhöht. Die EPA insistiert insbesondere auf zusätzliche Daten zur Persistenz von aktiven Proteinen im Boden, Feldstudien über Nicht-Ziel-Insekten, Langzeitstudien über Effekte auf die Population des Monarch Schmetterlings, Fütterungsstudien bei Vogelarten und ein Monitoring des Verhaltens bestimmter Schädlingspopulationen und deren Nord-Süd Bewegungen durch das Land.

Eine Publikation aus dem Jahre 2006 thematisiert Regenwürmer:³⁸⁹ *Der vernünftige Weg für die Weiterführung der Resultate früherer Studien und für die fehlerfreie Risikoanalyse zu Bt-Mais bestünde wahrscheinlich darin, Effekte von Bt-Mais auf Regenwürmer-Populationen mittels sorgfältig*

³⁸⁶ Muir, W.M. und Howard, R.D. (1999). Possible ecological risks of transgenic organism release when transgenes affect mating success: Sexual selection and the Trojan gene hypothesis. PNAS, Vol. 96, No. 24, S. 13853–13856.

³⁸⁷ Felke, M. und Langenbruch, G.-A. (2005). Auswirkungen des Pollens von transgenem Bt-Mais auf ausgewählte Schmetterlingslarven. BfN-Sripten 157, Seite 4.

³⁸⁸ EPA (2001). BIOTECHNOLOGY CORN APPROVED FOR CONTINUED USE. Note to Correspondents. EPA Newsroom, 16.10.2001, <http://yosemite1.epa.gov/opa/admpress.nsf/b1ab9f485b098972852562e7004dc686/8db7a83e66e0f7d085256ae7005d6ec2?OpenDocument>.

³⁸⁹ Vercesi, M.L. et al. (2006). Can *Bacillus thuringiensis* (Bt) corn residues and Bt-corn plants affect life-history traits in the earthworm *Aporrectodea caliginosa*? Applied Soil Ecology, Vol. 32, S. 180–187.

gestalteten Feldexperimenten einzuschätzen. Keine der bislang veröffentlichten Studien über Regenwürmer-Populationen thematisierte die Folgen einer Langzeit-Kultivierung von Bt-Mais.

Die englische Royal Society fordert ein Moratorium für die Haltung von transgenen Fischen in marinen Gehegen.³⁹⁰

Industrie und Regierung sollten ein Moratorium für die Zucht von gentechnisch veränderten Fischen in marinen Gehegen einführen und für eine Bewilligung zur kommerziellen Produktion sollte die Zucht von genmanipulierten Fischen in geschlossenen Anlagen auf einem Gelände eine Bedingung sein.

³⁹⁰ Royal Society UK (2001). Policy statements and reports - science and education. The use of genetically modified animals. Royal Society, 21.5.2001, <http://www.royalsociety.org/document.asp?id=2430>.

11. Ausblick

Es ist anzunehmen, dass sich der Einsatz der Bio- und Gentechnik an Tieren unvermindert weiter entwickelt und im Trend zunimmt. Eine Prognose ist aber nach Einsatzbereichen zu unterscheiden:

- Transgene Nutztiere:

Die anfängliche Euphorie scheint verfliegen zu sein. Es gibt klare Indizien, dass derzeit kaum interessante Gene bereitstehen, um Nutztiere auszustatten und damit ihre Eigenschaften agronomisch und ökonomisch zu verbessern. Zudem sind die Gentransfer-Techniken noch immer sehr ineffizient.

Einzig bei gentechnisch veränderten Fischen sind Marktzulassungen denkbar. Namentlich in den USA und Kanada wird die Markteinführung von schneller wachsenden Gentech-Lachsen angestrebt. Noch wird aber die Lebensmittelsicherheit bezweifelt und es wird befürchtet, dass transgene Fische aus den Zuchtstationen entkommen und Wildbestände verdrängen. Letzteres Risiko wird die Aussichten auf Kommerzialisierungen auch in den nächsten Jahren bestimmen.

Das Gene Pharming erlebte im Sommer 2006 einen Durchbruch, indem die EU Kommission den Verkauf von einem Medikament aus transgenen Ziegen (ATryn) der Firma GTC Biotherapeutics genehmigte. Es ist schwer abschätzbar, ob dies dem Gene Pharming die Türen öffnet. Auch deshalb, weil die Gewinnung von Pharmaka aus transgenen Pflanzen (Pharmacrops) im Aufwind sind. Allerdings produziert GTC Biotherapeutics mehr als 60 verschiedene therapeutische Proteine aus der Milch von Ziegen und Kühen, die im Prinzip vor einem Zulassungsverfahren stehen.

Der Schweizer Gesetzgeber hat gentechnisch veränderte Nutztiere für die Landwirtschaft verboten (Gentechnikgesetz Artikel 9).

- Transgene Tiere als Krankheitsmodelle

Seit Jahren wächst die Zahl der gentechnisch veränderten Tiere, die in der medizinischen Grundlagenforschung als Krankheitsmodelle eingesetzt werden. Auch in der Schweiz nimmt die Zahl der eingesetzten gentechnisch veränderten Tiere seit Mitte der 1990er Jahre zu. Diese Zunahme ist vor allem transgenen Tieren in der Medizin zuzuschreiben.

Der Einsatz von transgenen Tieren in der Medizin wächst weltweit und daran dürfte sich in Zukunft kaum etwas ändern.

- Xenotransplantation:

In den neunziger Jahren hat man geglaubt, dass die Xenotransplantation eine heilsame und dauerhafte Lösung bei schweren menschlichen Krankheiten sein könnte. Heute wird sie aber nur als eine Übergangslösung zur Allotransplantation angesehen. Befürworter der Xenotransplantation argumentieren, dass durch Einpflanzung tierischer Organe in humane Patienten das Problem der illegalen Beschaffung menschlicher Transplantationsorgane aus der dritten Welt gelöst werden könnte. Die Skeptiker warnen vor dem Risiko der Übertragung tierischer Krankheitserreger. Es ist offen, ob die weiteren Hindernisse der Xenotransplantation – die Immunabstoßung tierischer Organe im Menschen und physiologische Unterschiede zwischen Tier und Mensch – je überwunden werden können. Die Aussichten für die weitere Entwicklung der Xenotransplantation sind eher schlecht. Einerseits wird weiter geforscht, andererseits scheinen sich Investoren aus diesem Gebiet langsam zurückzuziehen. Die Kosten der gentechnischen Manipulationen an Schweinen, der Schweinezucht sowie der mikrobiologischen Tests zum Nachweis von Krankheitserreger sind zu hoch und die Forschungsentwicklung verläuft für die

meisten Investoren zu langsam. Eines ist sicher: Die praktische Anwendung der Xenotransplantation liegt noch weit in der Zukunft.

- Klonen:

Die heutige Menagerie geklonter Tiere könnte den Eindruck hinterlassen, dass das Klonen bereits zur Routine geworden ist. Dem ist aber nicht so. Eines der grössten Probleme ist die geringe Effizienz des Klonens. Es ist fraglich, wann und ob Verbesserungen in der Effizienz realisiert werden.

Mit dem Klonen werden heute unterschiedliche Anwendungen verfolgt und verschiedene zukünftige Ziele werden gesetzt. Sie betreffen den Bereich der Grundlagenforschung, die Entwicklung neuer therapeutischer Methoden für die Medizin, die Tierzucht für Landwirtschaft oder die Erhaltung bedrohter Arten. Es ist aber noch immer unklar, ob die Einsatzmöglichkeiten des Klonens machbar, teilweise machbar oder ganz utopisch sind. Ein Beispiel dazu ist die Nutzung des Klonens für die Erhaltung bedrohter Arten. Dies ist theoretisch ohne Zweifel ein attraktives Prinzip, das aber nach dem heutigen Stand des Wissens und der technischen Möglichkeiten kaum in die Praxis umgesetzt werden kann. Ein zweites Beispiel ist das Klonen von Nutztieren zwecks der Vermehrung von leistungsfähigen Tieren als Fleisch- und Milchproduzenten, wobei aber noch abgeklärt werden muss, ob Produkte geklonter Tier gefahrlos konsumiert werden können. In den USA befürwortet allerdings die Landwirtschaftsbehörde USDA die Zulassung von Lebensmittelprodukten geklonter Tiere.

- Transgene und geklonte Heimtiere:

Der gentechnische Eingriff und das Klonen sind im Fall von kommerziell zugänglichen Heimtieren erst seit 5 Jahren aktuell – und dies vorwiegend in den USA und in Asien. Die Angebote sind als Kuriositäten abzubuchen und deutliche Marktentwicklungen sind nicht erkennbar.

In Europa lässt sich vermuten, dass der Herstellung gentechnisch veränderter oder geklonter Heim-, Hobby- und Sporttieren mit generellen Verboten begegnet wird.

- Einfluss Gentech-Futtermittel auf die Tiergesundheit:

In der Wissenschaft besteht heute Uneinigkeit, ob Gentech-Futtermittel die Gesundheit der Tiere negativ beeinflusst. Die Resultate von Fütterungsversuchen sind widersprüchlich. Allerdings gibt es Studien, welche gesundheitliche Schädigungen belegen und damit weitere Untersuchungen dringlich machen.

Insbesondere fehlen Langzeit-Fütterungsstudien. Diese sind jedoch aufwendig und teuer. Obwohl solche Versuche seit langer Zeit verlangt werden, bleiben sie aus. Auch das angelaufene Nationale Forschungsprogramm NFP 59 will sich dieser Thematik nicht widmen. Im Ausführungsplan ist zu lesen: „Weder der konzeptuelle noch der finanzielle Rahmen des NFP 59 erlaubt die Durchführung umfassender klinischer Studien zum Verständnis der Auswirkungen von GVP auf Human- und Tiergesundheit.“

- Einfluss Gentech-Pflanzen auf die Artenvielfalt der Fauna:

Verschiedene Institutionen und Wissenschaftler fordern, dass transgene Pflanzen erst dann in die Umwelt freigesetzt werden dürfen, wenn gezeigt werden kann, dass sie weder die biologische Vielfalt noch Tiere gefährden.

Die Ergebnisse der weltweit grössten Studie zu ökologischen Auswirkungen des Anbaus von Gentech-Pflanzen aus dem Jahr 2003 zeigte, dass der Anbau von transgenen herbizidresistenten Nutzpflanzen negative Auswirkungen auf die Vielfalt der Tiere innerhalb der landwirtschaftlich genutzten Fläche hat.

Obwohl die Biosicherheitsforschung heute intensiv untersucht, wie Gentech-Pflanzen auf die Fauna wirken, können schädliche Auswirkungen auf Marienkäfer, Florfliegen, Regenwürmer oder Bienen nicht ausgeschlossen werden., Es muss damit gerechnet werden, dass es noch Jahre dauern wird, bis Auswirkungen auf die Biodiversität der Fauna besser verstanden werden und daraus regulative Massnahmen abgeleitet werden können.

Trotz dieser Unsicherheit werden heute weltweit auf 90 Millionen Hektar Gentech-Pflanzen angebaut. Die US-Agro-Biotechnologie-Agentur ISAAA schätzt, dass sich in den nächsten zehn Jahren die globalen Anbauflächen für gentechnisch veränderte Pflanzen verdoppeln. Damit ergäbe sich ein Anstieg der globalen Anbauflächen auf 200 Millionen Hektar bis ins Jahr 2015. Die Tierwelt wird folglich in Zukunft vermutlich vermehrt Gentech-Pflanzen ausgesetzt sein. Allerdings schätzt die ISAAA, dass sich in Europa in den nächsten zehn Jahren kaum etwas ändern wird: Die Nutzung der Agro-Gentechnologie wird hier nur gering bis mässig zunehmen.

12. Empfehlungen für tierschützerische Forderungen

Der Tierschutz wird zunehmend mit neuartigen Möglichkeiten von Eingriffen moderner Biotechniken sowie der Gentechnik an Tieren konfrontiert. Die Gesetzgebung zu Tieren ist zurzeit in einer regen Phase und sucht nach rechtlichen Anpassungen gegen den Missbrauch der neuen Technologien. Trotzdem obliegt es dem Tierschutz, die Entwicklungen zu beobachten und für den Schutz und das Recht der Tiere einzutreten.

Beim heutigen Stand der Bio- und Gentechnik an Tieren stehen folgende Empfehlungen für tierschützerische Forderungen im Vordergrund:

- Versuchstierzahlen müssen nach allen Möglichkeiten verringert werden. Das Leiden der Tiere muss durch verbesserte Experimente vermindert werden. Mit allen Mitteln ist anzustreben, Tierversuche durch tierfreie Methoden zu ersetzen. Alternativmethoden, die zur Reduktion oder zum Ersatz von Tierversuchen führen, müssen erforscht und gefördert werden.
- Forscher, Anwender und Behörden sollten zur grösst möglichen Transparenz angehalten werden. Nur so ist es dem Tierschutz noch möglich, von Aussen ihre Einflussnahme zu entwickeln.
- Der Bewertung von Belastungen sollte grosse Aufmerksamkeit geschenkt werden. Sie hängt unter anderem davon ab, nach welchen Belastungen mit welcher Qualifikation gesucht wird und welche Methoden zur Beobachtung verwendet werden. Schwerstbelastende transgene Tiermodelle in der Grundlagenforschung sollten künftig nicht mehr bewilligt werden.
- Artikel 8 des Gentechnikgesetzes zur Würde der Kreatur sollte für die Tierversuchspraxis konkretisiert, operabel und kontrollierbar gemacht werden. Die Einhaltung der Würdenorm soll konsequent zur Anwendung kommen und eine einheitliche Umsetzung der gesetzlich verankerten Interessensabwägung soll angestrebt werden. Der Würde der Kreatur soll gegenüber den Interessen des Menschen ein hohes Gewicht zukommen.
- Das Gene Pharming ist tierschützerisch unbefriedigend untersucht, da die Risiken und Belastungen der Tiere heute nicht absehbar sind. Ihr Körper wird unablässig mit relativ grossen Konzentrationen an artfremden und biologisch aktiven Eiweissen belastet, was die Gesundheit und das Wohlbefinden beeinträchtigen kann.
- Aus tierschützerischer Sicht müssen grundlegende Voraussetzungen erfüllt sein, damit Tiere überhaupt als Organquellen in Betracht gezogen werden können. Dazu gehört die biologische Eignung von Tieren für die Transplantation auf den Menschen, das Ausmass des Tierverbrauchs und die Schwere des Eingriffs beim Tier.
- Das Klonen von Tieren und die Produktion genmanipulierter Heimtiere sind grundsätzlich zu verbieten.
- Die Verfütterung von gentechnisch veränderten Futtermitteln ist tierschützerisch problematisch. Negative Einflüsse von Gentechnik-Futtermitteln auf die Gesundheit von Tieren sind zu wenig erforscht. Die Abklärung der Sicherheit von gentechnisch veränderten Lebens- und Futtermitteln mittels Fütterungsversuchen an Tieren ist tierschützerisch unzufriedenstellend.
- Der Einsatz von Gentechnik-Pflanzen in der Landwirtschaft darf aus tierschützerischer Sicht keine unhaltbaren Einflüsse auf Tiere und deren biologische Vielfalt haben. Das Interesse des Tierschutzes beschränkt sich nicht nur auf geschützte Arten, sondern betrifft auch ungeschützte Arten sowie einzelne Tiere.