

Zwölfter Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.1.2001 bis 31.12.2001

Die Arbeit der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) im Jahr 2001

Aus dem Bereich der internationalen Regelungen zur Gentechnik ist für 2001 hervorzuheben, dass im Februar 2001 der EU-Rat mit qualifizierter Mehrheit die Richtlinie über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der EU-Richtlinie 90/220/EWG des Rates vom 23. April 1990 angenommen hat, nachdem zuvor das Europäische Parlament am 14. Februar 2001 das Ergebnis des Vermittlungsausschusses mit absoluter Mehrheit gebilligt hatte. Nach der Veröffentlichung der EU-Richtlinie im Amtsblatt der EU müssen alle EU-Mitgliedsstaaten innerhalb von 18 Monaten die Änderungen in nationales Recht umsetzen. Diese Umsetzung wurde in Deutschland im Berichtsjahr 2001 noch nicht abgeschlossen. Ebenso konnte die Umsetzung der novellierten Version der EU-Richtlinie 90/219/EWG auf nationaler Ebene in Deutschland im Verlaufe des Berichtsjahres 2001 nicht erreicht werden. Die ZKBS nimmt dies mit Bedauern zur Kenntnis, da die ausstehenden Umsetzungen in nationales Recht u. a. auch zur Planungssicherheit für potenzielle Anwender beitragen würden.

Die Entwicklung auf EU-Ebene in Bezug auf die Genehmigung zum Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen (GVO) im Berichtsjahr 2001 ist aus Sicht der ZKBS nicht dazu angetan, eine Aufhebung des diesbezüglichen De-facto-Moratoriums zu erwarten. Auch nach Änderung der EU-Richtlinie 90/220/EWG wurde von ver-

schiedenen Seiten angestrebt, Genehmigungen auf Inverkehrbringen von GVO auch weiterhin so lange aufzuschieben, bis geklärt ist, wie die Rückverfolgbarkeit (traceability) und die Kennzeichnung (labelling) von Produkten gewährleistet werden kann. Während des Berichtsjahres 2001 wurden die Maßnahmen zur Implementierung des Biosafety Protocols in mehreren Treffen vorbereitet, wobei neben Themen wie „capacity building“, Kennzeichnung und „biosafety clearing house“ auch Fragen zur Haftung, Deckungsvorsorge und „unique identifier“ behandelt wurden.

Insgesamt stellen sich die Entwicklungen im Bereich der internationalen und der nationalen Regelungen zur Gentechnik der ZKBS nicht unbedingt positiv dar. Für 2002 spricht die ZKBS aus diesem Grund u. a. ihre Erwartung auf eine Wende aus, die – unter Wahrung sachgerechter Vorsorgemaßnahmen – auch „den rechtlichen Rahmen für die Erforschung, Entwicklung, Nutzung und Förderung der wissenschaftlichen, technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten der Gentechnik“ (GenTG § 1, Abs. 2) schafft.

Anwendung der Gentechnik im Jahr 2001 in Deutschland im Vergleich zur EU

Um im Rahmen dieses Tätigkeitsberichts exemplarisch Aussagen über die Entwicklung der Gentechnik in Deutschland im Vergleich zu den anderen EU-Mit-

gliedsstaaten zu machen, kann u. a. eine Datenbank für die im Bereich der EU beantragten Freisetzungsvorhaben mit GVO herangezogen werden. Während es zwischen 1995 und 1999 für Freilandversuche mit GVO im Bereich der EU-Mitgliedsstaaten jährlich eine fast unverändert hohe Zahl von Anträgen gegeben hat, ist – wie bereits im Jahr zuvor – die Anzahl im Berichtsjahr 2001 weiter deutlich zurückgegangen (Abb. 1). Diese Tendenz in den Jahren 2000 und 2001 trifft für Deutschland wie auch für alle anderen EU-Mitgliedsstaaten gleichermaßen zu; exemplarisch ist dies in Tabelle 1 dargestellt für die sieben EU-Mitgliedsstaaten mit dem größten Anteil an Freisetzungsvorhaben mit GVO. Aus den Zahlenangaben der Tabelle 1 wird außerdem deutlich, wie unterschiedlich die Freisetzungstätigkeiten in diesen sieben EU-Mitgliedsstaaten im Zeitraum zwischen 1991 und 2001 waren. Während z. B. in Belgien die meisten Freisetzungsvorhaben 1992 stattgefunden haben und in den Folgejahren eine nahezu stete Abnahme zu verzeichnen ist, wurden die meisten Freisetzungsvorhaben in Großbritannien und den Niederlanden 1995 und in Deutschland 1999 durchgeführt. Wieder ganz anders sieht der Verlauf der Freisetzungstätigkeiten in Italien mit einem „späten Start“ 1993 und fast gleich bleibender Höhe in den Jahren 1996 bis 1999 aus. Zieht man z. B. in Betracht, dass die

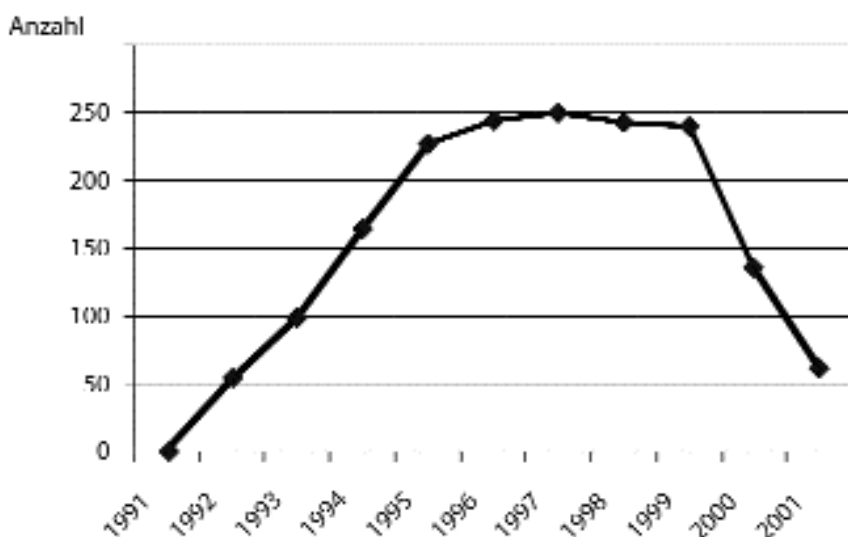


Abb. 1 ▲ Anzahl der Anträge auf Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen in den EU-Mitgliedsstaaten pro Jahr im Zeitraum von 1991 bis 2001 (Quelle: Robert Koch-Institut)

klimatischen und/oder agronomischen Voraussetzungen für Freisetzungsversuche in den Niederlanden nicht grundsätzlich verschieden sind von denen in Belgien sowie den angrenzenden Bereichen von Großbritannien und Deutschland und dass während der vergangenen zehn Jahre hauptsächlich transgene(r) Mais, Raps, Zuckerrüben und Kartoffeln in diesen vier EU-Mitgliedsstaaten freigesetzt worden sind, so ist es nahe liegend, den unterschiedlichen Verlauf der Freisetzungsaktivitäten in diesen vier EU-Mitgliedsstaaten in diesem Zeitraum auf gesellschaftspolitische Gründe zurückzuführen.

Allerdings kann aufgrund dieser Zahlen nicht unbedingt geschlossen werden, dass die Aktivitäten auf dem Gebiet der Freisetzungsversuche 2000 und 2001 nachgelassen haben. Vielmehr ist darauf hinzuweisen, dass in Deutschland die Betreiber durch die Antragstellung und Genehmigung nach dem „vereinfachten Verfahren“ die Möglichkeit genutzt haben, Standorte für mehrere Jahre nachzumelden¹. Daraus ergibt sich für die Betreiber von derzeit laufenden Freisetzungsvorhaben in Deutschland eine wachsende Anzahl von Optionen zur Nutzung von bereits nachgemeldeten Standorten. Diese Möglichkeit, weitere Standorte nachzumelden, ist zwar auch 2001 von den Betreibern genutzt worden (Abb. 2), die Anzahl der tatsächlich genutzten Optionen auf Freilandversuche mit gentechnisch

veränderten Pflanzen ist im Jahr 2001 jedoch erheblich zurückgegangen. Es sind keine Daten verfügbar, ob dies auch für die übrigen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union zutrifft. Es ist aber auch anzumerken, dass dieser Anstieg an Optionen auf Freisetzungsstandorte durch Nachmeldungen sich nur auf bereits im Freiland erprobte GVO bezieht und somit keine neue Entwicklung gentechnisch veränderter Pflanzen darstellt.

Wie in den Vorjahren wurden auch für das Berichtsjahr 2001 die meisten Anträge auf Freisetzungsvorhaben aus Frankreich gemeldet, gefolgt von Italien, Großbritannien und Spanien. 2001 liegen Deutschland und Belgien mit fast der gleichen Anzahl von Freisetzungsvorhaben auf dem 5. bzw. 6. Platz, während in den Niederlanden nun schon im 2. Jahr keine weiteren derartigen Anträge gestellt worden sind (Tabelle 2).

Tabelle 3 nennt die freigesetzten Organismen im Vergleich zwischen der Bundesrepublik Deutschland und den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union. Unverändert im Vergleich zu den Vorjahren wurden mehr als 70% aller Freilandversuche mit nur vier Pflanzenarten (Mais, Raps, Kartoffel und Zuckerrübe) durchgeführt. Bei den unter „Sonstige“ zusammengefassten Anträgen sind im Berichtsjahr in Deutschland keine weiteren Empfängerorganismen hinzugekommen. Bei den Meldungen aus den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union hat sich gegenüber dem Vorjahr die Anzahl der Organismen nur gering erhöht; die unter „Sonstige“ genannten 232 Anträge enthalten 50 verschiedene Organismen (2000: 230 Anträge mit 50 verschiedenen Organismen). Mehr als zehn Meldungen über Freisetzungsvorhaben im Bereich der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union liegen vor für Viren (21 Anträge), Weizen (18 Anträge), Sojabohne (15 Anträge), Pappel (15 Anträge), Sonnenblume (14 Anträge), Ringelblume (elf Anträge) und Melone (zehn Anträge).

Bei der Betrachtung der auf die Empfängerpflanzen übertragenen Eigenschaften dominieren weiterhin die Herbizidtoleranzen bei den Freisetzungsvorhaben im Bereich der Europäischen Union (53%) (Abb. 3a) und in Deutschland (44 %) (s. Abb. 3b). Im Fall der gentechnischen Veränderungen „Veränderter Kohlenhydratstoffwechsel“ und „Verändertes Fettsäuremuster“ unterscheidet sich die Entwicklung in Deutschland (23% bzw. 7%) deutlich von der in der EU (6% bzw. 2%). Inwieweit sich damit ein dauerhafter Wandel in der Präferenz der gentechnischen Modifikation der verwendeten Pflanzen abzeichnen könnte, wird sich in

Tabelle 1

Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen pro Jahr in den sieben EU-Mitgliedsstaaten mit den größten Freisetzungsaktivitäten im Zeitraum von 1991 bis 2001 (Quelle: Robert Koch-Institut)

	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Frankreich	–	1	35	60	70	99	71	70	60	34	13
Italien	–	–	6	16	45	50	42	42	49	24	4
Großbritannien	–	12	17	28	39	26	26	22	12	26	12
Spanien	–	–	3	9	14	16	41	42	45	14	16
Deutschland	2	–	3	8	12	17	18	19	22	11	9
Belgien	–	26	16	17	12	7	5	8	9	15	5
Niederlande	–	12	13	19	20	9	17	12	12	–	–

¹ Zum „vereinfachten Verfahren“ s. [1].

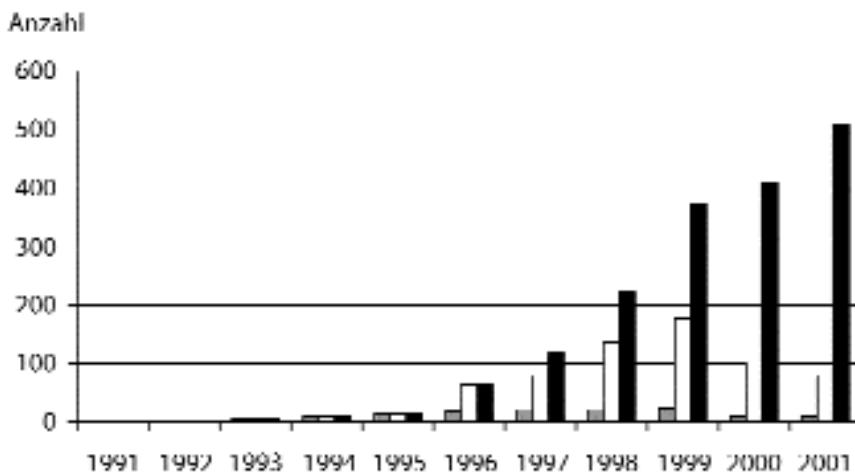


Abb. 2 ▲ Anzahl der Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen in Deutschland (grau) sowie die Anzahl der beantragten bzw. nachgemeldeten Freisetzungsorte (weiß=Anzahl der beantragten Freisetzungsorte + Anzahl der nachgemeldeten Freisetzungsorte im Jahr der Nachmeldung; schwarz=Anzahl der beantragten Freisetzungsorte + Anzahl der nachgemeldeten Freisetzungsorte im Jahr der Nachmeldung + Anzahl der Optionen auf Freisetzung an den nachgemeldeten Freisetzungsorten in den folgenden Jahren) (s. Erläuterungen im Text; Quelle: Robert Koch-Institut)

den nächsten Jahren zeigen (Übersicht in [2]), ließe sich jedoch bei weiter sinkender Freisetzungstätigkeit im Bereich der EU-Mitgliedsstaaten nicht mehr erfassen und damit deutlich machen. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass es sich bei der großen Mehrzahl um Freilandversuche mit Organismen handelt, mit denen bereits umfangreiche Erfahrungen vorliegen. Dieser Stand der Wissenschaft wird nicht berücksichtigt, wenn immer wieder behauptet wird, es liege zur Bewertung solcher Versuche noch kein ausreichendes Wissen vor und Freilandversuche seien daher mit unvorhersehbaren Risiken für die Umwelt verbunden.

Die Situation innerhalb der Europäischen Union für die Genehmigungsverfahren zum Inverkehrbringen von Produkten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, stagniert nun schon im dritten Jahr unverändert seit 1999. Weder die z. T. seit einigen Jahren anhängigen Genehmigungsverfahren gemäß der Richtlinie 90/220/EWG noch solche nach der Novel-Foods-Verordnung wurden abgeschlossen (Tabelle 4 in [3]).

Zusammensetzung der Kommission und Kommissionssitzungen

Zur Erfüllung der Aufgaben der ZKBS bei der Prüfung sicherheitsrelevanter Fragen der Gentechnik werden die Mitglieder der Kommission aus unterschiedlichen Disziplinen berufen. Maß-

geblich für die Zusammensetzung der ZKBS ist § 4 des Gentechnikgesetzes. Darin ist geregelt, dass sich die Kommission zusammensetzt aus

- ▶ zehn Sachverständigen, die über besondere und möglichst auch internationale Erfahrung in den Bereichen der Mikrobiologie, Zellbiologie, Virologie, Genetik, Hygiene, Ökologie und Sicherheitstechnik verfügen; von diesen müssen mindestens sechs auf dem Gebiet der Neukombination von Nukleinsäuren arbeiten; jeder der genannten Bereiche muss durch mindestens einen Sachverständigen, der Bereich der Ökologie muss durch mindestens zwei Sachverständige vertreten sein,
- ▶ je einer sachkundigen Person aus den Bereichen der Gewerkschaften, des Arbeitsschutzes, der Wirtschaft, des Umweltschutzes und der forschungsfördernden Organisationen.

Nach dem Gesetz ist für jedes Mitglied aus demselben Bereich ein stellvertretendes Mitglied zu bestellen. Die Tätigkeiten in der Kommission werden ehrenamtlich ausgeübt. Die Beratungen der Kommission sind nicht öffentlich. An den Sitzungen der ZKBS können Vertreter von Bundes- und Landesbehörden mit Zuständigkeiten in der Gentechnik teilnehmen. Über jede Sitzung wird ein Protokoll erstellt und anschließend von der ZKBS

verabschiedet. Die Tabelle 4 zeigt die Zusammensetzung der Kommission unter Nennung der jeweiligen Sachgebiete der Mitglieder und der stellvertretenden Mitglieder zum Stand 31.12.2001.

Die Berufung in die ZKBS erfolgt durch den Bundesminister für Gesundheit. Die sachverständigen Mitglieder werden auf Vorschlag des Wissenschaftsrates berufen, die sachkundigen Mitglieder werden von den jeweiligen Verbänden vorgeschlagen. Eine Amtszeit in der Kommission beträgt drei Jahre, Wiederberufung ist möglich.

Im Berichtsjahr wurde Herr Prof. Kräusslich für den Bereich Virologie als Mitglied benannt; als neue Mitglieder der Kommission wurden benannt Herr Prof. Maiß (Virologie), Herr Dr. Brinkmann (Wirtschaft), Herr Dr. Katzek (Wirtschaft) und Herr Prof. Eikmann (Umweltschutz). Erneuert wurden die Berufungen von Frau Prof. Vallbracht (Virologie), Herrn Prof. Kräusslich (Virologie), Herrn Professor Pühler (Genetik), Herrn Professor Schaal (Hygiene), Herrn Professor Dott (Ökologie), Herrn Dr. Keilert (Gewerkschaften), Herrn Professor Müller-Röber (forschungsfördernde Organisationen) und Herrn Dr. Neemann (Umweltschutz). Aus der Kommission ist im Berichtszeitraum Herr Prof. Baumbauer (Wirtschaft) ausgeschieden. Die Amtsperiode des Vorsitzenden, Herr Prof. Schaal, und seiner Stellvertreter, Frau Prof. Vallbracht und Herr Prof. Pühler, begann im Dezember 2000.

Die Sitzungen der Kommission finden bei Bedarf im monatlichen Turnus statt. Ergänzend dazu wurden Beschlüsse im schriftlichen Umlaufverfahren gefasst. Im Berichtsjahr sind acht Sitzungen durchgeführt worden. Am 10. April 2001 fand in Berlin die 100. ordentliche Sitzung der ZKBS statt. Aus diesem Anlass besuchte die Bundesministerin für Gesundheit, Frau Schmidt, die ZKBS.

Die Beratungstätigkeit der ZKBS im Berichtsjahr 2001

Anträge auf Sicherheitseinstufung gentechnischer Arbeiten

Im Verlauf des Berichtsjahres 2001 sind von der ZKBS 33 Anträge auf Sicherheitsbewertung gentechnischer Arbeiten bearbeitet worden (Tabelle 5). Von den eingereichten Anträge wurden zehn

Tabelle 2

Anzahl der gestellten Anträge auf Freilandversuche in den Mitgliedsstaaten der EU im Zeitraum 1991–2001 (Quelle: Robert Koch-Institut)

	EU-Mitgliedsstaat	Anzahl der Anträge
1	Frankreich	513
2	Italien	278
3	Großbritannien	220
4	Spanien	200
5	Deutschland	121
6	Belgien	120
7	Niederlande	114
8	Schweden	62
9	Dänemark	40
10	Finnland	20
11	Griechenland	18
12	Portugal	12
13	Irland	4
14	Österreich	3
Summe:		1726

an die Landesbehörden zurückgegeben, da sie vergleichbar mit bereits von der ZKBS eingestuften gentechnischen Arbeiten waren. Im Hinblick auf die prozentuale Verteilung auf die Sicherheitsstufen 1 bis 3 ergaben die Einstufungen dieser gentechnischen Arbeiten durch die ZKBS ein ähnliches Gesamtbild wie in den Vorjahren (Abb. 4).

Für 13 der vorgelegten gentechnischen Arbeiten empfahl die ZKBS die Sicherheitsstufe 3. Bei sechs Arbeiten handelte es sich z. T. um Untersuchungen mit rekombinanten, immundefizienten HIV zur Analyse der AIDS-Pathogenese, zur Entwicklung neuer Therapien oder zur Funktionsanalyse von HIV-1-Genprodukten. Eine Untersuchung des Foamyvirusrezeptors wurde der Sicherheitsstufe 3 zugeordnet, da dieses Projekt auch die Herstellung einer cDNA-Bank einer HTLV-1-transformierten Zelllinie umfasste. In zwei Arbeiten wurden Mutanten von *Mycobacterium tuberculosis* zur Entwicklung neuer Impfstoffe und neuer Therapien gegen die Tuberkulose erzeugt. In einer Arbeit wurden mutierte *Salmonella typhi* bzw. *Shigella dysenteriae* genutzt, um die Wechselwirkungen enteropathogener Erreger mit ihrem Wirt zu untersuchen.

Gentechnische Arbeiten mit replikationsdefekten Adenoviren, die das mutierte humane ras-Onkogen exprimieren können, wurden vorsorglich der Sicherheitsstufe 3 zugeordnet mit der Auflage,

die Arbeiten, bei denen Aerosole entstehen können, unter einer Sicherheitswerkbank der Klasse III durchzuführen. Die ZKBS hat externe Sachverständige um ihre Einschätzung zur Gefährdung durch Onkogene gebeten, die – integriert in adenovirale Vektoren – durch Aerosole übertragbar sind. Die Gutachten werden erst im Jahr 2002 vorliegen.

Weitere von der ZKBS bewertete gentechnische Arbeiten der Sicherheitsstufe 2 betrafen u. a.:

- die Entwicklung neuer viraler Vektorsysteme wie das Newcastle Disease Virus (NDV), das lymphozytäre Choriomeningitisvirus (LCMV), das Polyomavirus der Maus und Retro-/Adeno-Hybridviren zur Expression von Fremdgene und für Gentransferstudien;
- die Herstellung rekombinanter MVA-Viren (modifiziertes Vacciniavirus Stamm Ankara), um alle HIV-Antigene oder die Gene PrM-E-NS1 aller vier Dengue-Virus-Serotypen zu exprimieren;
- die Funktionsanalyse der Gene der zellwandlosen Bakterien *Mycoplasma genitalium* und *Mycoplasma pneumoniae*;
- Untersuchungen zur Aufklärung der Struktur und Funktion bakterieller Toxine von *Bacillus sphaericus*, *Pasteurella multocida* und *Pseudomonas aeruginosa* und der G-Proteine mittels retroviraler Systeme;
- Untersuchungen zur Signalübertragung in parasitischen Protozoen zur Entwicklung von Medikamenten gegen durch Protozoen verursachte Krankheiten;
- Arbeiten zur gewerblichen Nutzung eines autonom replizierenden Zellkultursystems für das Hepatitis-C-Virus (HCV) zur Entwicklung antiviraler Therapeutika.

Bei den gentechnischen Arbeiten, die von den Behörden der Bundesländer

Tabelle 3

Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (1991–2001) (Quelle: Robert Koch-Institut)

Organismus	Mitgliedsstaaten der EU ^a	Bundesrepublik Deutschland ^a
Mais	444	19
Raps	355	39
Zuckerrübe	262	23
Kartoffel	195	42
Tomate	74	0
Tabak	55	1
Bakterien	44	2
Chicoree	39	0
Baumwolle	29	0
Sonstige	232	7
Summe:	1729	133

^aDie Anzahl der freigesetzten Organismen ist größer als die oben genannte Anzahl der Anträge.

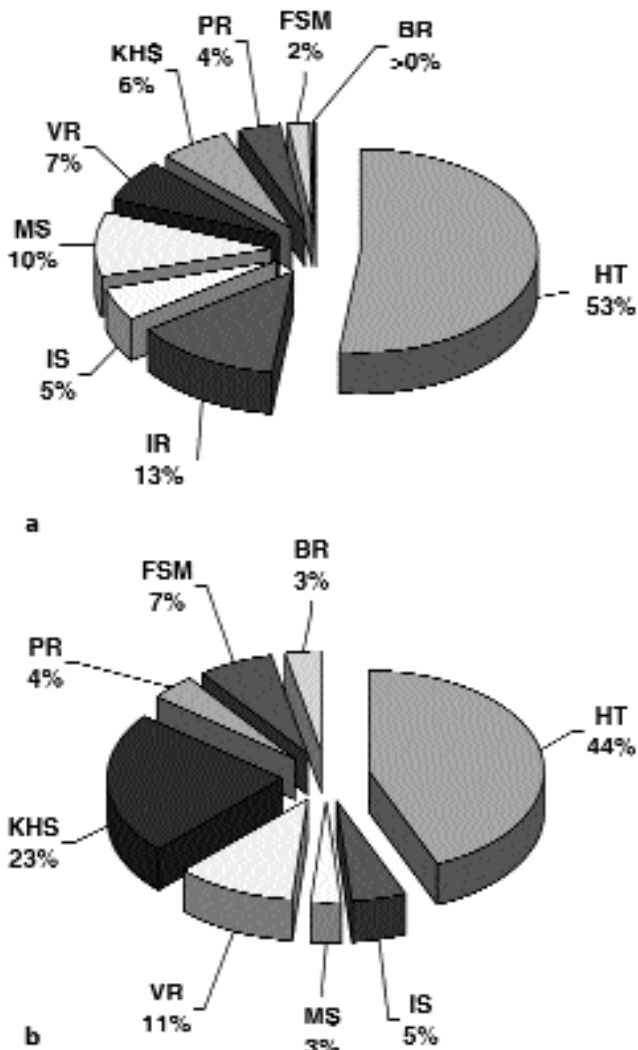


Abb. 3 ▲ a Prozentuale Verteilung der übertragenen neuen Eigenschaften bei freigesetzten, gentechnisch veränderten Organismen im Bereich der EU-Mitgliedsstaaten im Zeitraum von 1991 bis 2001. b Prozentuale Verteilung der übertragenen neuen Eigenschaften bei freigesetzten, gentechnisch veränderten Organismen in Deutschland im Zeitraum von 1991 bis 2001. HT Herbizidtoleranz, IS sonstige Inhaltstoffe, MS männliche Sterilität, VR Virusresistenz, KHS veränderter Kohlenhydratstoffwechsel, PR Pilzresistenz, FSM verändertes Fettsäuremuster, BR Bakterienresistenz (Quelle: Robert Koch-Institut)

eingestuft und gemeldet wurden, handelte es sich überwiegend um Arbeiten zu Forschungszwecken (574 Fälle; Abb. 5). Zu gewerblichen Zwecken waren 37 Arbeiten gemeldet worden. Soweit inhaltliche Angaben zu diesen Meldungen vorliegen, handelte es sich bei den gewerblichen Arbeiten u. a. um (a) die Herstellung synthetischer Gene, (b) die Klonierung und Expression von Genen für Diagnostik, Forschung und/oder medizinische Anwendung, (c) die Produktion eines Schweinepest-Markerimpfstoffes im Baculovirus-Expressi-

onssystem und (d) die Herstellung und Charakterisierung transgener Mausmodelle für die biomedizinische und pharmazeutische Forschung.

Allgemeine Stellungnahmen

Im November 2001 wurde die 2. geänderte Fassung der allgemeinen Stellungnahme der ZKBS „Häufig durchgeführte gentechnische Arbeiten mit den zugrundeliegenden Kriterien der Vergleichbarkeit: Gentransfer mit Hilfe von Adenovirus Typ 5“ verabschiedet. In die-

se allgemeine Stellungnahme der ZKBS wurden die auf dem Workshop zur Risikobewertung viraler Vektoren neu vorgestellten Vektorsystem und Helferzelllinien aufgenommen.

Beratungen zu Sicherheitsfragen

Befunde der Untersuchungen von Jackson et al. [4] hatten gezeigt, dass nach Infektion von Mäusen mit rekombinanten Ektromelieviren, denen das IL-4-Gen eingesetzt worden war, die zelluläre Immunantwort unterdrückt und eine bestehende Immunität unterlaufen wurde. Daher wurde eine Beratung mit externen Experten geführt, um eine generelle Einschätzung der möglichen Risiken gentechnischer Arbeiten zur Expression von Zytokingenen in replikationskompetenten Organismen zu gewinnen und um die Frage zu beantworten, ob alle Zytokine gleich bewertet werden müssen. Die Erörterung machte deutlich, dass die Sicherheitsaspekte bei jedem replikationsfähigen Empfänger für ein Zytokingen, sei es ein Virus, ein Bakterium, ein Pilz oder ein Parasit, neu zu bewerten sind. Außerdem könne man Zytokingene nicht mehr generell als Gene ohne Gefährdungspotenzial betrachten. Die Überlegungen beschränken sich jedoch auf gentechnische Experimente mit replikationskompetenten Erregern, die ein Zytokingen tragen, und gelten nicht für replikationsdefekte Organismen. Zukünftig sollen solche Arbeiten im Einzelfall bewertet werden; zusätzlich wurde beschlossen, die in Deutschland in dieser Hinsicht relevanten, gentechnischen Arbeiten erneut zu überprüfen. Diese Prüfung wurde im Jahr 2001 noch nicht abgeschlossen.

Die Veröffentlichung einer Untersuchung lentiviraler Vektoren, die mit dem Hüllprotein von Ebolaviren pseudotypisiert sind [5], wurde von der ZKBS erörtert. Die Besorgnis, dass bei dem zur Herstellung der Vektoren verwendeten System durch Rekombination replikationskompetente Lentiviren mit Ebolavirus-Hüllproteinen entstehen, konnte dabei ausgeräumt werden. Ein anderer Befund dieser Veröffentlichung, der sich durch den Vergleich mit lentiviralen Vektoren ergab, die mit dem Glykoprotein vom vesikulären Stomatitisvirus pseudotypisiert sind, wurde als sicherheitsrelevant hervorgehoben: In dieser Weise pseudotypisierte lentivirale Vektoren können In-vitro-Epithelzellen des At-

Tabelle 4

Zusammensetzung der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (Stand vom 31.12.2001)

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
Mikrobiologie	Prof. Dr. Teuber Institut für Lebensmittelwissenschaften der ETH Zürich	Prof. Dr. Lingelbach Fachbereich Biologie/Zoologie der Universität Marburg
Zellbiologie	Prof. Dr. Gänsbacher Institut für Experimentelle Onkologie und Therapie-Forschung der TU München	Prof. Dr. Vogel Lehrstuhl für Technische Mikrobiologie der TU München
Virologie	Prof. Dr. Kräusslich Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie der Universität Hamburg	Prof. Dr. Maiß Institut für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz der Universität Hannover
Virologie	Frau Prof. Dr. Vallbracht Institut für Virologie/FB2 der Universität Bremen	Prof. Dr. Pfister Institut für Virologie der Universität Köln
Genetik	Prof. Dr. Pühler Lehrstuhl für Genetik der Universität Bielefeld	Prof. Dr. Sonnewald Institut für Pflanzen-genetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben
Genetik	Frau Prof. Dr. Gatz Albrecht-von-Haller-Institut für Pflanzenwissenschaften der Universität Göttingen	Prof. Dr. Friedt Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I der Universität Gießen
Hygiene	Prof. Dr. Schaal Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn – Vorsitzender	Prof. Dr. Groß Abteilung für Bakteriologie der Universität Göttingen
Ökologie	Prof. Dr. Sukopp Institut für Ökologie, Ökosystemforschung und Vegetationskunde der TU Berlin	Prof. Dr. Vidal Institut für Pflanzenpathologie und Pflanzenschutz der Universität Göttingen
Ökologie	Prof. Dr. Dott Institut für Hygiene und Umweltmedizin der RWTH Aachen	Prof. Dr. Verreet Institut für Pflanzenpathologie der Universität Kiel
Sicherheitstechnik	Prof. Dr. Lehmann Technische Fakultät, AG Zellkulturtechnik der Universität Bielefeld	Dr. Wahl Roche Diagnostics GmbH, Werk Penzberg
Gewerkschaften	Prof. Dr. Wackernagel Lehrstuhl für Genetik der Universität Oldenburg	Dr. Keilert Berlin-Chemie AG
Arbeitsschutz	Dr. Menne Bay. Staatsministerium für Gesundheit, Ernährung und Verbraucherschutz, München	Dr. Riegel Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie, Technischer Aufsichtsdienst, Köln
Wirtschaft	Dr. Brinkmann Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Berlin	Dr. Katzek Deutsche Industrievereinigung Biotechnologie im Verband der Chemischen Industrie e.V., Frankfurt/Main
Umweltschutz	Dr. Neemann Büro für Landschaftsökologie und Umweltstudien, Göttingen	Prof. Dr. Eikmann Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Gießen
Forschungsfördernde Organisationen	Dr. Klofat Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn	Prof. Dr. Müller-Röber Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam

mungstraktes lediglich über die basolaterale Seite infizieren, die im normalen Epithelzellverband nicht erreichbar ist und durch Zugabe geeigneter Substanzen freigelegt werden muss. Eine Infektion über die apikale Oberfläche erfolgte nicht. Versuche an Mäusen bestätigten, dass so pseudotypisierte lentivirale Vektoren die Epithelzellen des Atmungstraktes nicht transduzieren können.

Während des Berichtszeitraums wurde die ZKBS von Landesbehörden – oft im Rahmen der Amtshilfe – um die Beratung zur Einstufung von Organismen und zur Sicherheitseinstufung und zur Vergleichbarkeit gentechnischer Arbeiten gebeten. Einige Beispiele sind hier dargestellt:

Die Influenza-A-Virusmutante „Delta NS1“ (del NS1) wurde in die Risikogruppe 2 eingestuft, da zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Aussagen zu der Attenuierung der Mutante gemacht werden können. Die Möglichkeit der akzidentellen Doppelinfektion einer Zelle mit einem zirkulierenden Wildtypvirus und dem mutierten Virus kann nicht ausgeschlossen werden. Dabei kann es mit niedriger Frequenz zu einer Reassortierung der Segmente kommen und ein Gemisch von Viren entstehen, die entweder das mutierte oder das Wildtyp Segment 8 enthalten. Auch ist es möglich, dass die für Hämagglutinin- und Neuraminidase-kodierenden

Segmente, die aus delNS1 kommen, in koinfizierende Wildtypviren eingebaut werden.

Zur Einstufung der humanen Adenoassoziierten Viren (AAV) Serotypen 1, 4 und 6 empfahl die ZKBS die Risikogruppe 2 für AAV-1, AAV-4 und AAV-6, weil AAV-1 und AAV-4 – aus Affen isoliert – als Affenviren betrachtet werden; das natürliche Vorkommen von AAV-6 ist unklar. Durch AAV-1, -4 und -6 hervorgerufene Erkrankungen sind bislang nicht bekannt; da aber natürliche Infektionen beim Menschen nicht vorkommen, kann bei diesen Serotypen nicht gesichert von einer Apathogenität ausgegangen werden.

Tabelle 5

Sicherheitseinstufungen gentechnischer Arbeiten im Jahr 2001; in Klammern ist die jeweilige Vergleichszahl des Vorjahres angegeben (Quelle: Robert Koch-Institut)

Sicherheitsstufe	Einstufungen der ZKBS (Anzahl)	Einstufungen der Länder (Anzahl)
Sicherheitsstufe 1	1 (0)	324 (365)
Sicherheitsstufe 2	19 (11)	217 (300)
Davon teilweise Stufe 2 und Stufe 1	15 (9)	125 (174)
Sicherheitsstufe 3	13 (8)	0 (5)
Davon teilweise Stufe 3 und Stufe 1	6 (4)	
Davon teilweise Stufe 3 und Stufe 2	3 (0)	
Davon teilweise Stufe 3, 2 und 1	3 (3)	
Sicherheitsstufe 4	0 (0)	0 (0)
Insgesamt	33 (19)	541 (670)

Die ZKBS bestätigte auf Anfrage, dass Versuche mithilfe des „Blue Genes“-Experimentierkastens (Fond der chemischen Industrie) nicht unter das Gentechnikgesetz fallen. Dazu gab die ZKBS zwei Stellungnahmen ab, wobei eine an die zuständigen Länderbehörden und die zweite an interessierte Laien gerichtet ist.

Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen

Wie im Vorjahr waren auch im Jahr 2001 wieder ausschließlich gentechnisch veränderte Pflanzen für Freilandversuche in Deutschland zur Genehmigung beantragt worden. Es sind wieder Freilandversuche mit den Pflanzen Raps, Kartoffel oder Zuckerrübe beantragt worden, die bereits seit mehreren Jahren in vielen Freilandversuchen sowohl in Deutschland wie auch den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union getestet worden sind (Tabelle 6). Damit war die Möglichkeit gegeben, den Kenntnisstand über das Verhalten dieser gentechnisch veränderten Pflanzen im Freiland abermals zu erweitern.

Wie in den Vorjahren hat die ZKBS die Unterlagen zu den sieben Anträgen auf Freisetzung von gentechnisch veränderten Pflanzen geprüft und über die für die Biologische Sicherheit relevanten Aspekte dieser Freisetzungsvorhaben beraten. Die ZKBS konnte in den sieben Antragsverfahren jeweils eine positive Stellungnahme abgeben, die im Einzelfall – geleitet von dem Vorsorgeprinzip – mit der Empfehlung von Auflagen versehen waren. Diese von der ZKBS vorgesehenen Auflagen wurden in die Nebenbestimmungen der Genehmigungsbe-

scheide durch das Robert Koch-Institut aufgenommen.

Von den sieben Anträgen auf Freisetzung von GVO unterscheiden sich drei in ihrer Zielsetzung und den gentechnisch zugefügten Eigenschaften deutlich von dem bisherigen Freisetzungsexperimenten:

- ▶ In das Genom von *Solanum tuberosum* wurden Antisensekonstrukte zum Gen für die Threoninsynthese, zum Gen für die zytosolische Phosphoglucomutase und für das Gen der plastidären Phosphoglucomutase integriert. Ziel dieses Freisetzungsvorhabens war es, unter Freilandbedingungen zu testen, inwieweit der Stärkertrag (d.h. die Stärkemenge pro Knol-

lenmasse) durch Verwendung der Antisensekonstrukte für die Phosphoglucomutasegene bzw. der Methioningehalt der Kartoffelknollen durch Verwendung des Antisensekonstrukts für das Gen der Threoninsynthese gesteigert werden kann.

- ▶ In das Genom von *Solanum tuberosum* wurde die Kodierregion des *alcR*-Gens aus *Aspergillus nidulans* unter der Kontrolle des 35S-Promotors aus CaMV sowie die Kodierregion des Gens *uidA* aus *E. coli* unter der transkriptionellen Kontrolle eines chimären *A. nidulans alcA*/CaMV-35S-Promotors integriert. Mit dieser gentechnischen Veränderung wird eine Äthanol-induzierbare Expression des β -Gluconidasegens (hier als Modellgen verwendet) oder grundsätzlich jedes anderen an seiner Statt nachgeschalteten Gen ermöglicht.

- ▶ In das Genom von *Solanum tuberosum* wurde die Kodierregion des *DOG^{R1}*-Gens aus *Saccharomyces cerevisiae* unter der Kontrolle des 35S-Promotors aus CaMV integriert. Mit dieser gentechnischen Veränderung besitzen die transformierten Kartoffeln eine Toleranz gegen das phytotoxische Glukose-Analogon 2-Desoxyglucose (2-DOG); diese Befähigung der transgenen Kartoffelpflanzen zur Detoxifizierung von 2-DOG kann als Selektionsmarker alternativ zu Antibiotikaresistenzgenen verwendet werden.

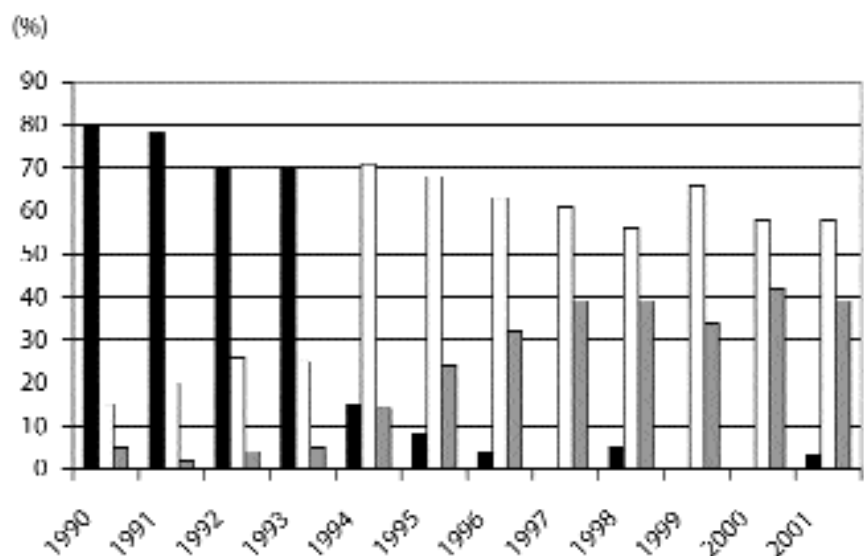


Abb. 4 ▲ Prozentuale Verteilung der von der ZKBS bewerteten gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen auf die Sicherheitsstufen S1 (schwarz), S2 (weiß) und S3 (grau) in den Jahren 1990 bis 2001; in diesem Zeitraum wurden keine Arbeiten von der ZKBS in die Sicherheitsstufe S4 eingestuft; für 1990 beziehen sich die angegebenen Werte auf das 2. Halbjahr (Quelle: Robert Koch-Institut)

Anträge auf Genehmigung zum Inverkehrbringen

Im Berichtsjahr 2001 wurden in den EU-Mitgliedsstaaten keine neuen Anträge auf Inverkehrbringen von GVO gestellt, und keines der fünfzehn, z. T. seit 1996 anhängigen Genehmigungsverfahren (s. Tabelle 4 in [3]) wurde mit einer Entscheidung abgeschlossen². Die ZKBS stellt fest, dass das De-facto-Moratorium in der EU in Bezug auf das Inverkehrbringen von GVO um ein weiteres Jahr andauert.

Erörterung von und Stellungnahmen zu Forschungsvorhaben, Gutachten oder Publikationen

Im Berichtsjahr sind der ZKBS eine Reihe von Gutachten, Publikationen etc. zur Kenntnis gekommen, die in Bezug zur Bewertung der biologischen Sicherheit von gentechnisch veränderten Organismen bzw. zu gentechnischen Methoden in der medizinischen Anwendung stehen. Die ZKBS hat die jeweiligen Unterlagen geprüft sowie auf ihren Sitzungen erörtert und bewertet. Beispielhaft werden im Folgenden die Bewertungen zu (a) Krebsrisiko durch *Agrobacterium tumefaciens*, (b) tritrophische Fütterungsstudie auf gentechnisch veränderten Kulturpflanzen, (c) zweijähriges Freilandprojekt zur Untersuchung möglicher Einwirkungen des Pollens von transgenem Bt-Mais auf Monarchfalter-Raupen, (d) Inverkehrbringen von Mais T25 und (e) Auskreuzung über transgenen Pollen bei Freisetzungsexperimenten vorgestellt:

(a) Krebsrisiko durch *Agrobacterium tumefaciens*?

Im September des Berichtsjahres wurde über das Internet von Cummins [7] die Hypothese verbreitet, dass Laborpersonal durch den Umgang mit *Agrobacterium tumefaciens* beim Transformieren von Pflanzen einem erhöhten Krebsrisiko ausgesetzt sei. Die ZKBS stellte fest, dass als einziger wissenschaftlicher, in der Sache aber ungeeigneter Beleg für diese Hypothese die Untersuchungen von Kunik et al. [8] zitiert werden, in der experimentell die Transformation von HeLa-Zellen durch *A. tumefaciens* nachgewiesen worden ist. Die ZKBS wies darauf hin, dass bereits weitere Untersuchungsergebnisse über das Potenzial von *A. tumefaciens* vorliegen, andere als

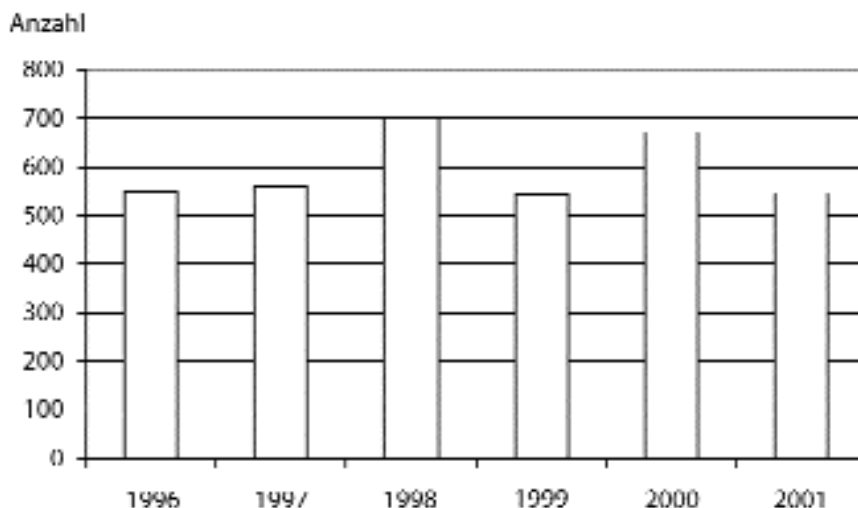


Abb. 5 ▲ Anzahl der gentechnischen Arbeiten, die ohne Beteiligung der ZKBS bei den zuständigen Landesbehörden in den Jahren 1996 bis 2001 angemeldet bzw. beantragt worden sind (weitere Erläuterungen im Text; Quelle: Robert Koch-Institut)

die Zellen höherer Pflanzen zu transformieren (z. B. Pilze), dass es aber von der Sachlage her keine Veranlassung gibt, deshalb auf die o. g. Hypothese einzugehen. Des Weiteren verweist die ZKBS auf ihre Stellungnahme zur Einstufung von *Agrobacterium tumefaciens* in die Risikogruppe 1.

(b) Tritrophische Fütterungsstudie auf gentechnisch veränderten Kulturpflanzen

Im Zusammenhang mit der in 2000 erneut aufgegriffenen Diskussion der ZKBS über die Einwirkung von δ -Endotoxinen aus *Bacillus thuringiensis* auf Nichtzielorganismen (Ref. 3) sind tritrophische Fütterungsstudien – insbesondere solche, die unter naturnahen Bedingungen durchgeführt werden – für die ZKBS von großem Interesse.

(c) Zweijähriges Freilandprojekt zur Untersuchung möglicher Einwirkungen des Pollens von transgenem Bt-Mais auf Monarchfalter-Raupen

Sears et al. [9] entwickelten eine Risikoanalyse, basierend auf im Freiland gewonnenen Daten [10, 11, 12, 13, 14], für den Einfluss von Bt-Maispollen auf Monarchfalter-Populationen. In diese Risikoanalyse wurden u. a. einbezogen: die akute Toxizität von Bt-Maispollen auf Monarchfalter-Raupen, die tatsäch-

lich vorhandenen Mengen an Bt-Maispollen auf den Fraßpflanzen der Monarchfalter-Raupen inmitten bzw. in der Nähe von Bt-Maisfeldern, die Expression des Bt-Toxins im Pollen verschiedener Bt-Maistransformanten, das zeitliche Überlappen von Ausschüttung der Bt-Maispollen und der Larvenentwicklung des Monarchfalters, der Anteil von Monarchfalter-Populationen auf deren Fraßpflanzen in der Nähe von Feldern mit Bt-Mais sowie der prozentuale Anteil von Bt-Maisfeldern an der gesamten Anbaufläche von Mais in den USA. Die Risikoanalyse ergab, dass der Einfluss von Pollen der derzeit in den USA angebauten Bt-Maispflanzen auf Monarchfalter-Populationen vernachlässigbar ist. Zu diesem Gesamtergebnis gelangten Sears et al. [9] auch unter Einbeziehung des im Vergleich zu anderen Bt-Maispflanzen höheren δ -Endotoxingehaltes der Maispollen von *event 176* und der daraus resultierenden Toxizität für Monarchfalter-Raupen sowie der geringeren Anbaufläche von *event 176*.

(d) Inverkehrbringen von Mais T25

In der ersten Jahreshälfte stand die Zulassung einer gentechnisch veränderten Maissorte (aus der Transformante T 25 abgeleitete, herbizidtolerante Sorte „Artuis“) bevor. Dagegen wurden u. a. von Greenpeace Einwände erhoben und Stellungnahmen eines Hearings vorgelegt, das 2000 in England vom „Ministry of Agriculture, Fisheries and Food“ veranstaltet worden war. Weder lagen der ZKBS Gründe vor,

² Für die Verfahrensabläufe zum Inverkehrbringen von GVO siehe [6].

ihre vormalige Bewertung dieses GVO zu revidieren, noch sah das RKI nach Prüfung der Unterlagen einen Anlass, die gentechnische Zulassung zu widerrufen. Mit Ausnahme von Österreich kamen alle anderen EU-Mitgliedsstaaten bei ihrer Bewertung zu demselben Ergebnis; Österreich hatte das Inverkehrbringen von T25-Mais untersagt. Der wissenschaftliche Ausschuss für Pflanzen der EU hat jedoch die von Österreich vorgetragenen Argumente nicht anerkannt.

(e) Auskreuzung über transgenen Pollen bei Freisetzungsexperimenten

Während der Vegetationsperiode wurden 2001 – wie auch schon in den Jahren zuvor – an verschiedenen Standorten von Freisetzungsexperimenten mit GVO Einträge von diesen in Anbauflächen mit konventionell gezüchteten Kulturpflanzen durch Pollen festgestellt. Die ZKBS betont ausdrücklich, dass bei ihrer Einzelfallbewertung der biologischen Sicherheit von Anträgen auf Freisetzungsexperimente mit GVO dieser natürliche Vorgang des Übertragens von Erbeigenschaften von den GVO über ihren Pollen auf Kreuzungspartner in der Umgebung des zukünftigen Freisetzungsortes sachgerecht geprüft und bewertet wurde. Die von der ZKBS im Einzelfall empfohlenen Maßnahmen (z. B. Mantelsaat oder Isolierstreifen) dienen als Vorsorgemaßnahme der Reduzierung des Pollenaustrags, können ihn aber nicht völlig ausschließen. Im Grundsatz sieht die ZKBS in diesem natürlichen Vorgang des Pollenaustrags bei den bisherigen Freisetzungsexperimenten mit GVO aus wissenschaftlichen Sicht kei-

nen Anlass für eine Gefährdung der Rechtsgüter gemäß § 1 GenTG.

Workshop

Im November 2001 fand am Robert Koch-Institut ein Workshop zur „Risikobewertung viraler Vektoren“ statt. Im Rahmen dieses Workshops wurde über bereits etablierte virale Vektoren sowie über neue Entwicklungen berichtet und über mögliche Risiken dieser Vektorsysteme diskutiert.

Literatur

1. ZKBS (1999) Achter Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikrechtes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.1.1997 bis 31.12.1997. Bundesgesundheitsblatt 42:256–269
2. Brandt P (2000) Gentechnisch veränderte Pflanzen der „zweiten und dritten Generation“: Was können wir erwarten? Bundesgesundheitsblatt 43:87–93
3. ZKBS (2001) Elfter Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikrechtes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.1.2000 bis 31.12.2000. Bundesgesundheitsblatt 44:929–941
4. Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD, Beaton S, Hall DF, Ramshaw IA (2001) Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and over-comes genetic resistance to mousepox. J Virol 75:1205–1210
5. Kobinger GP, Weiner DJ, Yu QC, Wilson JM (2001) Filovirus-pseudotyped netiviral vector can efficiently and stable transduce airway epithelia in vivo. Nature Biotechnol 19:225–230
6. ZKBS (2000) Neunter Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikrechtes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.1.1998 bis 31.12.1998. Bundesgesundheitsblatt 43:138–151

7. Cummins J (2001) (ohne Titel, September 2001) press-release@i-sis.org
8. Kunik T, Tzfira T, Kapulnik Y et al. (2001) Genetic transformation of HeLa cells by *Agrobacterium*. Proc Natl Acad Sci 98:1871–1878
9. Sears MK, Hellmich RL, Stanley-Horn DE et al. (2001) Impact of *Bt* corn pollen on monarch butterfly populations: a risk assessment. Proc Natl Acad Sci 98:11937–11942
10. Zangerl AR, McKenna D, Wraight CL et al. (2001) Effects of exposure to event 176 *Bacillus thuringiensis* corn pollen on monarch and black swallowtail caterpillars under field conditions. Proc Natl Acad Sci 98:11908–11912
11. Oberhauser KS, Prysby MD, Mattila HR et al. (2001) Temporal and spatial overlap between monarch larvae and corn pollen. Proc Natl Acad Sci 98:11913–11918
12. Stanley-Horn DE, Dively GP, Hellmich RL et al. (2001) Assessing the impact of *Cry1Ab*-expressing corn pollen on monarch butterfly larvae in field studies. Proc Natl Acad Sci 98:11913–11936
13. Pleasants JM, Hellmich RL, Dively GP et al. (2001) Corn pollen deposition on milkweeds in and near cornfields. Proc Natl Acad Sci 98:11919–11924
14. Hellmich RL, Siegfried BD, Sears MK et al. (2001) Monarch larvae sensitivity to *Bacillus thuringiensis*-purified proteins and pollen. Proc Natl Acad Sci 98:11925–11930

Tabelle 6

Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen in Deutschland im Jahr 2001

Antragsteller	Organismus	Wesentliche gentechnische Veränderung	Zeitraum
Fa. Diekmann-Heimburg, Saatucht Sülbeck	Zuckerrübe	Herbizidtoleranz	2001–2006
MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie, Golm	Kartoffel	Kohlenhydrat- und Aminosäurestoffwechsel	2001–2003
Fa. Aventis CropScience GmbH	Kartoffel	Kohlenhydratstoffwechsel	2001–2004
Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben	Kartoffel	Marker-Gen	2001–2002
Technische Universität München	Raps	Herbizidtoleranz	2001–2004
Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben	Kartoffel	Induzierbare Genexpression	2001–2002
Universität Hohenheim	Raps	Herbizidtoleranz	2001–2002