

## **Stellungnahme und ergänzende Stellungnahme der ZKBS zur Biologischen Sicherheit von Antibiotika-Resistenzgenen im Genom gentechnisch veränderter Pflanzen**

### **Kurzfassung**

Einige zugelassene oder in der Erprobung befindliche gentechnisch veränderte Pflanzen (GVP) besitzen im Genom ein Gen, das Resistenz gegen eines oder mehrere Antibiotika bewirkt. Die Verwendung solcher Antibiotika-Resistenzgene in GVP und die z.T. unterschiedliche Eingruppierung von Antibiotika und damit von Antibiotika-Resistenzgenen durch die WHO (Weltgesundheitsorganisation), die EFSA (Europäische Lebensmittelbehörde) und die EMEA (Europäische Arzneimittelbehörde) wurde 2007 erneut diskutiert. Bei der Herstellung von GVP werden Antibiotika-Resistenzgene häufig als Markergene zusammen mit dem gewünschten Zielgen in Pflanzenzellen eingebracht. Denn bestimmte Antibiotika-Resistenzgene ermöglichen eine sichere und schnelle Unterscheidung von gentechnisch veränderten Pflanzenzellen und unveränderten Pflanzenzellen, z.B. weil in einem Nährmedium mit diesen Antibiotika nur die Pflanzenzellen mit der Resistenz wachsen können. Die ZKBS hatte schon im Jahre 1999 die biologische Sicherheit von verschiedenen Antibiotika-Resistenzgenen bewertet und eine Klassifizierung in drei Gruppen erarbeitet und dies entsprechend in ihren Stellungnahmen zu Anträgen auf Freisetzungen und Inverkehrbringen von GVP angewandt.

#### *Einteilung der Antibiotika-Resistenzgene in Gruppen*

Die erste Gruppe enthält in Mikroorganismen natürlicherweise weit verbreitete Antibiotika-Resistenzgene, die Resistenz gegen Antibiotika vermitteln, die in der Human- und Veterinärmedizin keine oder nur geringe therapeutische Bedeutung besitzen. Die Antibiotika-Resistenzgene der zweiten Gruppe sind ebenfalls in Mikroorganismen weit verbreitet und bewirken Resistenz gegen nur noch in Teilbereichen der Medizin relevante Antibiotika. In die dritte Gruppe sind Antibiotika-Resistenzgene eingeordnet, die Resistenz gegen Antibiotika vermitteln, die in der Humanmedizin von therapeutischer Bedeutung sind. Schon 1999 wurde von der ZKBS festgestellt, dass künftig bei GVP, die für Freisetzungen vorgesehen sind oder in Verkehr gebracht werden sollen, die Einführung von Fremd-DNA auf die notwendigen Marker- und Zielgene beschränkt werden sollte. Die Entwicklung von GVP für die Herstellung von Lebens- oder Futtermitteln muss darauf abzielen, Resistenzgene gegen medizinisch bedeutende Antibiotika zu vermeiden (Gruppe III). Diese Position wurde bei der Novellierung der EU-Freisetzungsrichtlinie im Jahre 2001 von der EU übernommen.

#### *Risikoanalyse*

Die Grundlage dieser Klassifizierung bilden die Ergebnisse der biologischen Sicherheitsforschung zur Verbreitung von Antibiotika-Resistenzgenen und die gegenwärtige therapeutische Bedeutung der verwendeten Antibiotika.

Ein mögliches Risiko wird in der unkontrollierten Verbreitung von Antibiotika-Resistenzgenen durch die eventuelle Übertragung dieser Gene von Pflanzen auf Bakterien gesehen. Unter natürlichen Bedingungen konnte aber eine Genübertragung von GVP auf Bakterien nicht nachgewiesen werden. In Laborexperimenten ist eine Genübertragung von GVP auf Bakterien nur durch das Zusammenwirken verschiedener künstlicher und z.T. sehr spezieller Bedingungen möglich. In der Natur ist somit ein Transfer von Antibiotika-Resistenzgenen von GVP auf Bakterien sehr wenig wahrscheinlich.

Hinzu kommt, dass die hier bewerteten Antibiotika-Resistenzgene ursprünglich aus Bakterien stammen. Im Falle einer Übertragung dieser Gene auf ein Bakterium gelangen die Gene in

ihren bereits vorliegenden natürlichen Genpool zurück. Ein eventueller Gentransfer zwischen GVP und Bakterien hat deshalb keine Auswirkungen auf die Verbreitung dieser Antibiotika-Resistenzgene in der Umwelt.

Obwohl die Existenz von Antibiotika-Resistenzgenen in GVP keine Auswirkungen hat, wird die therapeutische Bedeutung der betroffenen Antibiotika in der Bewertung berücksichtigt. Dieses Vorgehen richtet sich am Vorsorgeprinzip aus und bezieht auch sehr wenig wahrscheinliche Risiken mit ein.

### *Abschließende Bewertung*

Die aktuelle Diskussion innerhalb der EU hat die ZKBS zum Anlass genommen, ihre Stellungnahme zur biologischen Sicherheit von Antibiotika-Resistenzgenen in GVP vom Juli 1999 (Az. 6790-10-62) vor den Hintergrund neuer Forschungsergebnisse kritisch zu überprüfen, um möglichen Unsicherheiten in der Beurteilung von GVP zu begegnen. Die ZKBS sieht die Bewertung von Antibiotika-Resistenzgenen im Genom von GVP in der Stellungnahme vom Juli 1999 durch aktuelle Forschungsergebnisse bestätigt. Aufgrund des Vorhandenseins der von der ZKBS bewerteten Antibiotika-Resistenzgene in GVP, die für Freisetzungsexperimente vorgesehen sind, sind keine schädlichen Auswirkungen zu erwarten. Im Hinblick auf das Inverkehrbringen solcher Pflanzen wird ferner festgestellt, dass von den bewerteten Antibiotika-Resistenzgenen kein allergenes Potential ausgeht.

### *Beispiel: Bewertung des Antibiotika-Resistenzgens *nptII**

Das Antibiotika-Resistenzgen *nptII* kommt natürlicherweise in unterschiedlichen Bakterienarten vor und wird von Bakterien an andere Bakterien weitergegeben. Es vermittelt Resistenz gegen Antibiotika, die von geringer therapeutischer Bedeutung sind, unter anderem Kanamycin und Neomycin.

Beide Antibiotika werden selten in der Human- und Veterinärmedizin verwendet. Kanamycin wird, neben z. B. Amikacin oder Capreomycin, als ein mögliches Reserveantibiotikum bei Tuberkulose gesehen. Der Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis* gehört aber nicht zu den Bakterien, die von sich aus natürlicherweise DNA aufnehmen, weshalb die Verfügbarkeit des *nptII*-Gens für die Resistenzentwicklung bedeutungslos ist.

Kanamycin wie auch Neomycin werden wegen ihrer toxischen Wirkung für Mensch und Tier in der Regel nur äußerlich in wenigen Fällen von Konjunktivitis, Otitis externa oder bakteriellen Hautentzündungen angewendet.

Aus diesen Gründen wurde *nptII* von der ZKBS in die Gruppe 1 von Antibiotika-Resistenzgenen eingestuft, bei denen davon ausgegangen werden kann, dass das Vorhandensein von ihnen in GVP keine schädlichen Auswirkungen hat.