

Stellungnahme der ZKBS zur Einstufung gentechnischer Arbeiten, bei denen Gene für immunmodulierende Proteine in das Genom replikationskompetenter Mikroorganismen inseriert werden

Einleitung

Gegenwärtig ist eine große Anzahl immunmodulierender Proteine bekannt (> 60 Zytokine und ca. 50 Chemokine). Aufgrund ihrer pleiotropen und redundanten Funktionsweise sowie der starken Kontextabhängigkeit ihrer Eigenschaften [1] können einige dieser Modulatoren gegenläufige Effekte bei bestimmten Immunantworten ausüben, d. h. die Abwehr eines Pathogens entweder stimulieren oder aber auch supprimieren.

Als Beispiel sei Interleukin-4 (IL-4) genannt. Die Überexpression IL-4 verändert die Immunantwort, indem es die zelluläre in Richtung der humoralen Immunantwort verschiebt. So kann die Verabreichung von Tumorzellen, die *il-4* exprimieren, eine systemische T-Zell-abhängige Immunantwort gegen die Tumorzellen hervorrufen [2]. Im Rahmen einer Studie von Jackson *et al.* wurde jedoch festgestellt, dass IL-4 die zelluläre Immunantwort gegen das *Ectromelia virus* (ECTV) entscheidend unterdrücken kann [3]. Nach Infektion von Mäusen mit einem rekombinanten, replikationskompetenten ECTV, in dessen Genom das murine *il-4*-Gen inseriert worden war, wurde eine bestehende Immunität unterlaufen [3]. Die mit diesem rekombinanten ECTV infizierten Mäuse verstarben, während Mäuse, die mit einem entsprechenden Kontrollvirus infiziert wurden, die Infektion überlebten. Durch die Insertion des murinen *il-4*-Gens erhöhte sich das Gefährdungspotenzial von ECTV somit deutlich.

Auch die Expression von Chemokinen durch einen replikationskompetenten Mikroorganismus kann zu einer Erhöhung des Gefährdungspotenzials führen. Die Infektion von Mäusen mit einem eigentlich attenuierten *Rabies lyssavirus*-Stamm, in dessen Genom das Gen für das Chemokin IP-10 (CXCL10) integriert worden war, führte zu starker Gewichtsabnahme, neurologischen Ausfällen und zum Tod von drei von zehn der Versuchstiere, während die Infektion mit dem Ausgangsstamm zu nur geringen Gewichtsverlusten und vorübergehenden Symptomen wie gestäubtem Fell bei einem von zehn Versuchstieren führte [4].

Empfehlung

Für gentechnische Arbeiten, bei denen immunmodulierende Proteine durch replikationskompetente Mikroorganismen exprimiert werden, kann eine Aussage über die Wirkungsweise dieser Proteine nicht nach allgemeinen Kriterien, sondern nur für den jeweiligen Einzelfall getroffen werden. Diese Arbeiten sind somit grundsätzlich als nicht vergleichbar im Sinne des Gentechnikgesetzes anzusehen. Dies schließt auch entsprechende Arbeiten mit Chemokinen ein.

Somit ist eine Einzelfallbewertung gentechnischer Arbeiten, bei welchen Gene für immunmodulierende Proteine in das Genom replikationskompetenter Mikroorganismen inseriert werden, durch die ZKBS grundsätzlich erforderlich.

In folgenden Fällen ist eine Einzelfallbewertung durch die ZKBS nicht erforderlich:

1. Es werden Empfängerorganismen verwendet, die kein Gefährdungspotential für Menschen und Tiere aufweisen und Menschen und Tiere nicht dauerhaft besiedeln oder infizieren können.

2. Es werden Kombinationen von Empfängerorganismen und immunmodulierenden Genen verwendet, die bereits durch die ZKBS bewertet wurden (z. B. Übertragung des Gens für das humane Protein TRAIL auf *Human mastadenovirus C*).

Die gegenwärtige Datenlage erlaubt es nicht, eine abschließende Liste der Gene für immunmodulierende Proteine zu erstellen, die keine Einzelfallprüfung erfordern.

Literatur

1. **Ozaki K, Leonard WJ.** (2002). Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy. *J Biol Chem* **277**(33):29355-8.
2. **Golumbek PT, Lazenby AJ, Levitsky HI, Jaffee LM, Karasuyama H, Baker M, Pardoll DM** (1991). Treatment of established renal cancer by tumor cells engineered to secrete interleukin-4. *Science* **254**(5032):713-6.
3. **Jackson RJ, Ramsay AJ, Christensen CD, Beaton S, Hall DF, and Ramshaw IA** (2001). Expression of mouse interleukin-4 by a recombinant ectromelia virus suppresses cytolytic lymphocyte responses and overcomes genetic resistance to mousepox. *J Virol* **75**(3):1205-10.
4. **Zhao L, Toriumi H, Kuang Y, Chen H, and Fu ZF** (2009). The roles of chemokines in rabies virus infection: overexpression may not always be beneficial. *J Virol* **83**(22):11808-18.