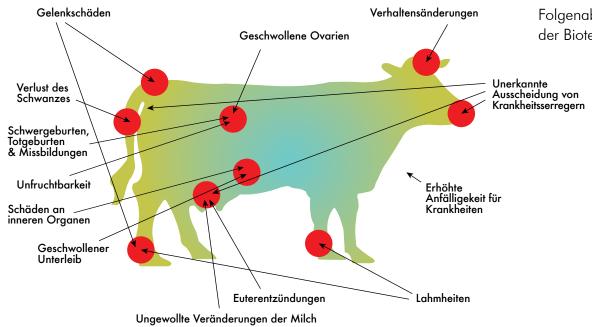


Testbiotech e. V. Institut für unabhängige Folgenabschätzung in der Biotechnologie



Gentechnik, Patente und die Tierversuchsindustrie

Neue Gentechnik-Verfahren und Patente auf Säugetiere lassen die Zahl der Tierversuche weiter ansteigen



Gentechnik, Patente und die Tierversuchsindustrie

Neue Gentechnik-Verfahren und Patente auf Säugetiere lassen die Zahl der Tierversuche weiter ansteigen

Christoph Then

Dank an Ruth Tippe, Sylvia Hamberger und Andreas Bauer-Panskus für wertvolle Anmerkungen!

Layout: Claudia Radig-Willy

Impressum

Testbiotech

Institut für unabhängige Folgenabschätzung in der Biotechnologie

Frohschammerstr. 14

D-80807 München

Tel.: +49 (o) 89 358 992 76

Fax: +49 (o) 89 359 66 22

info@testbiotech.org

www.testbiotech.org

Geschäftsführer: Dr. Christoph Then

Inhaltsverzeichnis

Zusammentassung	4
1. Einleitung	7
2. Gentechnik an Tieren ist ethisch nicht neutral	9
2.1 Überblick über tierschutzrelevante Bereiche	9
2.2 Fallbeispiele: Folgen der gentechnischen Veränderung bei Nutztieren	12
3. Neue Gentechnik-Verfahren	15
3.1 Gen-Editing	15
3.2 Embryonale Stammzellen	16
3.3 Ethische Probleme werden verschärft	16
4. Patente als Motor für Tierversuche	19
4.1 Patente auf neue Gentechnik-Verfahren	20
4.2 Patente auf gentechnisch veränderte Primaten	22
4.3. Verbote im Patentrecht werden in ihr Gegenteil verkehrt	24
5. Schlussfolgerungen und Empfehlungen	25
Quellen	26

Zusammenfassung

Seit Jahren zeigen die offiziellen Zahlen einen Trend zu immer mehr Versuchen mit gentechnisch veränderten Tieren. Die Zahl der Gentechnik-Tiere, die pro Jahr für Experimente eingesetzt werden, lag 2013 in Deutschland schon bei fast einer Million. Dabei handelt es sich vor allem um Mäusen und Ratten. Seit 2004 haben sich die Zahlen fast verdreifacht.

Dieser Bericht zeigt die Auswüchse einer internationalen Tierversuchsindustrie, die ganz erheblich von wirtschaftlichen Interessen getrieben ist. Die Entwicklung führt zu einer weiter wachsenden Anzahl von Versuchen mit gentechnisch veränderten Tieren und gleichzeitig zu einer Ausweitung der betroffenen Tierarten bis hin zu Primaten.

Gentechnik an Tieren: Ethisch nicht neutral

Die gentechnische Veränderung von Säugetieren ist ethisch nicht neutral, sondern führt in jedem Fall zu Leiden und Schmerzen. Für die Erzeugung einzelner gentechnisch veränderter Säugetiere müssen hohe Tierverluste in Kauf genommen werden, da viele Tiere aufgrund von Gen-Defekten nicht lebend geboren werden oder aber getötet werden müssen, weil sie krank oder nicht wie erwartet gentechnisch verändert sind. Zudem werden weitere Tiere als Leihmütter, Eizellen- oder Embryonen-Spender genutzt, was ebenfalls mit Leiden und Schmerzen verbunden ist. Bei Nutztieren wie Kühen sind einige Hundert Versuche nötig, um einzelne der "erwünschten" gentechnisch veränderten Tiere zu erhalten. Dabei werden in der Regel Klon-Verfahren als Zwischenschritte genutzt, die zu hohen Tierverlusten und Krankheitsraten führen.

Die "erfolgreich" gentechnisch veränderten Tiere leiden oft lebenslang an ihren gewollten oder ungewollten Gen-Defekten oder auch an der Produktion von zusätzlichen Stoffwechselprodukten, die ihren Organismus belasten.

Neue Gentechnik-Verfahren

Neue Gentechnik-Verfahren unter Verwendung von Nukleasen (DNA-Scheren) sollen einen gezielteren Einbau von Genen oder die Veränderung des Erbguts direkt in den Zellen, ohne die Übertragung von DNA, erlauben. Man spricht von Gen-Editing oder Synthetischer Gentechnik. Allerdings sind diese Verfahren längst nicht frei von Nebenwirkungen und in vielen Fällen nicht so präzise, wie behauptet. Zudem sind, wie schon bei den bisherigen Gentechnik-Verfahren, zahlreiche Zwischenschritte nötig, die zu einem erhöhten Tierverbrauch führen.

Der vermeintliche Vorteil der neuen Gentechnik-Verfahren schlägt bei genauerer Betrachtung ins Gegenteil um: Effizientere Methoden führen dazu, dass die Tierversuchszahlen weiter steigen – und das nicht "nur" bei Mäusen und Ratten. Die neuen Verfahren werden bei Versuchstieren bereits in großem Maßstab eingesetzt. Verschiedene Firmen bieten an, Versuchstiere wie Mäuse und Ratten je nach Bestellung an jeder beliebigen Stelle im Erbgut mit synthetischer DNA zu manipulieren und diese Tiere innerhalb weniger Monate zu liefern. Die Anbieter bewerben entsprechende Versuchstiere beispielsweise als "kundenspezifisch manipulierte Nager".

Medizinischer Nutzen und kommerzielle Interessen

Ein unmittelbarer medizinischer bzw. therapeutischer Nutzen ist mit vielen dieser Tierversuche nicht verbunden. So haben "Tierversuchsmodelle", das heißt gentechnisch veränderte Tiere, mit denen bestimmte Krankheiten des Menschen simuliert werden sollen, in den meisten Fällen die in sie gesetzten Erwartungen nicht erfüllt. Auch die Züchtung von Gentechnik-Schweinen als Organspender wird seit über 20 Jahren betrieben – ohne dass bisher ein konkreter medizinischer Nutzen für den Menschen erkennbar wäre.

In vielen Fällen scheinen kommerzielle Interessen gegenüber den medizinischen Notwendigkeiten deutlich zu überwiegen. Die Auswüchse der Entwicklung zeigen sich insbesondere bei den Patentanträgen. Patentanträge auf gentechnisch veränderte Tiere sind ein deutliches Zeichen dafür, dass Konzerne und Investoren bereit sind, aus Tierleid auch ein Geschäft zu machen. Von den Patenten geht ein wirtschaftlicher Anreiz aus, der insgesamt zu einem deutlichen Anstieg von Tierversuchen führen kann. Auf diese Weise entsteht ein spezifischer Vermarktungsdruck: Die Laufzeit eines Patents beträgt 20 Jahre. In diesem Zeitraum soll das patentierte "Produkt" gewinnbringend verwertet werden. Trotz aller ethischer Vorbehalte und einschlägiger Verbote in den Patentgesetzen erteilte das Europäische Patentamt bereits eine große Anzahl von Patenten auf Gentechnik-Tiere und deren Verwendungen. Die Zahl der erteilten Patente liegt derzeit bei über 1500, die Zahl der registrierten Anmeldungen sogar bei 5000. Zuletzt hatte das Europäische Patentamt sogar Einsprüche gegen die Patentierung gentechnisch veränderter Schimpansen zurückgewiesen.

Unter den Patentanmeldern finden sich nicht nur Konzerne wie Hoffmann La Roche, Pfizer, Novartis oder spezialisierte Firmen wie Recombinetics und Intrexon, sondern auch Forschungseinrichtungen, die vom deutschen Steuerzahler finanziert werden, wie die Max-Planck-Gesellschaft und das Helmholtz-Zentrum (beide München). Diese haben Patente auf nicht-menschliche Primaten (Affen) angemeldet, die mit den neuen Gentechnik-Verfahren manipuliert werden. Eines der Patente ist bereits erteilt.

Sorge bereitet auch, dass in jüngster Zeit wieder vermehrt Patente auf gentechnisch veränderte Nutztiere angemeldet wurden. Diese sollen beispielsweise mehr Milch geben oder schneller wachsen und an die wirtschaftlichen Interessen der industriellen Massentierhaltung angepasst werden.

Ausweitung der Versuche

Im Ergebnis gibt es sowohl einen deutlichen Trend hin zu einer steigenden Anzahl von Tierversuchen im Bereich der Gentechnik als auch eine Ausweitung der gentechnischen Experimente an Nutztieren oder besonders schutzwürdigen Tieren wie Primaten. Manche der hier dokumentierten Experimente und geplanten Anwendungen zeugen von einem Maschinendenken, das die Frage nach dem Tierwohl weitgehend ausklammert.

Im vorliegenden Bericht werden beispielhaft die Patentanträge der US-Firma Recombinetics analysiert, in denen die Anwendung der neuen Gentechnik-Verfahren an einer Vielzahl von Tierarten beansprucht wird. Sie erstrecken sich auf die jeweiligen Methoden, die Tiere selbst und deren Verwendung. Die betroffenen Tierarten sind u. a. Primaten, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Hühner, Kaninchen, Fische, Hunde, Mäuse, Katzen und Ratten.

Sieht man die Entwicklung im Lichte der Ziele der EU, die seit Jahren die "Drei R"-Strategie (Replacement, Reduction and Refinement) als zentralen Ansatz zur Senkung der Tierversuchszahlen verfolgt,

Zusammenfassung

führt die aktuelle Entwicklung in die entgegen gesetzte Richtung. Die Entwicklung steht auch im Gegensatz zu den gesetzlich definierten Zielen des Tierschutzes. In Deutschland genießt der Tierschutz durch seine Verankerung im Grundgesetz einen besonders hohen Stellenwert. Tierversuchen sind dadurch rechtlich enge Grenzen gesetzt. Sie müssen genehmigt werden und gelten nur dann als ethisch vertretbar, wenn sie auf das unerlässliche Maß beschränkt bleiben. Auch sind Tiere nach dem Wortlaut des Bürgerlichen Gesetzbuches keine Sachen. Doch die bestehenden Gesetze scheinen nicht ausreichend zu sein, um tatsächlich eine Trendumkehr zu bewirken.

Empfehlungen

Vor diesem Hintergrund sollten möglichst rasch Maßnahmen ergriffen werden, um der dargestellten-Entwicklung wirksam gegenzusteuern. Beispielsweise sollte(n)

- > Patente auf Tiere und auf die Verwendung von Tieren in Tierversuchen in Europa verboten werden:
- der ausufernde Handel mit gentechnisch veränderten Tieren durch internationale Zusammenarbeit reduziert werden;
- der Prüfung und Entwicklung von Ersatzmethoden für Tierversuche ein wesentlich höherer Stellenwert eingeräumt werden;
- **)** gentechnische Experimente an bestimmten Tierarten wie Primaten verboten werden;
- > gentechnische Veränderungen an Nutztieren für Zwecke wie einer Erhöhung der Leistung verboten werden;
- Marktzulassungen für geklonte oder gentechnisch veränderte Tiere beziehungsweise für Produkte, die von diesen Tieren stammen, verboten werden;
- > es staatlich geförderten Forschungseinrichtungen untersagt werden, Patente auf Gentechnik-Tiere zu beantragen; solange dies nicht der Fall ist, sollten sich die Forschungseinrichtungen selbst einem entsprechenden Codex verpflichten;
- > Tiere rechtlich noch deutlicher als bisher von Sachen unterschieden werden, z.B. sollten ihnen Rechte wie ein Schutz der genetischen Integrität eingeräumt werden.

Insgesamt ist es nötig, die ethischen Grenzen in der EU und in Deutschland deutlich anzuheben und zu stärken. Auch im Hinblick auf die geplanten Freihandelsabkommen CETA und TTIP ist es für die Politik eine zentrale Aufgabe, hier für die notwendigen Rahmenbedingungen zu sorgen.

1. Einleitung¹

Seit Jahren zeigen die offiziellen Zahlen einen Trend zu immer mehr Versuchen mit gentechnisch veränderten Tieren. Die Zahl der gentechnisch veränderten Tiere, die pro Jahr in Experimenten "verbraucht" werden, lag 2013 in Deutschland bei fast einer Million². Seit 2004 haben sich die Zahlen nahezu verdreifacht (siehe Abb. 1).

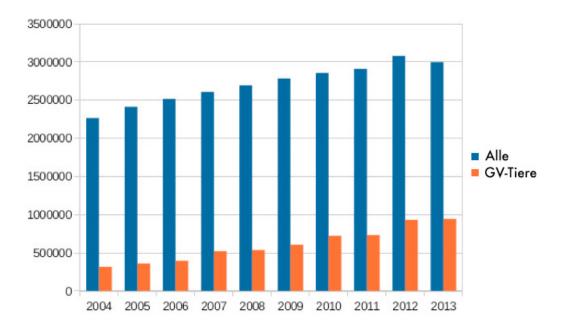


Abbildung 1: Die Zahl der Versuche mit gentechnisch veränderten Tieren steigt in Deutschland seit diese statistisch erfasst werden. Blaue Säule: Gesamtzahl Tierversuche; rote Säule: gentechnisch veränderte Tiere (Quelle: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft, www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Tier/Tierschutz/2013-TierversuchszahlenGesamt.pdf?__blob=publicationFile)

Der Trend ist nicht auf Deutschland beschränkt. So stellt auch die EU-Kommission in ihrem Tierschutzbericht aus dem Jahr 2013 fest:³

"Nach Angaben der Mitgliedstaaten ist die gestiegene Verwendung von Mäusen für die biologische Grundlagenforschung auf eine Zunahme von Studien zurückzuführen, bei denen transgene Mäuse als spezifische Modelle (…) verwendet werden. (…)"

Auch in England steigt die Anzahl der Tierversuche mit gentechnisch veränderten Tieren beständig. 2013 waren es etwa zwei Millionen, die Gesamtzahl der Tierversuche lag bei etwa vier Millionen.⁴

Vorwiegend betroffen von den Tierversuchen sind Ratten und Mäuse. Nach der offiziellen Statistik deutscher Behörden liegt ihr Anteil bei über 90 Prozent. Die Ziele der Tierversuche an gentechnisch veränderten Ratten und Mäusen liegen oft im Bereich der Grundlagenforschung, die Erprobung von Arzneimitteln spielt dagegen eine untergeordnete Rolle. Ein unmittelbarer medizinischer bzw.

¹ Siehe dazu auch Then, 2015

² Zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtes lagen für 2014 noch keine detaillierten Zahlen vor.

³ http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52013SC0497

⁴ www.theguardian.com/science/2014/jul/10/animal-experiments-rise-again-uk-genetic-research

1. Einleitung

therapeutischer Nutzen ist mit dieser Forschung häufig nicht verbunden. Dies zeigen auch die angegebenen Verwendungszwecke: So wurden laut offizieller Tierversuchsstatistik in Deutschland 516.670 transgene Mäuse für die Grundlagenforschung verwendet, für die Entwicklung von medizinischen Produkten dagegen nur 22.009, für die Diagnose menschlicher Krankheiten 1.606 und für vorgeschriebene Sicherheitsprüfungen lediglich 43.

Insgesamt erscheint der medizinische Nutzen gentechnisch veränderter Tiere oft zweifelhaft. So berichtet Baily (2005), dass insbesondere sogenannte Tierversuchsmodelle zu menschlichen Krankheiten wie Cystische Fibrose, Alzheimer, Parkinson und Diabetes keine medizinischen Erfolge brachten. Ein weiteres Beispiel für jahrelange Versuche ohne überzeugende Ergebnisse ist die "Produktion" gentechnisch veränderter Tiere als Organspender. Über entsprechende Versuche wurde schon 1992 erstmals berichtet. 2016 wurde bekannt gegeben, dass es gelungen sei, das Herz mehrfach gentechnisch veränderter Schweine in die Bauchhöhle von Pavianen zu verpflanzen, die damit länger als zwei Jahre leben konnten.⁵ Von einem konkreten Nutzen für den Menschen ist man allerdings nach wie vor weit entfernt.

In vielen Fällen können aber gar keine klaren Ziele der Tierversuche benannt werden, weshalb auch der "Erfolg" der jeweiligen Manipulation nicht bewertet werden kann. Darauf weist beispielsweise Ferrari (2011) hin: Sie führt aus, dass etwa 7 Millionen Tierversuche für Versuchsreihen benötigt werden, bei denen jedes einzelne der 25.000 Gene der Maus stillgelegt werden soll (knock-out)⁶. Dabei sei aber nicht klar, welche konkreten Ziele verfolgt würden und wie der medizinische Nutzen beurteilt werden solle.

Dieser Bericht benennt einige der Ursachen und Folgen des Anstiegs von Versuchen mit gentechnisch veränderten Tieren und empfiehlt mögliche Maßnahmen, um die Entwicklung zu korrigieren.

 $^{{\}tt 5~http://www.eurekalert.org/pub_releases/2016-04/lm-xhm040616.php}$

⁶ Zu verfügbaren "Knock-out"-Mäusen siehe z. B. www.informatics.jax.org/external/ko

2. Gentechnik an Tieren ist ethisch nicht neutral

Schon 1974 wurde zum ersten Mal publiziert, dass Mäuse gentechnisch manipuliert wurden (Jaenisch & Mintz, 1974), 1985 gab es die ersten gentechnisch veränderten Schafe und Schweine. 1996 wurde veröffentlicht, dass es gelungen sei, aus dem Zellkern einer Körperzelle ein Schaf (Dolly) zu klonen. In den letzten Jahren wurden Millionen Gentechnik-Experimente mit Tieren durchgeführt, Tausende von gentechnisch veränderten Säugetieren werden in den Labors gehalten.

Bei den tierschutzrelevanten Folgen der gentechnischen Veränderung von Tieren müssen verschiedene Bereiche berücksichtigt werden. Zum einen ist der Prozess der gentechnischen Veränderung – unabhängig von den speziellen Eigenschaften der Tiere – mit Leiden und Schmerzen verbunden. Ein Überblick über die Auswirkungen verschiedener Verfahrensschritte wird in Kapitel 3.1 gegeben.

Zudem kann es in Abhängigkeit von den Zielen der jeweiligen Manipulation zu erheblichen Beeinträchtigungen der Tiere kommen. Diese Probleme sind bei Tieren, die beispielsweise wegen einer gentechnischen Manipulation an Krebs erkranken sollen, offensichtlich und erwartbar. Andere Folgen sind schwerer abzuschätzen und können als Nebenwirkungen der eigentlichen gentechnischen Veränderung auftreten. Dafür werden in Kapitel 3.2 verschiedene Fallbeispiele insbesondere für die gentechnischen Veränderungen an Nutztieren dargestellt.

2.1 Überblick über tierschutzrelevante Bereiche

Verschiedene Verfahren und Teilschritte bei der gentechnischen Manipulation von Säugetieren sind aus Sicht des Tierschutzes besonders relevant. Ob und wie diese Verfahren zum Einsatz kommen, hängt unter anderem von der Tierart und den jeweiligen Zielen ab.

Auch die Anzahl der Tiere, die benötigt werden, um bestimmte gentechnische Veränderungen zu erzielen, kann von Fall zu Fall unterschiedlich sein. Um den gesamten "Tierverbrauch" für die Erzeugung gentechnisch veränderter Tiere zu ermitteln, müssen u.a. auch die Anzahl der (zusätzlichen) Leihmutter-Tiere, der tot geborenen oder lebensunfähigen Tiere und der Tiere mit einer nicht beabsichtigten gentechnischen Veränderung berücksichtigt werden.

Dass der Einsatz der Gentechnik bei Tieren auf keinen Fall als ethisch neutral angesehen werden kann, sondern dass grundsätzlich mit negativen Auswirkungen und Leiden bei den betroffenen Tieren zu rechnen ist, verdeutlicht u. a. van Reenen et al. (2001), der schon an der Erzeugung des ersten gentechnisch veränderten Bullen ("Hermann") beteiligt war, der 1990 geboren wurde:⁷

"(...) (...) es gibt überzeugende Argumente für die Annahme, dass Verfahren zur Erstellung transgener Nutztiere in Bezug auf ihre gesundheitlichen Auswirkungen und den Tierschutz in keinster Weise als neutral angesehen werden können. Im Gegenteil, mehrere dieser Verfahren scheinen das Überleben der Tiere vor und nach der Geburt direkt zu beeinträchtigen. Und es es gibt allen Grund zur Annahme, dass diese offenkundige Pathogenität und Sterblichkeit lediglich die absoluten Extreme einer Vielzahl von möglichen schädlichen Auswirkungen auf die Tiergesundheit, das Wohlbefinden oder das Erscheinungsbild der Tiere sind, die mit der experimentellen Manipulationen von transgenen Tieren einhergehen."

Ferrari (2008) gibt einen Überblick über tierschutzrelevante Verfahrensschritte. Diese wurden als Ausgangspunkt für folgende tabellarische Übersicht genutzt. Viele Verfahrensschritte wie die Gewinnung von Eizellen und Embryonen und der Einsatz von Leihmutter-Tieren erfordern zusätzliche Tiere, die nicht selbst gentechnisch verändert werden. Als Konsequenzen für die Tiere ergeben sich erhebliche Leiden und Schmerzen sowohl bei den zusätzlichen Tieren als auch bei den gentechnisch veränderten Tieren selbst.

⁷ https://de.wikipedia.org/wiki/Herman_%28Stier%29

2. Gentechnik an Tieren ist ethisch nicht neutral

Tabelle 1: Überblick über Folgen gentechnischer Manipulationen von Tieren, die unabhängig vom Zweck der gentechnischen Veränderung zu negativen Konsequenzen für das Tierwohl führen.

Verfahrensschritt	Zweck	Konsequenzen für den Tierschutz
Gewinnung von Eizellen für die Mikroinjektion, Kerntransfer und Gewin- nung von Stammzellen	Die Eizellen werden benötigt, um (1) sie künstlich zu befruchten und dann per Mikroinjektion DNA zu übertragen, (2) um sie für Klon-Verfahren zu nutzen oder auch (3) um Linien embryonaler oder pluripotenter Zellen zu erzeugen.	Die weiblichen Labortiere werden per Hormonbehandlung dazu gebracht, sehr viele Eizellen auf einmal zu produzieren. Diese werden dann chir- urgisch entnommen. Dazu werden die Tiere häufig getötet.
Gewinnung von Embryonen	Bei vielen Versuchen werden die gentechnisch veränderten Zellen in "normale" Embryonen übertragen, an deren Entwicklung sie teilhaben, was zur Entstehung von Tieren führen soll, die zumindest in einigen Organen gentechnisch verändert sind. Diese können dann für die weitere Züchtung gentechnisch veränderter Tier-Linien verwendet werden.	Die Entnahme der Embryonen erfolgt oft per Öffnung der Gebärmutter und Tötung der Muttertiere.
Nutzung unfruchtbarer männlicher Tiere	Bei den Männchen werden die Samenleiter durchtrennt, um diese unfruchtbar zu machen. Dann werden sie mit weiblichen Tieren gepaart, um bei diesen Tieren Scheinschwangerschaften auszulösen. Diese weiblichen Tiere werden dann als "Leihmutter-Tiere" für die Austragung der gentechnisch veränderten Embryonen genutzt.	Der Eingriff bei den männlichen Tieren erfolgt oft durch Eingriff in die Bauchhöhle und kann mit Leiden und Schmerzen verbunden sein.
Nutzung von Leihmutter-Tieren	Für alle Verfahren (Mikroinjektion in Eizelle, Gewinnung von Embryonen aus Zellkulturen oder Klon-Verfahren) werden scheinträchtige weibliche Tiere benötigt, die als Leihmutter-Tiere (oder Ammentiere) genutzt werden und in deren Gebärmutter die gentechnisch veränderten Embryonen übertragen werden. Die Scheinträchtigkeit kann (je nach Tierart) hormonell oder durch Paarung mit unfruchtbaren männlichen Tieren ausgelöst werden. Da die Erfolgsrate von Verfahren wie Mikroinjektion und Klonen gering ist, werden beispielsweise bei Kühen oder Schafen oft Hunderte von Leihmutter-Tieren benötigt um ein einziges gentechnisch verändertes Tier zu erhalten (siehe z.B. Tan et al., 2016)	Das Verfahren des Embryotransfers führt häufig zu Komplikationen bei den Leihmutter-Tieren. So führen Störungen in der Gen-Regulierung von geklonten Embryonen auch zu Erkrankungen der Gebärmutter (u.a. Wassereinlagerung) und zu schweren Geburten (z.B. weil die Gentechnik-Tiere Missbildungen aufweisen). Zudem können zusätzliche Stoffwechselprodukte, die von den gentechnisch veränderten Tieren gebildet werden, über den Blutkreislauf auch in die Leihmutter-Tiere gelangen und dort zu schweren gesundheitlichen Problemen führen. Viele Tiere werden zudem per Kaiserschnitt entbunden, was zu zusätzlichen Belastungen der Leihmutter-Tiere führen kann.

Verfahrensschritt	Zweck	Konsequenzen für den Tierschutz
Klon-Verfahren	Insbesondere bei Nutztieren werden für die gentechnische Veränderung oft somatische Zellen (Körperzellen) verwendet. Deren Zellkern wird anschließend für Klon-Verfahren genutzt, um so gentechnisch veränderte Embryonen zu erzeugen. Diese werden dann von Leihmüttern ausgetragen.	Das Klon-Verfahren ist durch den Vorgang der Reprogrammierung des Erbguts in den Eizellen für Störungen der Epigenetik sehr anfällig. Das hat für die Gesundheit der Tiere erhebliche Folgen. Störungen bei der Reprogrammierung sind eine Ursache für viele der beobachteten Gesundheitsbeeinträchtigungen bei den geklonten Tieren. Sie gehen u.a. mit einer verzögerten Trächtigkeit und einem Anstieg der perinatalen Sterblichkeit einher sowie mit Riesenwuchs bei Föten, Fehlentwicklungen der Plazenta, einer Vergrößerung der inneren Organe, erhöhter Krankheitsanfälligkeit, plötzlichen Todesfällen, Saugschwäche sowie Schwierigkeiten beim Atmen und Stehen (EFSA 2008, Then & Tippe, 2011). Viele geklonte Tiere überleben deswegen die ersten Tage nach der Geburt nicht. Tan et al (2016) geben die Erfolgsrate mit 1,2% Prozent für Schweine und 0,6% für andere Tierarten an.
Erstellung reinerbiger gentechnisch veränderter Embryonen und Tier- Linien	Je nach Verfahren werden unterschiedlich viele Eizellen, Leihmutter-Tiere und Generationen gentechnisch veränderter Tiere gebraucht, um erst lebensfähige Tiere ("Gründertiere") und dann die gewünschten reinerbigen Gentechnik-Tiere durch die weitere Züchtung zu erhalten.	Die Auswahl der "richtigen Tiere" kann mit erheblichen Leiden und Schmerzen verbunden sein: Um zu überprüfen, ob Tiere die gewünschte gentechnische Veränderung aufweisen, werden bei Labortieren oft Schwanzoder Ohrspitze oder ein Zeh amputiert.
Haltung gentechnisch veränderter Tiere	Werden gentechnisch veränderte Tiere für weitere Versuche oder die Produktion von Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln benötigt, müssen sie entsprechen vermehrt und gehalten werden.	Das Ergebnis der gentechnischen Veränderung geht oft mit Einschränkungen der Gesundheit einher. Dies kann die spezifische Wirkung krankmachender Gene (Tierversuchsmodelle für Krankheiten wie Diabetes, Krebs, Mukoviszidose, Alzheimer, Herz-Kreislauf), die Produktion von belastenden Stoffen in Blut oder Milch (wie Antikörper, Hormone, Arzneimittel) oder auch ungewollte Effekte der gentechnischen Veränderung wie Missbildungen, Fortbewegungs- und Fortpflanzungsprobleme zur Folge haben (siehe dazu auch Beispiele unter 2.2).

2.2 Fallbeispiele: Folgen der gentechnischen Veränderung bei Nutztieren

Welche gravierenden gesundheitlichen Auswirkungen bei Tieren tatsächlich zu beobachten sind, zeigt eine Dokumentation von Versuchen in Neuseeland, die an gentechnisch veränderten Kühen sowie an gentechnisch veränderten Schafen und Ziegen durchgeführt wurden und die sich über einen Zeitraum von 14 Jahren erstreckten (GE Free New Zealand, 2015).

Die Organisation *GE Free New Zealand* erhielt durch eine Anfrage nach dem Official Information Act (OIA) Zugang zu Informationen über diese Experimente. Es handelt sich dabei um Unterlagen, die von Betreibern der Versuche jährlich an die Umweltbehörde übermittelt wurden. Die erschreckende Dokumentation zeigt, wie wenig Erfolge auf der einen Seite erzielt wurden und wie viel Tierleid diese Versuche gleichzeitig verursachten. *GE Free New Zealand* fasst die Ergebnisse wie folgt zusammen:

"(...) (...) es gibt überzeugende Argumente für die Annahme, dass Verfahren zur Erstellung transgener Nutztiere in Bezug auf ihre gesundheitlichen Auswirkungen und den Tierschutz in keinster Weise als neutral angesehen werden können. Im Gegenteil, mehrere dieser Verfahren scheinen das Überleben der Tiere vor und nach der Geburt direkt zu beeinträchtigen. Und es es gibt allen Grund zur Annahme, dass diese offenkundige Pathogenität und Sterblichkeit lediglich die absoluten Extreme einer Vielzahl von möglichen schädlichen Auswirkungen auf die Tiergesundheit, das Wohlbefinden oder das Erscheinungsbild der Tiere sind, die mit der experimentellen Manipulationen von transgenen Tieren einhergehen."

Ursache für diese gravierenden gesundheitlichen Störungen der Tiere sind sowohl die Klon-Verfahren als auch die speziellen gentechnischen Veränderungen. Tabelle 2 gibt einen Überblick.

Tabelle 2: Forschungsprojekte mit gentechnisch veränderten Wiederkäuern, Neuseeland von 2000-2014 (Quelle: GE Free New Zealand, 2015).

Projekt	Resultate
Produktion von menschlichem Alpha-I-Antitrypsin in der Milch zur Behandlung von cystischer Fibrose (Schafe)	Niedrige Geburtenrate (unter 6 %), Todesfälle bei Leihmutter-Tieren und bei den transgenen Schafen.
	Nachdem die klinischen Versuche mit Alpha-1-Antitrypsin scheiterten, wurden 3000 transgene Schafe getötet.
Erhöhung des Kaseingehalts in der Milch zur Herstellung von Käse (Kühe)	Häufige Totgeburten, Lahmheiten, Missbildungen, nur 6 % der Tiere wurden lebend geboren. Das Blut der transgenen Kälber trat in den Blutkreislauf der Leihmutter-Tiere über und konnte dort noch zwei Jahre lang nach der Geburt der Kälber nachgewiesen werden.
Milch ohne Beta-Laktoglobulin zur Vermeidung von Allergien (Kühe)	Störungen während der Trächtigkeit und Totgeburten. Es dauerte elf Jahre, bis ein einzelnes transgenes Kalb geboren wurde ("Daisy"). Dabei wurden 210 Embryonen in Leihmutter-Tiere übertragen. "Daisy" fehlt der Schwanz, es hat weitere gesundheitliche Probleme wie ein geschwollenes Abdomen und Verformungen des Skeletts.
Produktion von menschlichem Myelin-Eiweiß in der Milch zur Behandlung von Multipler Sklerose (Kühe)	Häufig waren Missbildungen, Euterentzündungen und Komplikationen während der Trächtigkeit. Nur 1 % der Tiere wurde lebend geboren. Die Nachkommen können sich nicht fortpflanzen. Die in der Milch produzierten Proteine sind nicht identisch mit den menschlichen Eiweißstoffen und für die Therapie ungeeignet.

Projekt	Resultate
Produktion von menschlichem Laktoferrin, das unter anderem als natürliches Antibiotikum in der Muttermilch wirksam ist (Kühe)	Nachkommen waren nicht fähig zur Fortpflanzung, es gab hohe Abortraten (92 %), Missbildungen und Euterentzündungen. Alle Tiere wurden 2014 getötet.
Produktion von menschlichem follikel-stimulierendem Hormon (Hormontherapie) in Milch (Kühe)	Erst nach drei Jahren gelang es, sechs Kälber zu produzieren. Dafür wurden 226 Embryonen in Leihmutter-Tiere übertragen. Zwei der Tiere waren bei der Geburt tot, die anderen verendeten später oder mussten innerhalb von zwei Jahren aus Tierschutzgründen getötet werden. Die Tiere hatten riesige Ovarien und waren unfähig zur Fortpflanzung.
Produktion eines Anti-Krebsmittels (Erbitux) in der Milch (Kühe und Ziegen)	Häufig Fortpflanzungsstörungen und Probleme während der Trächtigkeit. Es wurden 200 Embryonen in Leihmutter-Kühe übertragen, nur ein Tier überlebte. Das Kalb leidet unter Deformationen des Skeletts. Bei Ziegen war die Erfolgsrate etwas höher, aber auch hier gab es viele Probleme mit der Tiergesundheit, u.a. waren viele Tiere Hermaphroditen.

Im Vergleich zu anderen öffentlich zugänglichen Dokumenten sind die Fälle aus Neuseeland in ihrem Umfang wohl einmalig. Aber auch in anderen Publikationen zeigen sich die negativen Folgen der gentechnischen Veränderung von Nutztieren. Zum einen sind da die hohen Tierverbrauchszahlen, wie sie beispielsweise durch die geringen Erfolgsraten beim Klonen verursacht werden (Tan et al., 2016).

Zum anderen sind die verfolgten Ziele der gentechnischen Veränderung von Nutztieren oft problematisch. So soll beispielsweise die Muskelmasse bei Schweinen, Rindern und Schafen erhöht werden. Die Vorlage dazu liefert die Rinderrasse Weißblaue Belgier, die wegen eines zufälligen Gen-Defekts ein übermäßiges Muskelwachstum aufweisen. Diese genetische Veranlagung geht mit Schwergeburten und vermehrtem Tierleid einher. So müssen etwa 90 Pozent der Kälber dieser Rinderrasse per Kaiserschnitt entbunden werden. Diese Rinderrasse dient wiederum als Vorbild für die gentechnische Manipulation, wie sie von Firmen wie der US-Firma Recombinetics an Rindern, Schafen und Schweinen (siehe Patentanmeldungen, Tabelle 4) vorgenommen wird.

Die verfügbaren Publikationen zeigen zudem, dass es bei allen entsprechenden Versuchen zu erheblichen Nebenwirkungen wie Totgeburten und Todesfällen bei heranwachsenden Tieren kommt. Die Erfolgsraten sind zudem gering und die Vorhersagbarkeit der Effekte bei Nutztieren bleibt mangelhaft, auch wenn neue Gentechnik-Verfahren zum Einsatz kommen (siehe unten). So zeigte der einzige überlebende Bulle bei Experimenten, die von Proudfoot et al. (2015) veröffentlicht wurden, zwar ein erhöhtes Muskelwachstum, es bleibt aber unklar, welche der verschiedenen gewollten und ungewollten Veränderungen im Erbgut für diesen Effekt verantwortlich sind.

Auch andere Nebenwirkungen sind überraschend: So zeigten sich bei gentechnisch veränderten Mäusen, die gegen einen Erreger der Schlafkrankheit resistenter gemacht werden sollen, Schäden an inneren Organen (Thompson et al., 2014). Diese Tiere sollen als Modell für Rinder dienen, die in Afrika manche

⁸ http://www.thatsfarming.com/news/belgian-blue

14 | Gentechnik-Tiere: Risiko für Mensch und Umwelt

2. Gentechnik an Tieren ist ethisch nicht neutral

Formen der Schlafkrankheit auf den Menschen übertragen (siehe Then, 2016). Die bei den Mäusen beobachteten Nebenwirkungen liegen wohl in der Funktionsweise des übertragenen Gens und wären auch dann zu erwarten, wenn man, wie geplant, entsprechende transgene Rinder halten würde.

Bei Nutztieren sind die Probleme in der Haltung oft schwerwiegender als bei Labortieren: Die Gründe hierfür liegen zum einen darin, dass diese Tiere wesentlich älter werden können als die Labortiere. Zudem werden gentechnisch veränderte Nutztiere oft auch dann über längere Zeiträume gehalten, wenn sie an unerwünschten gesundheitlichen Problemen leiden. Ganz wesentlich für diese Auswüchse ist aber auch hier die geringe Erfolgsrate: Wird beispielsweise nach Hunderten Versuchen ein gentechnisch verändertes Rind geboren und überlebt tatsächlich, wird man oft versuchen, es auch dann zur Zucht oder zu weiteren Versuchen zu nutzen, wenn die gesundheitlichen Probleme wie beim Kalb "Daisy" (siehe Tabelle 2) ganz erheblich sind.

3. Neue Gentechnik-Verfahren

Einen neuen Schub erhielt die Entwicklung durch neue Gentechnik-Verfahren, die unter den Begriffen "Gen-Editing" oder "Synthetische Gentechnik" zusammengefasst werden können. Diese Verfahren werden bei Labortieren mit dem Einsatz embryonaler Stammzellen kombiniert.

3.1 Gen-Editing

Unter den Schlagworten "Gen-Editing" oder "Synthetische Gentechnik" werden unter anderem folgende Verfahren subsummiert:⁹

- Die künstliche Synthese von DNA im Labor. Dabei kann deren Struktur auch grundlegend verändert werden, so dass Organismen mit künstlichen Genen entstehen.
- ➤ Die Verwendung sogenannter Nukleasen (DNA-Scheren), welche die DNA an einer bestimmten Stelle "aufschneiden", DNA entfernen ("knock-out") oder einfügen ("knock-in") sollen. Diese Nukleasen sind bei den Anwendern unter Kürzeln wie CRISPR (Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats), TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) und ZFN (Zinkfinger) bekannt.
- Auch die Epigenetik (Gen-Regulierung) kann verändert werden. Dafür nutzt man u. a. Verfahren, welche die Bildung von Proteinen über den Botenstoff RNA beeinflussen (RNAi, RNA-Interferenz).

Die neuen Methoden der "Synthetischen Gentechnik" bzw. des "Gen-Editing" unterscheiden sich erheblich von dem, was bisher unter dem Begriff Gentechnik verstanden wurde. Sie sollen wesentlich präziser und effizienter sein. Zudem muss bei bestimmten Anwendungen keine DNA übertragen werden, vielmehr kann das Erbgut direkt in der Zelle "umgeschrieben" werden (Gen-Editing).

Aber auch diese neuen Verfahren gehen mit vielen Nebenwirkungen einher und sind oft längst nicht so präzise wie behauptet. So kann der Einsatz von DNA-Scheren zu ganz unterschiedlichen ungewollten Effekten im Genom führen. Semaan et al (2015) berichten beispielsweise, dass der Einsatz von Nukleasen das Erbgut von Schweinen so stark geschädigt hatte, dass die Embryonen nicht lebensfähig waren.

Grundsätzlich ist der Erfolg des Einsatzes von Nukleasen (DNA-Scheren) wie CRISPR/ Cas, TALENs oder Zinkfinger davon abhängig, ob es im Erbgut zu Verwechslungen mit den Ziel-Regionen kommen kann. Darüber hinaus hängt der Erfolg auch von der jeweiligen Konstruktion der DNA-Scheren, dem Zelltyp, dem Zielort im Genom und der Menge der in die Zellen eingebrachten Nukleasen ab. O'Geen et al. (2015) kommen deswegen zu dem Ergebnis, dass die Nukleasen keineswegs per se zielgerichtet und präzise seien. Vielmehr müsse man die Nebenwirkungen in jedem Fall im Detail abschätzen.

Trotzdem hat in vielen Labors bereits ein regelrechter Run auf die neuen Verfahren eingesetzt: Laut Tan et al. (2016) gelang es in den letzten fünf Jahren in mehr als 300 Fällen, große Säugetiere wie Schweine, Rinder, Schafe und Ziegen mit diesen Methoden gentechnisch zu manipulieren. Laut dieser Publikation, die unter anderem vom Tierzuchtkonzern Genus finanziert wurde, sollen die Tiere als Organspender, als Krankheitsmodelle, aber auch zur Lebensmittelproduktion in der Landwirtschaft genutzt werden.

⁹ Ein kurzer Überblick über neue Gentechnik-Verfahren findet sich bei Then (2016).

3. Neue Gentechnik-Verfahren

3.2 Embryonale Stammzellen

Im Bereich der Labortiere hat es in den letzten Jahren eine weitere technische Entwicklung gegeben, mit der die Effizienz bei der gentechnischen Manipulation wesentlich erhöht wurde: Bei Ratten und Mäusen wurden sogenannte embryonale Stammzellen entwickelt. Diese Zellen können im Labor beliebig vermehrt werden und in eine Vielzahl von verschiedenen Zellen und Gewebetypen ausdifferenzieren. Auch für Primaten wie Makaken sind diese embryonalen Stammzellen in der Entwicklung (Chen et al., 2015a), für Menschen gibt es sie schon seit mehreren Jahren. Die embryonalen Stammzellen der Versuchstiere werden mit den jeweiligen Verfahren gentechnisch verändert und dann "normalen" Embryonen in frühem Stadium hinzugefügt, an deren Entwicklung und Differenzierung sie teilhaben. Bei den so entstandenen Tieren sind dann diejenigen Gewebe gentechnisch verändert, die aus diesen Zellen entstanden sind. Sind Keimzellen (Spermien, Eizellen) betroffen, können in der nächsten Generation Mäuse oder Ratten gezüchtet werden, die in allen ihren Zellen das neue Erbgut tragen.

Insbesondere bei Labortieren führt die Kombination der embryonalen Stammzellen mit den neuen Gentechnik-Methoden dazu, dass die Verfahren insgesamt zielgerichteter und effizienter werden. Sie erlauben die Auswahl der erfolgreich manipulierten Zellen vor der Erzeugung von Embryonen und eine gezieltere Insertion von DNA. So konnte von entsprechenden Anbietern gentechnisch veränderter Mäuse und Ratten die Zeit bis zur Erstellung einer neuen Tier-Linie inzwischen auf einige Monate verkürzt werden, während dies früher Jahre dauern konnte.

Bei Tierarten wie Schweinen, Kühen und Schafen gibt es keine Zellkulturen mit geeigneten embryonalen Stammzellen. Deswegen werden im Labor meist Zellkulturen mit anderen (ausdifferenzierten somatischen) Zellen verwendet, die nicht mehr an der embryonalen Entwicklung teilnehmen können. Diese Zellen werden vermehrt und gentechnisch verändert. Danach wird der Zellkern entnommen und nach dem durch das Klon-Schaf "Dolly" bekannt gewordenen Verfahren (somatic cell nuclear transfer, SCNT) auf Eizellen übertragen. Dort soll der Zellkern mit dem gentechnisch manipulierten Erbgut "reprogrammiert" werden und sich zu einem Embryo entwickeln, der dann in die Gebärmutter von "Leihmüttern" eingesetzt werden kann. Dabei ist die Erfolgsrate allerdings nach wie vor gering: Laut Tan et al. (2016) müssen durchschnittlich 244 Embryonen in Leihmütter übertragen werden, um ein transgenes Rind zu erhalten.

In anderen Fällen wird bei Nutztieren auch mit der direkten Injektion von DNA-Sequenzen in die befruchtete Eizelle (Zygote) gearbeitet, wobei dann der Schritt des Klonens entfällt (siehe z. B. Proudfoot et al., 2015). Hier ist die Erfolgsrate allerdings ebenfalls gering (Tan et al., 2016).

3.3 Ethische Probleme werden verschärft

Auch beim Einsatz neuer Gentechnik-Verfahren bleiben die grundsätzlichen Probleme im Bereich des Tierschutzes bestehen. Die ethischen Probleme nehmen sogar deutlich zu.

Zu erwarten ist ein weiterer Anstieg der Tierversuchszahlen und damit auch ein steigender Bedarf an zusätzlichen Tieren, die für die Gewinnung von Eizellen und als Leihmutter-Tiere benötigt werden. Zudem wird es auch wesentlich mehr Tierversuche an Nutztieren wie Rindern, Schweinen und Schafen geben: Angesichts der neuen technischen Möglichkeiten werden die alten Träume von gentechnisch veränderten Nutztieren wiederbelebt. Tiere, die schneller wachsen, mehr Muskelfleisch haben,

neue Stoffe in der Milch bilden oder Kühe ohne Hörner gehören zu den alten und neuen Zielen der Gentechniker im Tierstall (Then, 2016; Tan et al., 2016).

Auch als Modelle für menschliche Erbkrankheiten und als Organspender sollen z.B. Schweine in Zukunft verstärkt gentechnisch verändert werden (siehe Wolf, 2015). Ethisch besonders problematisch ist zudem der Anstieg der Versuche an Primaten (s.u.).

Der vermeintliche Vorteil der neuen Gentechnik-Verfahren schlägt bei genauerer Betrachtung also ins Gegenteil um: Effizientere Methoden führen dazu, dass die Tierversuchszahlen weiter steigen und das nicht "nur" bei Mäusen und Ratten. Sieht man die Entwicklung vor dem Hintergrund der "drei Rs", Replacement, Reduction and Refinement, die in der EU seit Jahren als zentrale Strategie zur Senkung der Tierversuchszahlen verfolgt werden, ¹⁰ führt die aktuelle Entwicklung in die entgegengesetzte Richtung (siehe auch Ferrari, 2011).

Die neuen Gentechnik-Verfahren werden insbesondere bei Labortieren bereits heute in großem Maßstab eingesetzt. Verschiedene Firmen bieten an, Versuchstiere wie Mäuse und Ratten je nach Bestellung an jeder beliebigen Stelle im Erbgut mit synthetischer DNA zu manipulieren und diese Tiere innerhalb weniger Monate zu liefern. Die Anbieter bewerben entsprechende Versuchstiere beispielsweise als "kundenspezifisch manipulierte Nager".

Für diese "Tierversuchsmodelle" hat sich ein regelrechter Markt entwickelt. Dies geht aus einer Dokumentation hervor, die 2015 veröffentlicht wurde (Then, 2015). US-Firmen wie Applied StemCell, Creative Animodel und Cyagen Biosciences bewerben ihre gentechnisch veränderten Versuchstiere demnach aggressiv und bieten entsprechende Tiere wie Sonderangebote im Supermarkt an. Zu Weihnachten 2015 lockten die Firmen Applied StemCell und Creative Animodel mit speziellen Preisnachlässen für Gentechnik-Mäuse, die Firma Cyagen versprach Prämien, wenn man den Namen der Firma in wissenschaftlichen Artikeln erwähnt. Die Firma Cyagen Biosciences winkt zudem mit Werbegeschenken: Werden neue Kunden geworben, gibt es einen Gutschein für Apple.

Nachfolgende Abbildungen stammen von den Websites der verschiedenen Unternehmen (www.appliedstemcell.com, www.creative-animodel.com, www.cyagen.com) die im Mai und Dezember 2015 besucht wurden, sowie aus den Newslettern der Firmen (zwischen 2013 und 2014). Die aggressive Werbung von Firmen wie Applied StemCell, Creative Animodel und Cyagen Biosciences zeigt, dass das Leiden der Versuchstiere zu einem Geschäft geworden ist und dass inzwischen ein regelrechter Preiskampf um den Markt für diese Versuchstiere entbrannt ist. Es wird deutlich, dass es über die medizinische Notwendigkeit hinaus erhebliche wirtschaftliche Anreize gibt, die dazu führen können, dass die Anzahl der Versuche mit gentechnisch veränderten Tieren deutlich steigt. Einen wesentlichen Anteil an dieser Entwicklung haben Patente, die auch in Europa auf gentechnisch veränderte Tiere erteilt werden (siehe Kapitel 4).

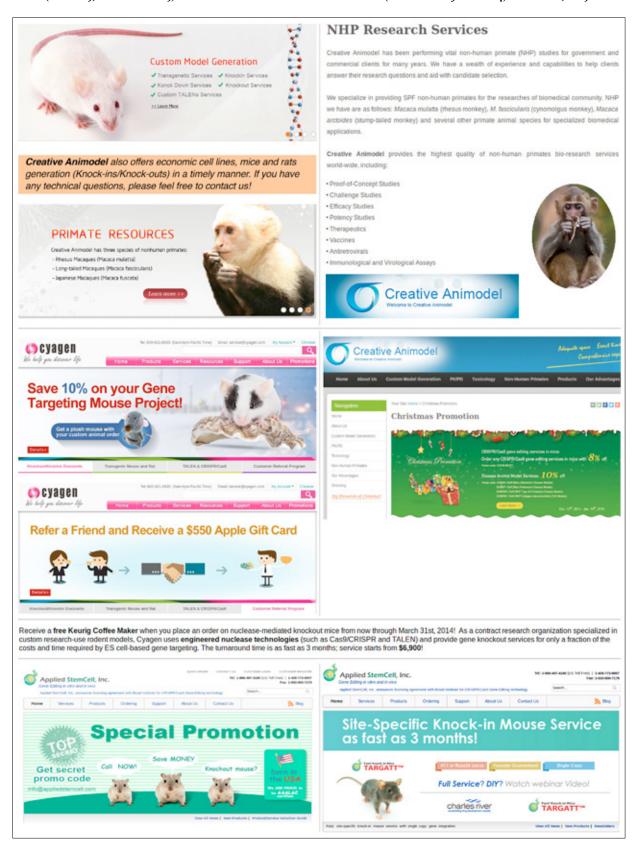
¹⁰ http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/3r/alternative_en.htm

3. Neue Gentechnik-Verfahren

Abbildung 2: Die Firmen Applied StemCell, Creative Animodel und Cyagen Biosciences werben für ihre Produkte im Internet und per elektronischem Newsletter.

Quellen: www.appliedstemcell.com/, www.creative-animodel.com/, www.cyagen.com

(Mai 2015; Dezember 2015) sowie elektronische Newsletter der Firmen (zwischen 2013 und 2014). Aus: Then, 2015



4. Patente als Motor für Tierversuche

In Europa wurden bereits etwa 1500 Patente auf Versuchstiere erteilt, rund 5000 Anträge wurden eingereicht. Viele der Patentanmeldungen erfolgen durch relativ unbekannte Firmen oder Institutionen. Aber auch große Pharmakonzerne finden sich unter den Anmeldern. Innerhalb der Gruppe der weltweit zehn größten Pharmakonzerne haben Hoffmann La-Roche (und deren Tochter Genentech), Pfizer und Novartis die meisten dieser Patentanträge eingereicht. Auf jede der Firmen kommen nach Datenbankrecherchen zwischen 100 bis 400 Patentanträge, die Tiere und deren Verwendung betreffen (Then 2015).

Von diesen Patenten geht ein wirtschaftlicher Anreiz aus, der zu einem deutlichen Anstieg von Tierversuchen führen kann: Zum einen werden oft im Vorfeld der Patentanmeldung Tierversuche durchgeführt, die dann im Patent als Beleg für die Durchführbarkeit des Verfahrens aufgeführt werden. Zum anderen entsteht ein spezifischer Vermarktungsdruck: Die Laufzeit eines Patentes beträgt 20 Jahre. In diesem Zeitraum sind in der Regel auch Aktivitäten zu erwarten, das patentierte "Produkt" gewinnbringend zu verwerten.

Die Auswirkungen derartiger Vermarktungskonzepte zeigen sich bei den oben genannten Firmen wie Applied StemCell, Creative Animodel und Cyagen Biosciences. Diese Firmen besitzen zwar nicht unbedingt eigene Patente, nutzen aber entsprechende Patente per Lizenz und sind Teil dieser speziellen Vermarktungsstrategien.

In der Patentierung von Tieren spiegeln sich die ökonomischen Interessen der pharmazeutischen und chemischen Industrie wider, in deren Augen Tiere letztlich nichts anderes sind als eine Art Rohstoff, der wirtschaftlich ausgebeutet werden kann. Tierversuche werden auf diese Weise zum Selbstzweck: Sie sind nicht länger ein notwendiges Mittel, um Therapien und Medikamente zu entwickeln, sondern werden zu einem Produkt, das gewinnbringend vermarktet werden soll.

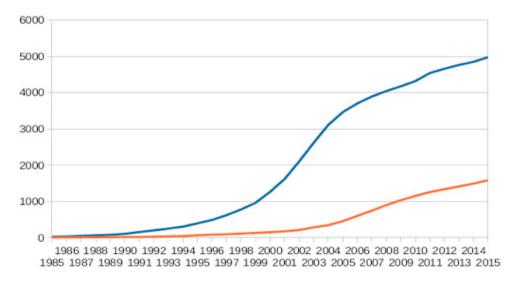


Abbildung 3: Zahl der Patentanträge (obere Linie) und der Patenterteilungen (untere Linie) auf Tiere am Europäischen Patentamt seit 1985 (kumuliert). Quelle: Global Patent Index, Suchkriterium IPC=A01K67.

Nachfolgend werden zwei Gruppen von Beispielen dargestellt, die zeigen, dass insbesondere die neuen Gentechnik-Verfahren dazu führen, dass vermehrt Patente auf Tiere angemeldet werden: Patentanträge auf Nutztiere der US-Firma Recombinetics, die gleichermaßen Versuchstiere und Nutztiere im Fadenkreuz hat, sowie Patentanträge auf gentechnisch veränderte Primaten.

4.1 Patente auf neue Gentechnik-Verfahren

Die neuen Gentechnik-Verfahren werden auch bei den Patenten auf Säugetieren einen weiteren Schub auslösen. Patentanmeldungen werden 18 Monate geheim gehalten und erst dann veröffentlicht. Es ist also zu erwarten, dass sich die aktuellen Entwicklungen erst in ein bis zwei Jahren bewerten lassen. Doch viele Patentanträge sind bereits veröffentlicht, erste Patente auch schon erteilt. So erhielt die Firma Cellectis im Februar 2014 ein europäisches Patent auf alle Pflanzen und Tiere, die mit neuen DNA-Scheren (Meganukleasen) manipuliert werden (EP2231697).

Patentanträge von der US-Firma Recombinetics, die auf die Anwendung der neuen Gentechnik-Verfahren an Tieren spezialisiert ist, zeigen welche Richtung die Entwicklung nimmt. Hinter der Firma Recombinetcs steht der weltgrößte Tierzucht-Konzern, die englische Firma Genus (siehe auch Then, 2016).

Recombinetics meldet Patente auf Tiere sowohl für die landwirtschaftliche Nutzung als auch für die Pharmaforschung an. In den Patenten finden sich Rinder mit mehr Muskeln genauso wie Schweine als Krankheitsmodelle. Dabei werden auch Tiere zum Patent angemeldet, die gentechnisch unfruchtbar gemacht werden. Damit könnte man verhindern, dass Landwirte mit den patentierten Tieren weiter züchten. 2014 und 2015 wurden mehrere solcher Patentanträge eingereicht, die Primaten und sogar den Menschen umfassen.

Ende 2015 wurde angekündigt, dass die Firma ihre patentierten hornlosen Rinder auf den Markt bringen will. ¹¹ Man muss also davon ausgehen, dass mit den patentierten Tieren bald auch Kasse gemacht werden soll.

Tabelle 4: Auswahl von Patentanträgen der US-Firma Recombinetics

Nummer des internationalen Patentantrags und Inhalt	Ansprüche
WO 2011100505: Schweine als Versuchstiere. Die Tiere sollen mit Gendefekten geboren werden, die für Muskelschwäche, Haarlosigkeit oder Arteriosklerose verantwortlich gemacht werden. Laut Patentschrift können die Tiere "Anzeichen für Hypercholesterinämie, Arteriosklerose, arteriosklerotische Schäden" aufweisen.	Schweine mit gestörten Gen-Strukturen, die mit Lipo- proteinrezeptoren, Muskelschwäche und Haarlosigkeit in Verbindung stehen.
WO 2012116274: Rinder und Schweine mit größerer Muskelmasse.	Verfahren unter Verwendung der Nuklease TALEN, um die genetische Veranlagung für Muskelwachstum zu verändern. Zellen, Embryonen u.a. folgender Tierarten: "Huftiere, Schweine, Rinder, Fische, Kaninchen, Nutztiere" (Anspruch 28) sowie die resultierenden gentechnisch veränderten Tiere.

¹¹ www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/44892/title/GM-Calves-Move-to-University/

Nummer des internationalen Patentantrags und Inhalt	Ansprüche
WO 2013192316: U.a. hornlose Rinder, Rinderrassen wie Wagyu (Japan) und Nelore (Indien) mit mehr Muskelmasse und erhöhter Milchleistung Tiere mit genetischen Defekten, die als Tiermodelle für die Pharmaforschung dienen sollen und u.a. an Krebs und Kreislaufkrankheiten leiden sollen. WO 2014070887: Nutztiere, die nicht geschlechtsreif werden und länger gemästet werden können. Landwirte können die Tiere nicht für die Zucht nutzen. Sollen die Tiere doch zur Zucht genutzt werden, müssen ihnen Hormone gespritzt werden.	Verfahren unter Verwendung der Nuklease TALEN um Zellen gentechnisch zu verändern, entsprechende Embryonen zu klonen und in Leihmutter-Tiere zu übertragen. Zellen u.a. von "Schweinen, Kühen, Schafen, Ziegen, Hühner, Kaninchen, Fischen, Zebrafischen, Hunden, Katzen Mäusen, Ratten und Labortieren." (Anspruch 28), sowie die resultierenden gentechnisch veränderten Tiere. Verwendung der Nuklease TALEN, Zinkfinger oder CRISPR, um Gene zu blockieren, die für die Geschlechtsreife notwendig sind. Gentechnisch veränderte Nutztiere wie Rinder, Schweine, Hühner, Ziegen, Kaninchen und Fische.
WO 2014110552: Hornlose Rinder	Rinder ohne Hörner, wobei sowohl natürliche genetische Veranlagungen als auch synthetische Gene zur Anwendung kommen sollen. Methoden u.a. unter Anwendung von CRISPR, TALEN und Zinkfinger.
WO 2014193583: Tiere, die sich nicht fortpflanzen können, weil die Bildung ihrer Keimzellen (insbesondere Spermazellen) gestört ist. Die Tiere können nur durch Klonen vermehrt werden. In die Tiere können Keimzellen (insbesondere Spermazellen) von anderen Tieren transplantiert werden. Die daraus entstehenden Nachkommen wären dann nicht mit den sterilen Gentechnik-Tieren verwandt.	Verwendung von Nukleasen wie Zinkfinger, TALEN und CRISPR um Gene zu blockieren, die für die Bildung von Spermazellen notwendig sind. Gentechnisch veränderte Tiere wie "nicht-menschliche Wirbeltiere, nicht-menschliche Primaten, Rinder, Pferde, Schweine, Schafe, Hühner, Vögel, Kaninchen, Ziegen, Katzen, Labortiere und Fische." (Anspruch 21)
WO 2015030881: Übertragung von genetischen Varianten bei Nutztieren und Labortieren mithilfe von Nuk- leasen.	Verwendung von Nukleasen wie Zinkfinger, TALEN und CRISPR an Zellen von "nicht-menschlichen Wirbel- tieren, Primaten, Schweinen, Pferden, Schafen, Ziegen, Hühnern, Kaninchen, Fischen, Hunden, Mäusen, Katzen, Ratten oder Labortieren" sowie die resultierenden gen- technisch veränderten Tiere.
WO 2015168125: Mehrfach gentechnisch veränderte Tiere, im Text werden bis zu 25 Gene genannt, die gentechnisch verändert werden sollen.	Methoden unter Verwendung von Nukleasen wie Zinkfinger, TALEN und CRISPR zur mehrfachen gentechnischen Veränderung von Zellen, darunter auch menschliche Zellen.
Das Verfahren soll u.a. bei Nutztieren und Tieren, die für Organspenden vorgesehen sind, eingesetzt werden.	Tiere, die mehrfach gentechnisch verändert sind, ein- schließlich höherer Primaten (zu denen auch der Mensch gehört) und Nutztiere.

4.2 Patente auf gentechnisch veränderte Primaten

In den letzten Jahren wurden immer wieder Patentanträge auf gentechnisch veränderte Primaten bis hin zum Menschenaffen eingereicht, einige sind bereits erteilt.

Von Menschenaffen wird angenommen, dass sie über ihre Leidensfähigkeit hinaus auch über ein menschenähnliches Bewusstsein verfügen. Forschungsergebnisse insbesondere über das Verhalten von Schimpansen und Bonobos haben zu einer intensiven Debatte darüber geführt, ob Menschenaffen nicht Grundrechte eingeräumt werden müssten (www.greatapeproject.de).

Versuche an Menschenaffen wie Schimpansen sind in der EU mehr oder weniger verboten (siehe EU-Richtlinie 2010/63/EU "On the protection of animals used for scientific purposes"). Diese Regelung kam zustande, weil der Gesetzgeber der Ansicht ist, dass Versuche an Primaten und insbesondere an Menschenaffen ethisch nicht akzeptabel sind, unabhängig von deren medizinischem Nutzen. 2015 wurden Versuche an Menschenaffen auch in den USA weitgehend eingestellt.¹²

Trotzdem hat das Europäische Patentamt bereits mehrfach Patente erteilt, in denen sogar gentechnisch veränderte Schimpansen beansprucht werden. Gegen vier dieser Patente der Firmen Altor Bioscience (US), Bionomics (Australien) sowie Intrexon (US) haben eine Reihe von Organisationen Einspruch eingelegt. Zwei der Firmen (Altor und Bionomics) haben nach den Einsprüchen ihre Patente verändert und auf die Ansprüche auf Menschenaffen verzichtet.

Die US-Firma Intrexon jedoch beharrt auf ihren Patentansprüchen. Die Firma sieht sich selbst als ein "führendes Unternehmen im Bereich der Synthetischen Biologie". Gemäß der Darstellung auf der Website von Intrexon¹³ (2014)gehört zu ihrem Geschäftsmodell die genetische Kontrolle über alle möglichen Lebensformen:

"Das Unternehmen Intrexon (…) konzentriert sich auf industrielle Anwendungen der Synthetischen Biologie. (…) Die technologisch fortgeschrittene biotechnologische Plattform des Unternehmens ermöglicht (…) eine nie dagewesene Kontrolle über die Funktion und den Output von lebendigen Zellen."

Ähnlich wie die Firma Recombinetics ist Intrexon sowohl in der Pharmaforschung als auch bei landwirtschaftlichen Nutztieren aktiv. Das Management von Intrexon besteht zum Teil aus ehemaligen Mitarbeitern der Firma Monsanto. Intrexon hat Anteile von Unternehmen aufgekauft, die Nutztiere klonen und gentechnisch veränderte Lachse produzieren. Auch die Firma Oxitec, die gentechnisch veränderte Insekten herstellt, wurde 2015 von Intrexon aufgekauft.

Die Firma hält zwei europäische Patente, die Schimpansen umfassen. Die Patente EP 1572862 und EP 1456346 wurden 2012 erteilt. In den Ansprüchen werden alle "nicht-menschlichen Lebewesen" patentiert, die mit einer DNA manipuliert werden, die nach dem Vorbild von Insektengenen synthetisiert wurde. Diese synthetische DNA soll es ermöglichen, die Gen-Regulierung von Säugetieren gezielt zu verändern. Unter anderem werden folgende Tierarten beansprucht: Maus, Ratte, Kaninchen, Katze, Hund, Rind, Ziege, Schwein, Pferd, Schaf, Affe und Schimpanse.

¹² www.zeit.de/wissen/umwelt/2015-11/tierversuche-usa-schimpansen-labor-tierrechte

¹³ www.dna.com/

Tatsächlich steht Intrexon mit ihren extremen Geschäftsinteressen nicht allein. Auch die Firma Recombinetics meldet beispielsweise Patente an, in denen gentechnisch veränderte "Simians", das heißt höhere Primaten, als Erfindung beansprucht werden (s.o., WO 2015168125). Dieser Tiergruppe gehört auch der Mensch an.

In den letzten Jahren wurde bereits mehrfach über erste Anwendungen der neuen Gentechnik-Verfahren an Primaten bis hin zum Menschen berichtet. 2014 wurde erstmals die Geburt von Makaken beschrieben, deren Erbgut mit Nukleasen manipuliert wurde (Niu et al., 2014). Rhesusaffen wurden per synthetischer Gentechnik so verändert, dass sie Gendefekte aufweisen, die einer erblichen Form der Muskeldystrophie entsprechen (Chen et al., 2015b). Es gab auch bereits erste Versuche an menschlichen Embryonen (Guo et al., 2015).

Die US-Firma Creative Animodel will nach Berichten vom November 2015 gentechnisch veränderte Affen zum Verkauf anbieten. An diesen Tieren sollen beispielsweise neue Psychopharmaka erforscht werden:

"Die Entwicklung von gentechnisch veränderten Primatenmodellen ist dringend notwendig, da es uns helfen kann, das menschliche Gehirn und Hirnerkrankungen besser zu verstehen. Mit dem Ausbau des Genome Editing (v.a. CRIPSR) ist es nicht schwierig, dieses Ziel zu erreichen." ¹⁴

In Deutschland wurden entsprechende Patentanmeldungen sogar von Forschungseinrichtungen eingereicht, die mit staatlichen Geldern gefördert werden:

- Die Max-Planck-Gesellschaft in München erhielt im Juni 2015 ein Patent auf Versuchstiere, die gentechnisch so verändert werden sollen, dass sie Gen-Varianten aufweisen, die sie empfänglich für die Parkinson-Krankheit machen sollen (EP 2328918). An diesen Tieren sollen dann Arzneimittel getestet werden. Beansprucht wird ein "nicht-humanes Tier, vorzugsweise ein Säuger, stärker bevorzugt eine Maus, eine Ratte oder ein Primat".
- Das Helmholtz-Zentrum in München meldete 2014 ein Patent auf die Anwendung von Nukleasen (CRIPSR/ Cas) an Eizellen von "non-human mammal, selected from the group consisting of rodents, dogs, felids, primates, rabbits, pigs, and ruminants" an.

An dieser Stelle sollte noch einmal betont werden: Für die Durchführung von Grundlagenforschung sind Patente nicht nötig. Vielmehr dient ein Patent in erster Linie kommerziellen Zwecken (siehe oben). Mit diesen Patenten bekunden das Max-Planck-Institut und das Helmholtz-Zentrum ihr grundsätzliches Interesse, mit gentechnisch veränderten, möglicherweise an Krankheiten wie Parkinson leidenden Primaten Profit zu machen.

¹⁴ http://www.biospace.com/News/crispr-pioneer-creative-animodel-talks-about/376351

4.3. Verbote im Patentrecht werden in ihr Gegenteil verkehrt

Derzeit haben Patentanmelder wie die Max-Planck-Gesellschaft und das Helmholtz-Zentrum ebenso wie die US-Unternehmen Intrexon und Recombinetics gute Chancen, ihre Patente auf Primaten bzw. Menschenaffen zu erhalten. Artikel 53a des Europäischen Patentübereinkommens (EPÜ) verbietet zwar die Patentierung von "Erfindungen, deren gewerbliche Verwertung gegen die öffentliche Ordnung und die guten Sitten verstoßen würde".

Zudem wird durch die EU-Richtlinie 98/44 (Artikel 6) vorgeschrieben, dass Patente auf Verfahren zur gentechnischen Veränderung von Tieren nur unter bestimmten Bedingungen erteilt werden dürfen. Demnach ist ein wesentlicher medizinischer Nutzen die Voraussetzung dafür, dass derartige Patente erteilt werden. Nicht "patentfähig" sind demnach

"Verfahren zur Veränderung der genetischen Identität von Tieren, die geeignet sind, Leiden dieser Tiere ohne wesentlichen medizinischen Nutzen für den Menschen oder das Tier zu verursachen, sowie die mithilfe solcher Verfahren erzeugten Tiere".

Es wäre deshalb durchaus möglich, diesen Artikel 6 der EU-Richtlinie so anzuwenden, dass Patentanträge auf Gentechnik-Tiere in den meisten Fällen nicht erteilt werden:

- Generell wurden die medizinischen Hoffnungen, die in die vielen Gentechnik-Tiermodelle gesetzt wurden, bislang in den meisten Fällen enttäuscht (siehe z. B. Baily, 2005). Zum Zeitpunkt der Patentanmeldung lässt sich zudem ein wesentlicher medizinischer Nutzen in der Regel nicht belegen der wäre gegebenenfalls erst später zu erwarten, falls überhaupt (siehe Kapitel 1).
- > Zudem ist Gentechnik an Tieren ethisch nicht neutral. Wie dargelegt, ist in jedem Falle damit zu rechnen, dass Tieren Leiden und Schmerzen zugefügt werden.

Im Ergebnis wäre deshalb zu erwarten, dass in der Regel keine Patente auf Gentechnik-Tiere erteilt werden können. So lässt sich der medizinische Nutzen im Einzelfall meist nicht beweisen. In den Schimpansen-Patenten von Intrexon werden zwar Anwendungen genannt, die theoretisch zu einem medizinischen Nutzen führen könnten. Aber der Patentinhaber konnte für den Zeitraum von 2002 (Patentanmeldung) bis 2015 (Datum der Verhandlung) keinerlei konkrete Forschungsergebnisse vorweisen, die diesen Nutzen belegen könnten. Trotzdem sah das Europäische Patentamt kein ethisches Problem darin, die Patente auf gentechnisch veränderte Menschenaffen zu erteilen und die Einsprüche zurückzuweisen.

Ein anderes interessantes Beispiel ist ein Patent auf Milchkühe, die gentechnisch so verändert werden sollen, dass der Fett- und Eiweißgehalt ihrer Milch beeinflusst wird (EP 1330552). Obwohl in diesem Fall keinerlei medizinischer Nutzen zu erwarten ist, hatte das EPA das Patent 2007 erteilt und die Einsprüche zurückgewiesen. Bevor eine weitere rechtliche Klärung in der Beschwerdeinstanz erfolgen konnte, zog der Patentinhaber das Patent zurück. Im Ergebnis zeigt sich, dass das EPA das Verbot der Patentierung gentechnisch veränderter Tiere "ohne wesentlichen medizinischen Nutzen" so auslegt, dass es keine Wirkung entfaltet.

Es ist die Aufgabe der Politik, für Patentgesetze zu sorgen, die sicherstellen, dass die ethischen Grenzen geschützt werden (siehe unten). Die Klärung dieser Fragen darf nicht dem EPA überlassen werden, das seinen Haushalt über die Erteilung von Patenten finanziert und in dieser Frage nicht als unabhängig angesehen werden kann.

5. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Dieser Bericht zeigt die Auswüchse einer internationalen Tierversuchsindustrie, die ganz erheblich von wirtschaftlichen Interessen getrieben ist. Die Entwicklung führt zu einer weiter wachsenden Anzahl von Versuchen mit gentechnisch veränderten Tieren und gleichzeitig zu einer Ausweitung der betroffenen Tierarten bis hin zu Primaten.

Im Ergebnis gibt es einen Trend hin zu einer steigenden Anzahl von Tierversuchen und auch eine Ausweitung der Experimente bei Nutztieren oder besonders schutzwürdigen Tieren wie Primaten. Diese Entwicklung wird längst nicht nur von tatsächlichen oder angenommenen medizinischen Notwendigkeiten gesteuert, sondern auch von dem Interesse, gentechnisch veränderte Versuchstiere oder Nutztiere gewinnbringend zu vermarkten. Sie führt zu einer erheblichen Zunahme von Tierleid. Manche der hier dokumentierten Experimente und geplanten Anwendungen zeugen von einem Maschinendenken, das Fragen nach dem Tierwohl komplett verdrängt.

In Deutschland genießt der Tierschutz durch seine Verankerung im Grundgesetz einen besonders hohen Stellenwert. Tierversuchen sind dadurch rechtlich enge Grenzen gesetzt. Sie müssen genehmigt werden und gelten nur dann als ethisch vertretbar, wenn sie auf das unerlässliche Maß beschränkt bleiben. Auch sind Tiere nach dem Wortlaut des Bürgerlichen Gesetzbuches in Deutschland grundsätzlich nicht als Sachen zu betrachten. Doch die bestehenden Gesetze scheinen nicht ausreichend zu sein, um tatsächlich eine Trendumkehr zu bewirken. Im Gegenteil: Es kommt seit Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Anzahl von Tierversuchen, insbesondere im Bereich der Gentechnik.

Vor diesem Hintergrund sollten möglichst rasch Maßnahmen ergriffen werden, um der Entwicklung wirksam gegenzusteuern. Beispielsweise sollte(n)

- > Patente auf Tiere und auf die Verwendung von Tieren in Tierversuchen in Europa verboten werden;
- der ausufernde Handel mit gentechnisch veränderten Tieren durch internationale Zusammenarbeit reduziert werden;
- der Prüfung und Entwicklung von Ersatzmethoden für Tierversuche ein wesentlich höherer Stellenwert eingeräumt werden;
- **)** gentechnische Experimente an bestimmten Tierarten wie Primaten verboten werden;
- **)** gentechnische Veränderungen an Nutztieren für Zwecke wie einer Erhöhung der Leistung verboten werden;
- Marktzulassungen für geklonte oder gentechnisch veränderte Tiere beziehungsweise für Produkte, die von diesen Tieren stammen, verboten werden;
- > es staatlich geförderten Forschungseinrichtungen untersagt werden, Patente auf Gentechnik-Tiere zu beantragen; solange dies nicht der Fall ist, sollten sich die Forschungseinrichtungen selbst einem entsprechenden Codex verpflichten;
- > Tiere rechtlich noch deutlicher als bisher von Sachen unterschieden werden, z.B. sollten ihnen Rechte wie ein Schutz der genetischen Integrität eingeräumt werden.

Insgesamt ist es nötig, die ethischen Grenzen in der EU und in Deutschland deutlich anzuheben und zu stärken. Auch im Hinblick auf die geplanten Freihandelsabkommen CETA und TTIP ist es für die Politik eine zentrale Herausforderung, hier für die notwendigen Rahmenbedingungen zu sorgen:

So gelten im Bereich Kosmetika in der EU wesentlich strengere Gesetze als in den USA: In der EU werden für deren Zulassung keine Tierversuche mehr durchgeführt. Es gilt zu verhindern, dass diese Standards jetzt abgesenkt werden.¹⁵

Auch im Hinblick auf künftige höhere Schutzstandards könnten die geplanten Freihandelsabkommen problematisch werden: So verlangen die im Mai 2016 bekannt gewordenen TTIP Entwürfe¹⁶ beispielsweise "science-based animal welfare standards" für den Schutz von Nutztieren. Diese Formulierung kann mit dem Ziel kollidieren, aus ethischen Gründen höhere Schutzstandard für Nutz- und Versuchstiere festzulegen.

Quellen

- Baily, J. (2005) Man Or Mouse, Genetically Modified Animals, in Medical Research, A Critical Review. Animal Aid, www. animalaid. org. uk/images/pdf/manmouse. pdf
- Chen, Y., Niu, Y., Li, Y., Ai, Z., Kang, Y., Shi, H., Xiang, Z., Yang, Z., Tan, T., Si, W., Li, W., Xia, X., Zhou, Q., Ji, W., Li, T. (2015a) Generation of Cynomolgus Monkey Chimeric Fetuses using Embryonic Stem Cells. Cell, 17: 116–124.
- Chen, Y., Zheng, Y., Kang, Y., Yang, W., Niu, Y., Guo, X., Tu, Z., Si, C., Wang, H., Xing, R., Pu, X., Yang, S. H., Shihua, S., Ji, W., Li, X. J. (2015b) Functional disruption of the dystrophin gene in rhesus monkey using CRISPR/Cas9. Hum Mol Genet; 24: 3764–3774.
- **EFSA** (2008) Scientific Opinion of the Scientific Committee on a request from the European Commission on Food Safety, Animal Health and Welfare and Environmental Impact of Animals derived from Cloning by Somatic Cell Nucleus Transfer (SCNT) and their Offspring and Products Obtained from those Animals. The EFSA Journal 767: 1-49.
- **Ferrari, A.** (2008) Genmaus & Co, gentechnisch veränderte Tiere in der Biomedizin. Verlag Harald Fischer, 2008.
- Ferrari, A (2011) Zu ethischen und wissenschaftstheoretischen Aspekten der gentechnischen Veränderung von Tierversuchen in der biomedizinischen Forschung. In: Kovacs., L. & Brand C. (Hrsg), Forschungspraxis Bioethik, Verlag Karl Alber.
- Fu, Y., Foden, J. A., Khayter, C., Maeder, M. L., Reyon, D., Joung, J. K., Sander, J. D. (2013) High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. Nature Biotechnology, 31: 822–826.
- **GE Free New Zealand** (2015) GE Animals in New Zealand, www. gefree. org. nz/assets/pdf/GE-Animals-in-New-Zealand. pdf
- Guo, X., Li, X. J. (2015) Targeted genome editing in primate embryos. Cell Res; 25: 767–768.
- **Jaenisch, R. & Mintz, B.** (1974) Simian Virus 40 DNA Sequences in DNA of Healthy Adult Mice Derived from Preimplantation Blastocysts Injected with Viral DNA. Proceedings of the National Academy of Sciences, 7I(4): 1250-1254.

¹⁵ http://www.sueddeutsche.de/wirtschaft/ttip-papiere-tierversuche-werden-bei-ttip-zum-streitpunkt-1.2980799

¹⁶ http://www.ttip-leaks.org/

- Niu, Y., Shen, B., Cui, Y., Cui, Y., Chen, Y., Wang, J., Wang, L., Kang, Y., Zhao, X., Si, W., Li, W., Xiang, A. P., Zhou, J., Guo, X., Bi, Y., Si, C., Hu, B., Dong, G., Wang, H., Zhou, Z., Li, T., Tan, T., Pu, X., Wang, F., Ji, S., Zhou, Q., Huang, X., Ji, W., Sha, J. (2014) Generation of Gene-Modified Cynomolgus Monkey via Cas9/RNA-Mediated Gene Targeting in One-Cell Embryos. Cell, 156: 836-843.
- O'Geen, H., Yu, A. S., Segal, D. J. (2015) How specific is CRISPR/Cas9 really? Current Opinion in Chemical Biology, 29: 72–78.
- Proudfoot, C., Carlson, D. F., Huddart R., Long C. R., Pryor, j. H., King T. J., Lillico, S. G., Mileham A., J., McLaren D. G., Whitelaw B., Fahrenkrug S. (2015) Genome edited sheep and cattle. Transgenic Research, 24: 147-153.
- **Semaan, M., Ivanusic D., Denner, J.** (2015) Cytotoxic effects during knock out of multiple porcine endogenous retrovirus (PERV) sequences in the pig genome by zinc finger nucleases (ZFN). PloS One, 10(4): e0122059-e0122059.
- **Tan W., Proudfoot, C., Lillico S. G., Whitelaw, C. B. A.** (2016) Gene targeting, genome editing: from Dolly to editors Transgenic Research, DOI 10. 1007/s11248-016-9932-x.
- **Then C.** (2015) "Stoppt Investitionen in Tierleid" Patente auf Tiere und neue Gentechnik-Verfahren: Gewinninteressen führen zu steigender Zahl von Tierversuchen, Testbiotech, www. testbiotech. org/node/1265
- **Then, C.** (2016) Gentechnik-Tiere: Risiko für Mensch und Umwelt, Studie im Auftrag der Grünen im Deutschen Bundestag, Testbiotech, www. testbiotech. org/node/1543
- Then, C. & Tippe, R. (2011) Klonen von Nutztieren eine "todsichere" Anwendung? Risiken und Konsequenzen des Einsatzes von Klontieren für die Lebensmittelerzeugung, Testbiotech, www. testbiotech. org/node/521
- Van Reenen, C. G., Meuwissen, T. H. E., Hopster, H., Oldenbroek, K., Kruip, Th. A. M., Blokhuis, H. J. (2001) Transgenesis may affect farm animal welfare: a case for systematic risk assessment. J Anim Sci, 79: 1763-1779.
- Wan, H., Feng, C., Teng, F., Yang, S., Hu, B., Niu, Y., Xiang, A. P., Fang, W., Ji, W., Li, W., Zhao, X., Zhou, Q. (2015) One-step generation of p53 gene biallelic mutant Cynomolgus monkey via the CRISPR/Cas system. Cell Research, 25: 258-261.
- Wolf, E. (2015) Stammzellen und Genome Editing bei Nutztieren: Perspektiven für die Landwirtschaft und die medizinische Forschung. Gutachten im Auftrag der Eidgenössischen Ethikkommission für die Biotechnologie im Ausserhumanbereich (EKAH). http://www. ekah. admin. ch/fileadmin/ekah-dateien/dokumentation/gut-achten/2015_Stammzellen_und_Genome_Editing_bei_Nutztieren_Eckhard_Wolf_150921.pdf

