

Making money - die OncoMouse™

1988 erhielt die Harvard University das erste Patent auf ein transgenes Tier - die "OncoMouse™", die aufgrund eines gentechnischen Eingriffs besonders leicht an Krebs erkrankt. Das Unternehmen DuPont erwarb bald darauf die exklusive Lizenz auf die Harvard-OncoMouse™ und forderte hohe Gebühren von Wissenschaftlern, die mit diesen Mäusen forschen wollten. Der folgende Text ist ein Auszug aus einem Gutachten für Greenpeace zum medizinischen und kommerziellen Nutzen der ersten patentierten Krebsmaus.

Benno Vogel

*"This is not about curing cancer,
this is about making money."*

*Paul Muldoon, Executive Director of Canadian
Environmental Law Association (CELA)*

Die eine OncoMouse gibt es nicht. Es gibt vielmehr eine Reihe von transgenen Krebsmäusen, welche die Trademark OncoMouse tragen und deren Verwendung eine Lizenz von DuPont voraussetzt. Der Grund für die vielen OncoMouse-Mäuse liegt in der großen Reichweite des Patents. Denn mit einer großzügigen Auslegung der Patentschrift fallen all diejenigen Nagetiere unter das Patent der Harvard University, die ein rekombinantes und aktiviertes Onkogen in ihrem Erbgut tragen. Der Patentantrag an das Europäische Patentamt listet denn auch 34 Onkogene auf, die - eingesetzt in das Erbgut - ein Nagetier zum Patentfall machen (Küng 1995).

Das OncoMouse-Patent und die Forschung

Seit einigen Jahren wird schon beinahe als naturgesetzliche Gegebenheit propagiert: Patente fördern den Fortschritt. Und das ohne Behinderung der Forschung. Dass dem nicht immer so ist, dafür mehren sich die Hinweise. Anfang der achtziger Jahre begann der US-amerikanische Kongress den Technologietransfer zu fördern. So öffnete der Bayh-Dole-Act von 1980 den Universitäten und anderen öffentlich finanzierten Forschungsinstitutionen den Weg, ihre Forschung zu kapitalisieren. Seither sind zahlreiche Entdeckungen aus den mit Steuergeldern finanzierten Projekten patentiert und in den privaten Sektor transferiert worden. Diese Kommerzialisierung und Privatisierung hat in der biomedizinischen Forschung sicherlich mehr private Forschungsgelder angezogen. Sie hat aber auch Entwicklungen hervorgerufen, welche die biomedizinische Forschung behindern. So haben Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen begonnen, ihre finanziellen Interessen zu schützen. Sie weigern sich, ihre Ideen, Daten und Ressourcen - wie zum Beispiel Gene, Sequenzinformationen, Rea-

genzien oder transgene Tiere - mit der Forschungsgemeinschaft zu teilen, wenn dies ihre hängenden Patentanmeldungen gefährden könnte (Marshall 2000a). Diejenigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die private Mittel für ihre Forschung erhalten, unterzeichnen häufig Verträge, die es ihnen untersagen, Daten, Werkzeuge und Ressourcen aus ihren Arbeiten ohne die Erlaubnis der sponsernden Firma öffentlich zu machen (Friedberg et al. 1999, Resnik 1998, Krimsky 1996). Zudem bestimmen die Firmen den Zeitpunkt der Veröffentlichung mit. So verpflichten gewisse Geldgeber die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler dazu, ihre Forschungsergebnisse lange geheimzuhalten oder sie sogar nicht zu veröffentlichen (Blumenthal et al. 1997, Wadman 1996). Schließlich führen die finanziellen Motivationen der Forschenden auch zu Interessenkonflikten, die wiederum in Fehlern, Unterdrückung von Resultaten, Missbrauch von vertraulichen Daten und Betrug münden können (Flanagin 2000). So befürchten viele Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, dass private Interessen die Offenheit in der Forschungsgemeinschaft unterminieren (Harris 1999, Wadman 1999, Nadis 1999, Gibbs 1996). Dabei ist die Offenheit eine der wichtigsten ethischen Normen der Wissenschaft, steigert sie doch das Vertrauen, die Zusammenarbeit, die Kollegialität sowie die Peer Review (Munthe & Wellin 1996).

Mäuse bringen selten viel Geld

"Most of our strains are money-loosers", sagt Ken Paigen, Direktor von The Jackson Laboratory, das jährlich rund zwei Millionen Mäuse vertreibt (Malakoff 2000). Wenn The Jackson Laboratory die Mäuse trotzdem hält, so erfolgt dies aus öffentlichem Interesse. Denn die Mäuse mögen zwar kein Geld bringen, für die biomedizinische Forschung können sie aber trotzdem wertvoll sein. Dass sich mit Mäusen nur selten Geld verdienen lässt, gilt auch für die gentechnisch veränderten Mäuse. "Wir bekommen zwar die ganze Zeit Anrufe von Forschenden, die glauben, die große Maus hergestellt zu haben. Aber in der Realität haben nur sehr wenige Modelle ein so breites Einsatzgebiet, dass sie kommerziell attraktiv werden", sagt Donna Gulezian von Taconic (Malakoff 2000). Wenn transgene Mäuse keine breite An-

wendung finden, so reichen gewöhnlich auch die Tantiemen aus den Lizenzverkäufen nicht aus, um die Ausgaben für das Patent zu rechtfertigen (Abrams & Kaiser 2000). Und trotzdem: Seit die Harvard University ihr Patent für die OncoMouse erhielt, sind Reihen von gentechnisch veränderten Mäusen patentiert worden (Marshall 2000a). Eine Entwicklung, die vor allem eins gebracht hat: Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die sich laut über die hohen Preise und die geringe Verfügbarkeit von gentechnisch veränderten Mäusen beklagen. So haben jüngst zwei Fälle den Kampf der Forschenden gegen die Kommerzialisierung der gentechnisch veränderten Mäuse neu aufflammen lassen. Im ersten Fall hat ein Patentstreit um eine Alzheimer-Maus die Forschungsgemeinde für mehr als ein Jahr stark verunsichert (siehe hierzu Cavanaugh 2001, Marshall 2000a, Dalton 2000a/b). Im zweiten Fall haben sich Forschende laut über die strengen Lizenzbedingungen und hohen Preise für eine transgene Maus der Firma Lexocin Genetics Inc. (Texas) beklagt (Marshall 2000a). Die beiden Fälle wecken nun die Bemühungen wieder, Forschungswerkzeuge, vor allem Mäuse, von der Kommerzialisierung zu befreien. Begonnen haben diese Bemühungen schon früh; zuerst waren es einzelne Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen, die sich engagierten, dann schlossen sich die Nationalen Gesundheitsbehörden (NIH) an und schließlich macht mit Merck & Co auch eine der großen pharmazeutischen Firmen mit.

OncoMouse und Krebsmedikamente

Wer in einer Substanz ein potentielles Krebsmittel zu erkennen glaubt, geht damit nicht direkt in die klinischen Versuche, sondern testet die krebshelende Wirkung der Substanz erst in präklinischen Versuchen aus. Damit diese präklinischen Tests möglichst aussagekräftige Resultate bringen, sind geeignete Modellsysteme gefragt. Als die ersten transgenen Krebsmäuse hergestellt waren, hoffte man, ein geeignetes Modell gefunden zu haben. Bis heute haben sich die Hoffnungen aber selten erfüllt. Es gibt zwar Fälle, wo die Tumor-hemmende Wirkung einer Substanz an transgenen Krebsmäusen getestet wird, aber es sind Ausnahmefälle. Transgene Mäuse sind teuer, schwer zu halten und liefern auch nicht bessere Resultate als andere Systeme - wie zum Beispiel Nacktmäuse. Wie eine Suche in der Datenbank medline zeigt, lassen sich denn auch weitaus mehr Publikationen zu Nacktmäusen und Krebs finden als zu transgenen Mäusen. Dass Nacktmäuse in der präklinischen Forschung von Krebsmedikamenten viel häufiger verwendet werden als transgene Mäuse, bestätigt auch Doriano Fabbro von der Novartis Pharma AG. Laut ihm haben sich transgene Mäuse in der präklinischen Testung von Krebsmedikamenten nicht durchsetzen können.

Geringes Interesse der Industrie

Als die ersten OncoMouse-Mäuse hergestellt waren, wollte DuPont diese auch an die pharmazeutische Industrie verkaufen. Die zeigte aber kein Interesse daran, die patentierten Krebsmäuse einzusetzen. Schuld daran waren die hohen Gebühren, die DuPont anfänglich von den pharmazeutischen Firmen einforderte. Doch auch nachdem DuPont die Gebührenklausel fallen ließ, stieg das Interesse nicht an. So liegt der Grund für den Verzicht nicht länger in den hohen Preisen, sondern im geringen Nutzen der Onco-

Mouse-Mäuse. So liefert The Jackson Laboratory zum Beispiel nur sehr selten OncoMouse-Mäuse an die pharmazeutische Industrie (Joyce Peterson, Public Information Manager, The Jackson Laboratory, persönliche Kommunikation). Mit dem geringen Interesse der Chemie sind auch die Hoffnungen von DuPont verfliegen, mit der OncoMouse als präklinisches Testmodell satte Gewinne zu machen. So schreiben Sonja Studer und Adrian Surbeck in einer Studie für die Fachstelle für Biosicherheitsforschung und Abschätzung von Technikfolgen in Basel (Studer & Surbeck 1998): Auch die Harvard-Maus hat für die Firma DuPont keine wirtschaftliche Bedeutung mehr. Sie ist vom technischen Standpunkt aus längst überholt. Es gibt Ausnahmen: Die Firma Merck zum Beispiel testet ein potentielles Krebsmittel an einer OncoMouse aus. Und die Wissenschaftlerin Anne-Catherine Andres weiß von einem an OncoMouse-Mäusen getesteten Antikörper zu berichten, der zur Zeit in klinischen Versuchen getestet wird.

OncoMouse und Toxikologie

Chemische Substanzen werden vor ihrer Vermarktung - sei es zum Beispiel als Medikament oder als Kosmetika - toxikologischen Prüfungen unterzogen. Diese Prüfungen werden unter anderem an Mäusen und Ratten durchgeführt. Da die Tests einige Schwächen aufweisen, sucht man nach besseren Alternativen. Gefunden haben will man sie in transgenen und Knock-out-Mäusen. Mit der Verwendung dieser Tiere wollen die Forschung und die Industrie laut Auskunft von Donna Gulezian, Produktmanagerin bei Taconic Transgenic Division, drei Ziele erreichen:

- die Resultate sollen schneller und ökonomischer erzielt werden;
- die Resultate sollen aussagekräftiger werden;
- die neuen Tests sollen - im Sinne des tierschützerischen 3R-Prinzips - die Anzahl der verwendeten Tiere vermindern.

Bei den Kanzerogenitätstests scheinen Forschung und Industrie diesen drei Zielen nahe zu sein.

OncoMouse und der "2-year rodent bioassay"

Ob Substanzen karzinogen wirken, wird heute in einem zweijährigen Verfahren an Mäusen und Ratten untersucht. Das Verfahren ist nicht nur langwierig, sondern auch mit unsicheren Resultaten behaftet; Verbesserungen sind gefragt. Eine mögliche Alternative sollen nun gentechnisch veränderte Mäuse bieten - darunter auch zwei, welche die Trademark OncoMouse tragen.

Der heutige wissenschaftliche Standard für Kanzeroge-



Kein Patent auf Leben - so lautete das Motto der Plakataktion gegen das Patent auf die Onkomouse. Noch heute gibt es eine Initiative in München mit diesem Namen. Foto: Plakat „Kein Patent auf Leben“

nitätstests ist der sogenannte "2-year rodent bioassay": Mäuse und Ratten werden zuerst während 104 Wochen den zu testenden Substanzen ausgesetzt, dann wird geprüft, ob die Substanzen in den Tieren neoplastische Wirkungen hatten. Zwischen 400 und 600 Tiere müssen pro zu testender Substanz eingesetzt werden (Zeller & Combes 1999). Tg.AC und rasH2 sind OncoMouse-Mäuse; Tg.AC wurde ursprünglich von Philip Leder an der Harvard University hergestellt, rasH2 stammt aus einer japanischen Forschungsgruppe. Beide OncoMouse-Mäuse werden als vielversprechende Modelle für Kanzerogenitätstests gehandelt (Sils et al. 2001, Gulezian et al. 2000). Die Food and Drug Administration (FDA) soll die Tg.AC-Maus in gewissen Fällen bereits als Alternative zum "2-year rodent bioassay" anerkennen (Brusick 1998).

Reges Interesse der Industrie

Die Firma Taconic hat eine exklusive Unterlizenz von DuPont, um die beiden Tg.AC und rasH2-OncoMouse-Mäuse zu produzieren und zu vertreiben. Laut Angaben von Taconic sind sowohl die pharmazeutische Industrie als auch kommerzielle Toxikologie-Labors rege am Einsatz der Tg.AC und rasH2-Mäuse interessiert. So nehmen zum Beispiel mehrere, große pharmazeutische Unternehmen am Validierungsprozess der beiden Mausmodelle teil. Das Interesse ist groß, da die Industrie mit der Verwendung der transgenen Mäuse im Vergleich zum "2-year rodent bioassay" Geld und Zeit einsparen könnte. Sollten sich die beiden OncoMouse-Modelle Tg.AC und rasH2 wirklich durchsetzen, so könnte sich das auch für DuPont lohnen. Laut Irene Abrams und Martine Kaiser vom Technology Licensing Office des Massachusetts Institute of Technology (MIT) ist die Verwendung als Standardmodell in toxikologischen Tests eine der wenigen Möglichkeiten, mit der sich mit einem Patent auf transgene Mäusen überhaupt Geld verdienen lässt (Abrams & Kaiser 2000).

Transgene Bioassays

Angesichts der rund 1.000 Substanzen, die pro Jahr neu auf den Markt kommen, sind die 400 bis 600 Mäuse und Ratten unhaltbar, die heute für den Kanzerogenitätstest einer einzelnen Substanz eingesetzt werden. Und wenn die Tests zudem oft noch falsche Daten liefern, sollte der "2-year rodent bioassay" endgültig durch bessere Methoden ersetzt werden. Ursprünglich sind die transgenen Tg.AC- und rasH2-Mäuse genau mit diesem Ziel gefördert worden. Zeit- und Kosteneinsparungen, bessere Resultate und verminderte Tierzahl - so lautet die Werbung, mit der die transgenen Mäuse propagiert werden. Was die Zeiteinsparungen betrifft, so hat sich im Validierungsprozess aber nun gezeigt, dass sie nicht so groß sind, da man die Versuche immer länger machen musste. Und auch die Anzahl der eingesetzten Tiere musste gegenüber dem Anfang erhöht werden (Zeller & Combes 1999). Bleibt die Verbesserung der Datenqualität. Doch auch hier scheinen die anfänglichen Hoffnungen zu hoch gewesen zu sein. So wird befürchtet, dass die transgenen Mäuse konstant übersensitiv reagieren, womit das Risiko für den Menschen überschätzt würde (Mephram et al. 1998). Zudem produzieren die transgenen Mäuse unvorhersehbare Resultate. Weshalb sie das tun, weiß man nicht genau. Auf jeden Fall sei es schwierig, mit den transgenen

Mäusen reproduzierbare Daten zu erhalten (Zeller & Combes 1999). Reproduzierbare Daten gehören aber zu den Voraussetzungen eines Bioassays.

Transgene Mäuse sind nicht die einzig mögliche Alternative zum "2-year rodent bioassay". Es gibt auch in vitro-Systeme (Reagenzglas-Systeme, die GID-Red.), die als Kanzerogenitätstests in Frage kommen. Wie die transgenen Mäuse weisen auch die in vitro-Systeme Schwächen und Stärken auf. Aus Sicht von Anne-Marie Zeller und Robert D. Combes verdienen die in vitro-Ansätze aber mehr Aufmerksamkeit. Denn sie könnten nicht nur einen Tierversuch ersetzen, sondern auch karzinogene Substanzen identifizieren, die für den Menschen relevant sind.

Der Autor ist Gentechnik-Experte in der Schweiz, Buchautor, und war unter anderem für das Büro für Umweltchemie in Zürich tätig.

Literatur

- Abrams, I. & Kaiser, M. (2000). Licensing transgenic mice. The Journal of the Association of University Technology Managers www.autm.net/pubs/journal/00/transgenicmice.html.
- Blumenthal, D., Causino, N. & Campell, E.G. (1997). Academic industry research relationships in genetics: A field apart. *Nature Genetics* 16: 104 - 108.
- Brusick, D. (1998). Transgenics in pharmaceutical development: an evolving role. *Biopharmaceutical Focus* 3(1): www.biotech.wisc.edu/Education/transgenics.pdf
- Cavanaugh, J. (2001). Golden opportunity - or overwhelming obstacle? *John Hopkins Magazine*, February 2001. www.jhu.edu/~jhumag/0201web/patent.html
- Dalton, R. (2000a). Researchers caught in dispute over transgenic mice patents. *Nature* 404: 319 - 320.
- Dalton, R. (2000b). Patent suit on Alzheimer's mouse rejected... *Nature* 405: 989.
- Flanagin, A. (2000). Conflict of interest. In: Jones, A. & McLellan, F. (eds.), *Ethical issues in biomedical publication*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, MD, pp. 137 - 165.
- Friedberg, M., Saffran, B., Stinson, T.J., Nelson, W. & Bennett, C.L. (1999). Evaluation of conflict of interest in new drugs used in oncology. *Journal of the American Medical Association* 282: 1453 - 1457.
- Gibbs, W. (1996). The price of silence: does profit-minded secrecy retard scientific progress? *Scientific American* 275: 15 - 16.
- Gulezian, D., Jacobson-Ram, D., McCullough, C.B., Olson, H., Recio, L., Robinson, D., Storer, R., Tennant, R., Ward, J.M. & Neumann, D.A. (2000). Use of transgenic animals for carcinogenicity testing: considerations and implications for risk assessment. *Toxicologic Pathology* 28(3): 482 - 499.
- Harris, N. (1999). It's time to "out" the selfish researchers. *Nature* 398: 102.
- Krimsky, S. et al. (1996). Financial interests of authors in scientific publications. *Science and Engineering Ethics* 2/4: 396 - 410.
- Küng, V. (1995). Gutachten zur Bedeutung der Harvard-Onkomaus für die Krebsforschung und zur Reproduzierbarkeit des patentierten Verfahrens. Im Auftrag des Vereins "Keine Patente auf Leben". Bern.
- Malakoff, D. (2000). The rise of the mouse, biomedicine's model mammal. *Science* 288: 248 - 253.
- Marshall, E. (2000a). A deluge of patents creates legal hassles for research. *Science* 288: 255 - 257.
- Munthe, C. & Wellin, S. (1996). The morality of scientific openness. *Science and Engineering Ethics* 2/4: 411 - 428.
- Nadis, S. (1999). US concern grows over secrecy clauses. *Nature* 284: 359.
- Resnik, D. (1998). Conflicts of interest in science. *Perspectives on Science* 6/4: 381 - 408.
- Sills, R.C., French, J.E. & Cunningham, M.L. (2001). New models for assessing carcinogenesis: an ongoing process. *Toxicology Letters* 120: 187 - 198.
- Studer, S. & Surbeck, A. (1998). Patente auf gentechnisch veränderten Organismen. BATS-Report 2/98, Fachstelle für Biosicherheitsforschung und Abschätzung von Technikfolgen des Schwerpunktprogrammes Biotechnologie, Basel.
- Wadman, M. (1999). NIH strives to keep resource sharing alive. *Nature* 399: 291
- Wadman, M. (1996). Commercial interests delay publications. *Nature* 379: 574.
- Zeller van, A.-M. & Combes, R.D. (1999). Transgenic mouse bioassays for carcinogenicity testing: a step in the right direction? *ATLA* 27: 839 - 846.