

### **Stellungnahme der ZKBS zur Selbstklonierung im Sinne des § 3 Nr. 3 Satz 4 GentG**

Selbstklonierung ist ein Verfahren, bei dem genetisch gleiche oder verschiedene Formen nur einer Spezies einschließlich seiner Viren und Plasmide als Spender- und Empfängerorganismen dienen. Die Verwendung von Nukleinsäuren aus einem Spenderorganismus, der im natürlichen genetischen Austausch mit dem Empfängerorganismus steht, ist inbegriffen.

Als Spenderorganismus gilt der Organismus, dem Sequenzinformation ursprünglich entstammt, dem Sinn also der Organismus, in dem die betreffende Erbinformation natürlicherweise vorkommt.

Die ZKBS kann bei Arbeiten zur Selbstklonierung von nicht pathogenen Organismen als Spender- und Empfängerorganismus keine Notwendigkeit für Sicherheitsmaßnahmen im Labor erkennen, die über die Maßnahmen entsprechend der Sicherheitsstufe 1 hinausgehen.

Oktober 1992

### **Stellungnahme der ZKBS Erläuterungen zum Begriff Selbstklonierung**

Gemäß § 3 Abs. 3 Gentechnik-Gesetz gilt "bei der Verwendung in gentechnischen Anlagen ... nicht als Verfahren der Veränderung genetischen Materials ... die Selbstklonierung nicht-pathogener, natürlich vorkommender Ausgangsorganismen, die keine Adventiv-Agenzien enthalten und entweder nachgewiesenerweise lange und sicher in gentechnischen Anlagen verwendet wurden oder eingebaute biologische Schranken enthalten, die die Lebens- und Replikationsfähigkeit ohne nachteilige Folgen in der Umwelt begrenzen, es sei denn, es werden gentechnisch veränderte Organismen als Spender oder Empfänger verwendet."

Zur Erläuterung des in Annex I B der Richtlinie 90/219/EWG eingeführten Begriffes der Selbstklonierung wurde von der EG-Kommission in Abstimmung mit den EG-Mitgliedsländern folgende Interpretation gegeben:

*"Self-cloning is the removal of nucleic acid from a cell of an organism, followed by reinsertion of all or part of that nucleic acid - with or without further enzymic, chemical or mechanical steps - into the same cell type (or cell line), or into cells of phylogenetically closely related species which can naturally exchange genetic material with the donor species."*

Im Konsens mit der Interpretation der EG und nach Bewertung durch die ZKBS umfaßt Selbstklonierung insbesondere:

- a) Verfahren der genetischen Veränderung von Organismen, bei denen gleiche oder verschiedene Formen einer Spezies nicht-pathogener, in der Natur vorkommender Organismen einschließlich ihrer nichtpathogenen, in der Natur vorkommenden endogenen Viren (Bakteriophagen) als Spender- und Empfängerorganismen von Nukleinsäuren dienen,
- b) Verfahren der genetischen Veränderung, soweit nur sogenannte technische Sequenzen (z.B. natürliche und/oder synthetische Oligonukleotide wie Linker, Adaptoren oder Sequenzen der Art wie das *lacZ*-alpha-Fragment) im Empfängerorganismus verbleiben,
- c) Verfahren der Herstellung von Mutanten durch Insertion von im Empfänger genetisch inaktiven Nukleinsäure-Segmenten und/oder
- d) Verfahren der Herstellung von Mutanten durch Deletion, Inversion und/oder Amplifikation.

#### Zu a)

Es gelten ohnehin nur solche Organismen als gentechnisch veränderte Organismen im Sinne des Gentechnik-Gesetzes, deren genetisches Material in einer Weise verändert worden ist, wie sie unter natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination nicht vorkommt. Die natürlichen Bedingungen durch Kreuzen oder natürliche Rekombination schließen den natürlichen genetischen Austausch zwischen verschiedenen Organismen ein.

#### Zu b)

Die Einführung von technischen Nukleinsäure-Fragmenten, wie z.B.

- synthetischer Oligonukleotide (sog. Linker und Adaptoren),
- heterologen Teilen, z.B. von Vektoren bei der Integration eines homologen Nukleinsäure-Fragments in ein Chromosom,

in Empfängerorganismen gilt dann nicht als Verfahren der Veränderung genetischen Materials im Sinne des Gentechnik-Gesetzes, wenn eine eigene genetische Aktivität der eingeführten Nukleinsäure-Fragmente nicht zu erwarten ist.

#### Zu c)

Grundsätzlich gilt Mutagenese nicht als Verfahren der Veränderung genetischen Materials im Sinne des Gentechnik-Gesetzes und der Richtlinie 90/219/EWG. Wird jedoch für eine Mutationserzeugung, z.B. Inaktivierung eines Genes, ein genetisch funktioneller Abschnitt heterologer Nukleinsäure in das zu inaktivierende Gen mit gentechnischen Verfahren im Sinne von § 3 Satz 1 Nr. 3 (Anhang I A Teil 1 der Richtlinie 90/219/EWG) inseriert, so kann der Aspekt der Einführung von Erbgut in den Organismus, der dann diese Mutation trägt, überwiegen. Die Einführung von DNA-Segmenten zum Zweck der Mutagenese hat dann nicht als Verfahren der Veränderung genetischen Materials zu gelten, wenn eine eigene genetische Funktion der DNA-Segmente im Empfängerorganismus nicht zu erwarten ist.

#### Zu d)

Deletion, Inversion, Erzeugung von Antisense-RNA und Amplifikation von genetischem Material aus den Erbträgern eines Organismus sind Formen der Mutationserzeugung. Diese Veränderungen des Erbgutes können mit gentechnischen Methoden erzeugt werden.

Aus § 3 Sätze 1 bis 3 Nr. 3 Gentechnikgesetz geht nicht eindeutig hervor, ob bzw. wie die mit gentechnischen Verfahren erzeugten Deletionsmutanten dem Geltungsbereich des Gentechnik-Gesetzes zuzuordnen sind. Aus der amtlichen Begründung zum Gesetz ist zu entnehmen, daß mit den Begriffsbestimmungen des Regierungsentwurfs zum Gentechnikgesetz (Bundestagsdrucksache 11/5622 vom 9. November 1989) vorgesehen war, daß "Methoden der Gentechnik einschließlich der Beseitigung einer einzelnen Erbinformation aus der Gesamtinformation (Deletion) erfaßt werden". Der Regierungsentwurf wurde jedoch in diesem Teil seiner Begriffsbestimmungen gemäß Beschlußempfehlung und Bericht des Bundestagsausschusses für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit (Bundestagsdrucksache 11/6778 vom 27. März 1990) geändert. Die Änderung ist begründet mit der Angleichung an Art. 2 Nr. 2 der EG-Richtlinie 90/220/EWG in Verbindung mit Anhang I A und Anhang I B. Unbeschadet einer rechtlichen Prüfung kann die ZKBS derzeit nicht erkennen, daß die EG-Richtlinien zur Gentechnik ihren Geltungsbereich auch auf die Deletion von Erbmaterial aus einem Organismus beziehen. Sollte eine rechtliche Prüfung zu dem Ergebnis führen, daß die Erzeugung von Deletionen grundsätzlich ein Verfahren der Veränderung genetischen Materials im Sinne der EG-Richtlinie und des Gentechnik-Gesetzes ist, so hat ein solches Verfahren aus wissenschaftlicher Sicht als Selbstklonierung zu gelten, da keine heterologen Nukleinsäuren in dem betroffenen Organismus etabliert werden. Die in § 3 Satz 3 zweiter Spiegelstrich des Gentechnik-Gesetzes genannten Einschränkungen blieben unberührt.