

# Neue Kriegsführung durch DNA-Synthese?

Gregor Giersch/Markus Schmidt

Die Synthetische Biologie verspricht viele nützliche Anwendungen für die Zukunft. Spezialisierte biologische Systeme sollen etwa ermöglichen, Informationen zu speichern, neue Materialien zu fabrizieren, Energie zu erzeugen, Chemikalien zu verändern, die Gesundheit zu verbessern und die Umwelt zu schonen. Die Möglichkeiten zur künstlichen Herstellung von DNA und anderen molekularen biologischen Bausteinen bergen jedoch auch die Gefahr des Missbrauchs. Einige zentrale Ansätze und Technologien der Synthetischen Biologie tragen alle Merkmale von *Dual-Use*-Gütern und machen einen auf das Missbrauchspotenzial Bedacht nehmenden Umgang erforderlich.

Die hier behandelten Sicherheitsherausforderungen eines missbräuchlichen Einsatzes der Technologien und Kenntnisse der Synthetischen Biologie (*Biosecurity*) sind von Biosicherheit im Sinne von unintendierten Technikfolgen (*Biosafety*) zu unterscheiden.

Zweifellos erhöhen die wachsenden Möglichkeiten, biologische Systeme mit bestimmten Eigenschaften und Funktionen zu versehen, das Potenzial für militärische (offensive wie defensive) Anwendungen. So könnten Fortschritte der Synthetischen Biologie dazu verwendet werden, die Virulenz, Resistenz und Selektivität von Pathogenen zu steigern, Verbreitungswege zu erweitern oder zu steuern sowie neue biologische Systeme oder Produkte zu erzeugen, die menschliches Leben oder Versorgungssysteme angreifen und schädigen.

Die folgende Auflistung über die verschiedenen Teilbereiche der Synthetischen Biologie soll eine bessere Übersicht über die verschiedenen Richtungen dieses neuen Forschungsfeldes geben.

- *DNA-Synthese*: die chemische Herstellung von genetischen Codes. Spezielle Maschinen zur DNA-Synthese „drucken“ DNA in gewünschter Form. So können Forscher etwa den genetischen Code eines Virus aus dem Internet als Datensatz herunterladen und die DNA maschinell herstellen.
- *DNA-basierte biologische Schaltkreise*: Statt zu kopieren, werden Gensysteme neu entworfen und in einen Empfängerorganismus implantiert. Diese Systeme erfüllen neuartige Funktionen, etwa als Oszillator, Ein-/Aus-schalter oder komplexes System zur mehrstufigen chemischen Synthese von nützlichen Biomolekülen.
- *Minimalgenom*: Ein sehr kleines Bakteriengenom wird weiter reduziert, bis die Organismen gerade noch überleben können. Hergestellt werden Genome („Chassis“) mit der geringstmöglichen Komplexität.
- *Protozellen*: künstliche Produktion zellulärer Lebensformen aus einfachen chemischen Substanzen. Das „Gesetz der Biogenese“ von Louis Pasteur, wonach alles Leben nur aus dem Leben kommt, wäre damit unvollständig.
- *Xenobiologie*: das Schaffen künstlicher biologischer Systeme, basierend auf biochemischen Konstrukten, die in der Natur nicht vorkommen. DNA-ähn-

liche Moleküle mit zwölf statt vier verschiedenen Basen oder Xenonukleinsäuren (XNA), bei denen die Desoxyribose der DNA ausgetauscht wurde (zum Beispiel durch Hexose).

Obwohl in Zukunft alle fünf Bereiche Missbrauchspotenzial bergen könnten, beschränken wir uns hier im Wesentlichen auf die DNA-Synthese. Deren Produkte ähneln nicht nur stärker den in der Natur vorkommenden Lebensformen, die verwendeten Technologien sind jenen der Gentechnik auch am nächsten. Entsprechend fortgeschrittener sind der Forschungsstand und die Grundlage zur sicherheitspolitischen Beurteilung.

### **Selektive, ethnisch spezialisierte Biowaffen?**

Biowaffen, die spezifisch auf bestimmte genetische Marker eingestellt werden und selektiv bestimmte Individuen oder Populationen treffen, galten lange als Science-Fiction. Mit dem rasant wachsenden Kenntnisstand über das menschliche Genom und seine individuell spezifischen Marker ist es zumindest theoretisch möglich, biologische Systeme zu konstruieren, die sich dies zunutze machen. Stellt die Individualisierung der Medizin eine der Verheißungen der Synthetischen Biologie dar, so bedeutet dieser Fortschritt andererseits die potenzielle Bedrohung durch ethnisch selektive Biowaffen. Dies gilt zumindest für eine Definition ethnischer Waffen, bei der zwanzig Prozent der feindlichen, aber weniger als fünf Prozent der eigenen Bevölkerung betroffen sind, eine „Trefferquote“ von hundert zu zwanzig Prozent kann sicherlich in keinem Fall realisiert werden.

Ungeachtet der Frage, wie weit „genetische Populationen“ mit territorialen Populationen oder auch mit kulturell determinierten ethnischen Gruppen korrespondieren, lassen Daten zur Häufigkeit von sogenannten Einzelnukleotid-Polymorphismen (*Single Nucleotide Polymor-*

*phisms* – SNPs, also Variationen einzelner Basenpaare des DNA-Stranges) und einige explorative Studien (vgl. *The Sunshine Project*) bisher nur grobe Einschätzungen der Anzahl von Ansatzpunkten selektiv schädlicher Biosysteme zu. Bisher wurden schon mehrere Millionen SNPs identifiziert. Umstritten bleibt, wie viele SNPs als Ansatzpunkt für Schädigungen durch Biowaffen infrage kommen und welche wiederum davon so populationspezifisch sind, dass sie für die militärische Nutzung in ethnisch selektiven Biowaffen verwendbar wären. Vor diesem Hintergrund scheinen konkrete Entwicklungen technisch kaum realisierbar. Intensive Forschungsbemühungen zum besseren Verständnis genetischer Varianz und damit zusammenhängender Funktionen und Merkmale könnten jedoch neue Ansatzpunkte für selektive Wirkstoffe und biologische Systeme liefern.

### **Terrorismus und Synthetische Biologie**

Die Konsolidierung der Synthetischen Biologie als eigenes Forschungsgebiet liegt zeitlich knapp nach dem 11. September 2001 und dem Auftauchen der sogenannten „Anthrax-Briefe“, die in den USA zu fünf Todesfällen durch Milzbranderreger geführt haben. Parallel zu den durch die damalige US-Administration angestellten Vermutungen zu vermeintlichen mobilen Biowaffeneinheiten im Irak entstand ein Bedrohungsdiskurs, der den Nährboden für strenge Kontrollen im Umfeld von Biotechnologieforschung und -entwicklung bereitete.

In den USA entstand eine Debatte um missbräuchliche Verwendung, die zusätzlich durch eine Reihe bahnbrechender Experimente befeuert wurde. Öffentliche Resonanz fanden insbesondere die folgenden:

- Die Einführung des Interleukin-IL-4-Gens in das Genom des Mäusepockenvirus ergab den unerwünschten Effekt

einer gesteigerten Virulenz des Virus. Ein „Killer-Mäusepockenvirus“ war das ungeplante Resultat. Ein Forscher der Saint Louis University in den USA erhöhte später nach dem gleichen Rezept die Letalität des Mäusepocken- und Kuhpockenvirus.

- Das Poliovirusgenom wie auch das Virus der Spanischen Grippe von 1918 wurden künstlich hergestellt. Das infektiöse Virus wurde rein auf Basis der genetischen Information im Labor erzeugt.

Diese Arbeiten rückten die Synthetische Genomik (DNA-Synthese) in den Fokus von Sicherheitsexperten, US-Sicherheitsinstitutionen und Think Tanks. Dazu gehören unter anderem das *National Security Advisory Board on Biotechnology* (NSABB), die *Strategic Assessment Group of the National Academy of Sciences*, die *Commission on the Prevention of Weapons of Mass Destruction Proliferation and Terrorism* (auch bekannt als *Graham/Talent WMD Commission*) sowie die *National Academies of Sciences* in den USA. Insgesamt spiegeln die Einschätzungen dieser Institutionen die starke Fixierung des US-amerikanischen Sicherheitsdiskurses auf terroristische Bedrohungsbilder wider.

Zwar bereitet bisher nur eine kleine Zahl hochpathogener Viren, die anderweitig schwer zu beschaffen sind, ernstere Sorgen. Aber, so argumentiert eine Studie aus dem Jahr 2007 von CSIS, MIT und J. Craig Venter Institute, bereits „in zehn Jahren könnte es leichter sein, fast jedes pathogene Virus zu synthetisieren, als es auf anderem Weg zu erhalten“.

Mittlerweile lassen sich auch erste bakterielle Genome synthetisch erzeugen, und die Verbreitung von Geräten zur Synthese ist kaum aufzuhalten. Trotzdem sollte die Eignung von Biowaffen für terroristische Zwecke nicht überschätzt werden. Die Schwierigkeiten biologischer Kampfmittel liegen schließlich nicht nur in der DNA-Synthese. Auch gibt es, ab-

gesehen von den erwähnten „Anthrax-Briefen“, bisher kaum nennenswerte Vorkommnisse.

## Gegenwärtiger Regulierungsstand und aktuelle Entwicklungen

Die weitestreichende rechtliche Einschränkung des Missbrauchs biologischer Systeme als Waffen stellt auf Ebene des Humanitären Völkerrechts die Konvention über das Verbot der Entwicklung, Herstellung und Lagerung bakteriologischer (biologischer) Waffen und Toxinwaffen sowie über die Vernichtung solcher Waffen (Biowaffenkonvention) dar. Zu erwähnen sei auch das 1978 in Kraft getretene Umweltkriegsübereinkommen ENMOD (*Convention on the Prohibition of Military or Any Other Hostile Use of Environmental Modification Techniques*). Auf internationaler Ebene weiterhin von Bedeutung sind Laborrichtlinien der World Health Organisation (WHO) sowie insbesondere Exportkontrollregime, allen voran die Richtlinien der Australia Group, eines informellen Zusammenschlusses von Industriestaaten. Sie unterstützt ihre Mitglieder bei der Kontrolle relevanter Exporte zur Nichtweiterverbreitung von chemischen und biologischen Waffen.

Obwohl bereits die Genfer Konvention ein Verbot von biologischen und chemischen Waffen enthält, wurden angesichts technologischer Fortschritte diese Bestimmungen frühzeitig als unzureichend befunden. 1971 konnte im Rahmen der Vereinten Nationen ein Übereinkommen getroffen werden, auf dem die Biowaffenkonvention von 1972 basiert, der heute 164 Vertragsstaaten angehören.

Die Konvention bezieht sich ausdrücklich auf alle biologischen Kampfmittel und Toxine, ob natürlichen Ursprungs, modifiziert oder hergestellt, sowie auf deren Bestandteile (Biowaffenkonvention, 1972; Artikel 1). Damit erfasst sie nicht nur den Missbrauch von natürlichen bio-

logischen Systemen und Material, sondern auch jüngere Entwicklungen wie DNA-Synthese und andere artifizielle biologische Systeme und Bestandteile. Sechs Review-Konferenzen haben zur Aktualität der Konvention beigetragen. In Form von Abschlusserklärungen wurde wiederholt die Besorgnis zum Ausdruck gebracht, dass die rasanten Fortschritte der Biowissenschaften und zunehmende Konvergenzen mit angrenzenden Technologiebereichen wie Nanowissenschaften und Mikroelektronik eine Umgehung der Konvention zumindest vorstellbar machen.

Noch drängender scheint jedoch die Frage der territorialen Umsetzung der Konvention in den Vertragsstaaten. Artikel 4 der Konvention verweist auf deren Verpflichtung, alle notwendigen Maßnahmen zu treffen, die Entwicklung, Produktion, Lagerung, Beschaffung oder Rückhaltung aller unter Artikel 1 erfassten Mittel innerhalb der territorialen Zuständigkeit zu verbieten und zu verhindern. Die notwendigen Maßnahmen bleiben jedoch Ermessenssache. In einem Beitrag Deutschlands zur letzten Review-Konferenz wird daher auch die Frage aufgeworfen, „wie ein Vertragsstaat weiß, ob es überhaupt notwendig ist, Maßnahmen zu treffen“. Zur Lösung dieses Problems wird vorgeschlagen, staatliches Handeln auf Kenntnisse des Besitzes von potenziellem Biowaffenmaterial innerhalb des Staatsgebiets und Risikoabschätzungen abzustellen. Vor dem Hintergrund der spezifischen Möglichkeiten Synthetischer Biologie, insbesondere der Herstellung von DNA, scheint jedoch auch dieser Ansatz unzureichend, wenn nicht auch Zugang zu und Verfügung über entsprechende Herstellungstechnologien stärker mit einbezogen werden.

Weniger Beachtung im Zusammenhang mit möglichen Schadanwendungen erfährt das Umweltkriegsübereinkommen ENMOD, das ein Verbot von um-

weltverändernden Techniken für Kriegszwecke vorsieht. Aufgrund der breiten Definition dieser Techniken schließt die Konvention potenziell auch Lücken der Biowaffenkonvention im Bereich gezielter Schädigung von Ökosystemen. Die Relevanz für Ergebnisse der Synthetischen Biologie ergibt sich im Zusammenhang mit der möglichen Entwicklung und Freisetzung von nicht tödlichen biologischen Agenzien, die sich selektiv nachteilig auf bestimmte Nahrungsmittelverfügbarkeiten auswirken oder andere wirtschaftliche Ziele verfolgen.

### Die Australia Group und das europäische Exportkontrollregime

Nicht zuletzt als Reaktion auf den Einsatz chemischer Waffen durch den Irak wurde auf Betreiben Australiens 1985 die Australia Group etabliert, um die informelle Zusammenarbeit bei der Identifikation und Kontrolle von *Dual-Use*-Exporten mit dem Ziel der Nichtverbreitung von chemischen und biologischen Waffen zu erreichen. Die Gruppe umfasst mittlerweile 41 Staaten, darunter alle EU-Mitglieder. Zur Vereinheitlichung des Exportkontrollregimes stellt die Australia Group ihren Mitgliedern Kontrolllisten und Richtlinien zur Verfügung. In die Liste biologischer Agenzien aufgenommen wurden auch genetische Elemente und genetisch veränderte Organismen, „die Nukleinsäuresequenzen enthalten, die mit der Pathogenität der in der Liste enthaltenen Mikroorganismen assoziiert sind“, sowie genetische Elemente und Organismen, „die eine Nukleinsäuresequenz-Kodierung für die in der Liste enthaltenen Toxine oder deren Untereinheiten enthalten“. Damit deckt die Exportkontrollliste alle wesentlichen Erzeugnisse Synthetischer Biologie ab. Allerdings ist die entsprechende Liste für „Ausrüstungen zur Handhabung von biologischem Material, zugehörige Technologie und Software“ weniger eindeu-

tig, zumal Anwendungen in der Grundlagenforschung ausgenommen sind. Eine eindeutiger Erfassung von Technologien zur DNA-Synthese erscheint insofern sinnvoll.

Auf europäischer Ebene werden die Richtlinien der Australia Group durch die Ratsverordnung (EG) Nr. 1334/2000 implementiert, die ein unionsweit einheitliches Exportkontrollregime für *Dual-Use-Güter* und -Technologien etabliert. Zahlreiche Ratsverordnungen von 2001 bis 2009 haben entsprechende Aktualisierungen der europäischen Ausfuhrkontrollbestimmungen vorgenommen.

### US-amerikanische Regulierung und Debatte

Als Mitglied der Australia Group orientieren sich auch die Vereinigten Staaten an denselben Richtlinien, die in Form der *International Traffic in Arms Regulations* (ITAR) und der *Export Administration Regulations* (EAR) sowie der zugehörigen *Commerce Control List* (CCL) zum US-Exportkontrollregime beitragen.

Zusätzlich stellt das *National Science Advisory Board for Biosecurity* (NSABB) der US-Regierung Expertise im Umgang mit biowissenschaftlichen Entwicklungen bereit und ist unter anderem für eine Studie zu *Biosecurity Concerns Related to the Synthesis of Select Agents* verantwortlich. Von Relevanz ist zudem eine unlängst vom *US Department of Health and Human Services* angekündigte „*Framework Guidance*“, die als Empfehlung für DNA-Synthesefirmen gedacht ist.

Im Gegensatz zu Europa wird dem Themenkomplex der *Biosecurity* in den USA große Beachtung geschenkt. George Church, einer der führenden Forscher im Bereich Synthetische Biologie, sprach bereits 2004 in *A Synthetic Biohazard Non-proliferation Proposal* einige spezifische Sicherheitsfragen der Synthetischen Biologie an. Seine Vorschläge beziehen sich insbesondere auf die Möglichkeiten der

Synthese von Oligonukleotiden (Oligo-Synthese), die ein wichtiger Teil der Herstellung von synthetischer DNA sind.

Drei Aspekte sind noch immer Eckpunkte der aktuellen Debatte:

*Erstens*: „*Screening for Select Agents*“, also die Überprüfung von Syntheseprodukten auf Ähnlichkeiten mit Sequenzen bekannter Pathogene.

*Zweitens*: Überprüfung des Auftraggebers, handelt es sich um legitime Einrichtungen oder um Privatpersonen oder dubiose Auftraggeber?

*Drittens*: die Lizenzierung von Instrumenten und Reagenzien für die Oligo-Synthese und Überprüfung der Zugangsberechtigten beziehungsweise der Auftraggeber.

Diese Aspekte haben auch Eingang in wesentliche Berichte und Vorlagen gefunden. Hervorzuheben sind hier (a) die Arbeit des *Committee on Research Standards and Practices to Prevent the Destructive Application of Biotechnology of the US National Academies of Sciences* (Fink Committee), das unter anderem sieben Kategorien von problematischen Experimenten unterscheidet; (b) das *Lemon-Relman Committee* (*Committee on Advances in Technology and the Prevention of Their Application to Next Generation Biowarfare Threats*), das Fragen der globalen Wissensproliferation im Bereich der Biowissenschaften aufgreift; (c) die Deklaration des *Second International Meeting on Synthetic Biology* (SB 2.0) zu Biosecurity; (d) der CSIS-MIT-Venter-Bericht zu Governance-Optionen und (e) das *Controlling Dangerous Pathogens Project*, das einen Vorschlag für ein Aufsichtssystem beinhaltet.

Über eine Überprüfung von Auftraggeber und bestellten DNA-Sequenzen hinausreichend, empfiehlt Alexander Kelle (2009), insgesamt fünf Parameter zur Beurteilung heranzuziehen. Dieser als *5P-Strategy* bezeichnete Ansatz verweist auf die Möglichkeit, nicht nur bei Projekt und Abnehmer (*Purchaser*), sondern auch

bei Forscher (*Principal investigator*), Forschungsstelle (*Premise*) und Hersteller (*Provider*) mit verschiedenen Regulierungsmaßnahmen einzugreifen. Durch diese Differenzierung der Eingriffspunkte, so die Idee, könnte nicht nur eine effektivere Missbrauchsvorbeugung entwickelt werden, sondern auch ein Maximum an Spielraum für die biowissenschaftliche Forschung erhalten bleiben.

### Selbstregulierungsansätze der Industrie

Ein ähnliches Kalkül liegt den aktuellen Ansätzen zur Selbstregulierung von kommerziellen Gen-Synthese-Firmen zugrunde. Die routinemäßige kommerzielle Lieferung von bestellten DNA-Sequenzen an Forscher auf der ganzen Welt hat die Sorge nach sich gezogen, dass so unkontrolliert DNA mit pathogenen Eigenschaften oder andere gefährliche biologische Bauteile verbreitet werden könnten.

Abgesehen von der tatsächlichen Gefahr, wäre ein derartiger Missbrauch ein kaum verkraftbarer Schlag für die noch sehr junge Branche. Vor diesem Hintergrund haben 2009 zwei unabhängige Branchenverbände – die vorwiegend von deutschen Unternehmen begründete *International Association of Synthetic Biology* (IASB) und das US-amerikanisch geprägte *International Gene Synthesis Consortium* (IGSC) – eigene (teilweise konkurrierende) Standards entwickelt. Beide Initiativen beschreiben bindende Vorsichtsmaßnahmen für Unternehmen, die künstliche DNA vertreiben. Gemeinsam ist ihnen, dass sie über den Empfehlungsrahmen des NSABB insofern hinausgehen, als sie sich bei der Prüfung von Ähnlichkeiten mit Sequenzen bekannter Erreger nicht allein auf einen automatisierten Abgleich verlassen.

Ein Problem der Selbstregulierungsansätze liegt aber in der hohen Fluktuation der Branche. Neben Marktkonsolidierung,

Übernahmen und Änderungen der Rechtsformen ist auch die *Drop-out-Rate* der oft sehr kleinen Gen-Synthese-Anbieter erheblich. Die Selbstregulierungsansätze sind gleichwohl mehr als nur eine Imagekampagne der Branche. Sie sind auch ein Versuch, möglichen gesetzgeberischen Schritten eine für die Entwicklung des Sektors erträgliche Richtung zu geben. Insofern ist die Frage, welcher der Standardisierungsansätze letztlich erfolgreich ist, von nicht unerheblicher industriepolitischer Bedeutung.

### Bedrohung durch Verteidigung

Ein weiteres Problem ergibt sich aus den fehlenden Kontrollmechanismen der Biowaffenkonvention. Diese enthält zudem einen erheblichen Grad an Unklarheit in Bezug auf die Entwicklung defensiver Kapazitäten und der zu diesem Zweck erforderlichen Forschung an biologischen Kampfmitteln. Artikel 1 der Konvention nimmt die im Zuge der Entwicklung von Abwehrmaßnahmen notwendige Forschung an biologischen Kampfmitteln ausdrücklich von den Verbotbestimmungen aus und eröffnet so indirekte Möglichkeiten der Kampfmittelforschung. Allen voran die USA als Technologieführer in den Biowissenschaften lassen keinen Zweifel aufkommen, dass an der militärischen Forschung zu defensiven Zwecken festgehalten werden soll. Um der latenten Gefahr von Defensivrüstungswettläufen zu begegnen, könnte beispielsweise die Weiterentwicklung der Biowaffenkonvention zu einer handlungsfähigen internationalen Kontrollinstanz betrieben werden, etwa nach dem Vorbild der IAEO.

Noch ist die aktuelle Bedrohung des Missbrauchs der Synthetischen Biologie überschaubar und begrenzt, sie sollte aber weiterhin aufmerksam beobachtet und die Kontrollmechanismen der Biowaffenkonvention stetig verbessert werden.