

## **Allgemeine Stellungnahme der ZKBS zur Überwachung des Arbeitsbereichs gemäß § 12 Absatz 7 GenTSV**

### **§ 12 Absatz 7 GenTSV**

„Ist das Auftreten von humanpathogenen gentechnisch veränderten Organismen in einer Konzentration, die ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellt oder darstellen könnte, nach dem Stand von Wissenschaft und Technik nicht auszuschließen, ist der Arbeitsbereich durch geeignete Maßnahmen zu überwachen.“

### **Humanpathogener gentechnisch veränderter Organismus**

Unter einem humanpathogenen gentechnisch veränderten Organismus (GVO) versteht die ZKBS einen GVO i.S.d. § 3 Nr. 3 GenTG, der beim Menschen eine Krankheit verursacht. Dabei sind auch die Infektionsdosis und die Übertragungswege ebenso wie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der Erkrankung zu berücksichtigen. Bei bestimmten replikationsdefekten viralen Vektoren kann ein geringes pathogenes Potenzial nicht ausgeschlossen werden. Doch werden sie insbesondere dann als humanpathogen eingestuft, wenn sie Gene mit pathogenem Potenzial übertragen.

GVO, bei denen gem. § 7 GenTG von einem geringen Gefährdungspotenzial für die menschliche Gesundheit auszugehen ist, haben per Definition humanpathogenes Potenzial und werden der Risikogruppe 2 zugeordnet. Das humanpathogene Potenzial von Organismen der Risikogruppe 2 hat allerdings ein außerordentlich breites Spektrum, welches z. B. von Viren mit äußerst geringer oder fehlender Pathogenität für abwehrgesunde Menschen, wie dem BK-Virus, bis zu Influenzaviren mit signifikanter Pathogenität reicht. Der Risikogruppe 2 zugeordnete retrovirale einschließlich lentivirale Vektoren, deren virales Genom in das Wirtsgenom integriert, oder adenovirale Vektoren der 1. und 2. Generation, die noch virale Gene enthalten, liegen an der unteren Grenze dieses Spektrums, da es bisher keine Hinweise auf Pathogenität bei immunkompetenten Menschen gibt.

Übertragen solche Vektoren jedoch ein Gen mit Gefährdungspotenzial, z. B. ein Onkogen, werden zusätzliche Maßnahmen für den Personenschutz empfohlen, da durch dieses Gen ein zusätzliches pathogenes Potenzial gegeben sein kann, wie in den folgenden Beispielen ausgeführt wird.

#### **a. Retrovirale Vektoren [1]:**

Werden Nukleinsäureabschnitte mit onkogenem Potenzial übertragen, so sind beim Umgang mit solchen GVO die gleichen Vorsichtsmaßnahmen für den Personenschutz einzuhalten, wie sie die ZKBS auch in ihrer „Empfehlung für Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit Nukleinsäuren mit onkogenem Potenzial“ vom September 1991 [2] aufgeführt hat.

Werden bei gentechnischen Arbeiten zur Übertragung von Nukleinsäureabschnitten mit onkogenem Potenzial retrovirale Vektoren verwendet, welche durch Pseudotypisierung eine verstärkte Partikelstabilität oder ein Wirtsspektrum für humane Epithelzellen erhalten oder

welche durch ein verändertes Glykosylierungsmuster durch das humane Komplementsystem nicht erkennbar sind, wird zur Vermeidung einer Schmierinfektion empfohlen, zusätzlich zu den Maßnahmen der Sicherheitsstufe 2, einen Mund- und Nasenschutz zu tragen.

b. Adenovirale Vektoren [3]:

- Arbeiten, bei denen Aerosole entstehen können, sind in einer Sicherheitswerkbank der Klasse II durchzuführen,
- Gefäße und Geräte, die aus der Sicherheitswerkbank entfernt werden, sind zuvor von außen zu desinfizieren,
- die Vektoren müssen in dicht verschlossenen, bruch sicheren und außen desinfizierten Behältern transportiert werden,
- die Belüftung von Zellkulturflaschen, in denen die Vektoren vorliegen, erfolgt erst im CO<sub>2</sub>-Brutschrank, um das Austreten von Kulturflüssigkeit zu vermeiden,
- das Laboratorium sowie die Sicherheitswerkbank, in denen die Arbeiten durchgeführt werden, sind entsprechend zu kennzeichnen,
- Zutritt zum Labor hat außer unmittelbar an den Arbeiten beteiligten Personen nur ausreichend unterrichtetes Personal.
- während der Arbeiten sind Schutzhandschuhe zu tragen,
- die Schutzhandschuhe sind regelmäßig zu desinfizieren oder zu wechseln,
- bei den Arbeiten ist eine Atemschutzmaske mit FFP3-Filter zu tragen.

### **Vorkommen von GVO auf Oberflächen in Konzentrationen, die ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellen oder darstellen könnten**

Kontaminationen von Oberflächen sind denkbar, wenn GVO-haltige Aerosole entstehen, kontaminierte Prozessabluft in den Arbeitsbereich gelangt oder GVO verschüttet werden.

Arbeiten mit humanpathogenen GVO werden der Sicherheitsstufe 2, 3 oder 4 zugeordnet. Ab der Sicherheitsstufe 2 sind bestimmte Maßnahmen vorgegeben, um zu vermeiden, dass Aerosole oder kontaminierte Prozessabluft in den Arbeitsbereich gelangen (Anhang III A Stufe 2, Nr. 8 und Nr. 17 GenTSV). Außerdem sind ab der Sicherheitsstufe 2 alle Arbeitsflächen nach Beendigung der Tätigkeit zu desinfizieren (Anhang III A II Stufe 2 Nr. 13 GenTSV). Werden Organismen verschüttet, muss unverzüglich der kontaminierte Bereich gesperrt und desinfiziert werden (Anhang III Stufe 2 Nr. 14 GenTSV).

Somit ist bei Einhaltung der genannten Maßnahmen im Laborbereich nicht davon auszugehen, dass im Arbeitsbereich auf kontaminierten Oberflächen solche Konzentrationen von GVO auftreten, die ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellen oder darstellen könnten.

Bei Arbeiten mit humanpathogenen GVO im Produktionsbereich ist Aerosolbildung ebenso so weit wie möglich zu vermeiden (Anhang III B Stufe 1 Nr. 1, Nr. 3 GenTSV). Hier ist im Einzelfall zu prüfen, ob Aerosolbildung zu erwarten ist, wie sie vermieden werden kann und ob eine Infektion des Menschen möglich ist.

Somit ist im Arbeitsbereich das Auftreten von humanpathogenen gentechnisch veränderten Organismen auf Oberflächen in einer Konzentration, die ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellt oder darstellen könnte, nach dem Stand von Wissenschaft und Technik auszuschließen.

## **Nachweis der Wirksamkeit der Sicherheits- und Hygienemaßnahmen**

Laborgeräte wie Mikrobiologische Sicherheitswerkbänke oder Autoklaven werden regelmäßig gewartet und geprüft. Diese Wartungen und Prüfungen werden protokolliert. Daher ist bei sachgerechtem Umgang mit diesen Laborgeräten nach dem Stand von Wissenschaft und Technik nicht davon auszugehen, dass Aerosole oder kontaminierte Prozessabluft in den Arbeitsbereich gelangen. Und daher ist auch das Auftreten von humanpathogenen gentechnisch veränderten Organismen im Arbeitsbereich in einer Konzentration, die ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellt oder darstellen könnte, nach dem Stand von Wissenschaft und Technik auszuschließen.

Aus Sicht der ZKBS ist die Überprüfung der Protokolle der regelmäßig durchgeführten Wartungen und Prüfungen eine angemessene Maßnahme zur Überwachung des konkreten Anlagenbetriebs.

## **Zusammenfassung**

Es wird davon ausgegangen, dass der Projektleiter die Sicherheitsmaßnahmen gemäß §§ 8 – 13 GenTSV einhält, die Laborgeräte vorschriftsmäßig benützt und den Hygieneplan einhält.

Somit ist das Auftreten von humanpathogenen GVO in einer Konzentration, die ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellt oder darstellen könnte, nach dem Stand von Wissenschaft und Technik auszuschließen und der Arbeitsbereich nicht durch geeignete Maßnahmen zu überwachen.

## **Literatur**

- [1] Allgemeine Stellungnahme der ZKBS zu häufig durchgeführten gentechnischen Arbeiten mit den zugrunde liegenden Kriterien der Vergleichbarkeit:Gentransfer mit Hilfe retroviraler Vektoren“, vom November 2011, Az. 6790-10-41.
- [2] Stellungnahme der ZKBS: Vorsichtsmaßnahmen beim Umgang mit Nukleinsäuren mit onkogenem Potential vom September 1991, Az. 6790-10-01.
- [3] Empfehlung der ZKBS zu adenoviralen und AAV-abgeleiteten replikationsdefekten Vektoren mit Zellzyklus-regulierenden Genen, vom Dezember 2004, Az. 6790-10-83.