

# **Vierzehnter Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.1.2003 bis 31.12.2003**

## **Die Arbeit der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) im Jahr 2003<sup>1</sup>**

### **1. Einleitung**

Die Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) prüft und bewertet sicherheitsrelevante Fragen nach den Vorschriften des Gentechnikgesetzes (GenTG), gibt hierzu Empfehlungen und berät die Bundesregierung und die Länder in sicherheitsrelevanten Fragen der Gentechnik. Da das GenTG hauptsächlich aus der nationalen Umsetzung der EU-Gentechnikrichtlinien hervorgegangen ist, sind die Entwicklungen im Bereich der internationalen und der nationalen Gentechnik-Regelungen für die ZKBS von besonderem Interesse.

Aus dem Bereich der internationalen Regelungen zur Gentechnik ist für das Berichtsjahr 2003 hervorzuheben, dass das »Protokoll von Cartagena« am 12. September 2003 in Kraft getreten ist, nachdem 51 Ratifizierungen vorlagen. Das Gesetz zum »Protokoll von Cartagena« wurde am 3. November 2003 im Bundesgesetzblatt veröffentlicht. Die Ratifizierungsurkunde wurde am 20. November 2003 in New York hinterlegt; damit tritt dieses Protokoll für Deutschland am 90. Tag nach diesem Zeitpunkt (Ende Februar 2004) in Kraft. Die ZKBS verfolgt die Umsetzung des ‚Biosafety Protocols‘ insofern mit besonderem Interesse, als die darin getroffenen Regelungen (z.B. über die grenzüberschreitende Verbringung gentechnisch veränderter Organismen [GVOs]) zukünftig auch für die Bewertung der biologischen Sicherheit von GVOs durch die ZKBS von Bedeutung sein können.

Auf nationaler Ebene war im Verlauf des Berichtsjahres 2003 das Verfahren für das ‚Dritte Gesetz zur Änderung des Gentechnikgesetzes‘, mit dem vorrangig die Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG umgesetzt werden sollte, von Interesse. Der ZKBS war in diesem Verfahren durch eine schriftliche Stellungnahme (Juni 2003) die Gelegenheit gegeben worden, ihre Sachkenntnis zu Fragen der Bewertung der biologischen Sicherheit einzubringen (siehe auch unter 4.2.). Die ZKBS ging auch auf die neu eingebrachten Aspekte der Transparenz, der Wahlfreiheit, der Grenzwerte, der Koexistenz, der Rückverfolgbarkeit sowie der Haftung ein. In diesem Zusammenhang war die ZKBS durch das BMVEL auch davon unterrichtet worden, dass sowohl zur Problematik der Koexistenz der Anbauverfahren von transgenen und nicht-transgenen Kulturpflanzen als auch zur Problematik der Haftung Experten

---

<sup>1</sup> Verzeichnis der Abkürzungen: BfR = Bundesamt für Risikobewertung; BMGS = Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung; BMVEL = Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft; BVL = Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; EU = Europäische Union; GenTG = Gentechnikgesetz; GesE = Gesetzentwurf; GVO = gentechnisch veränderter Organismus; ZKBS = Zentrale Kommission für die Biologische Sicherheit.

und Beteiligte zu „Runden Tischen“ eingeladen worden seien. Gegen Ende des Jahres 2003 hieß es, dass der GesE in das Kabinett Anfang des Jahres 2004 eingebracht werden würde.

In Vorbereitung auf das ‚Dritte Gesetz zur Änderung des Gentechnikgesetzes‘ befassten sich zwei Arbeitskreise, die sich aus ZKBS-Mitgliedern und Vertretern von Behörden zusammensetzten, mit darüber hinausgehenden, fachlich schwierigen Aspekten (u.a. ‚Sicherheitseinstufung‘, § 7 GenTSV und inhaltliche Präzisierungen zum §13 GenTSV). Die beiden Arbeitskreise machten fachlich begründete Änderungsvorschläge für die Überarbeitung der §§ 7 und 13 GenTSV und übermittelten sie dem BMVEL mit der Bitte, sie bei der anstehenden Novellierung des GenTG zu berücksichtigen. In das ‚Dritte Gesetz zur Änderung des Gentechnikgesetzes‘ werden voraussichtlich auch die Inhalte des Cartagena-Protokolls implementiert (s.o.).

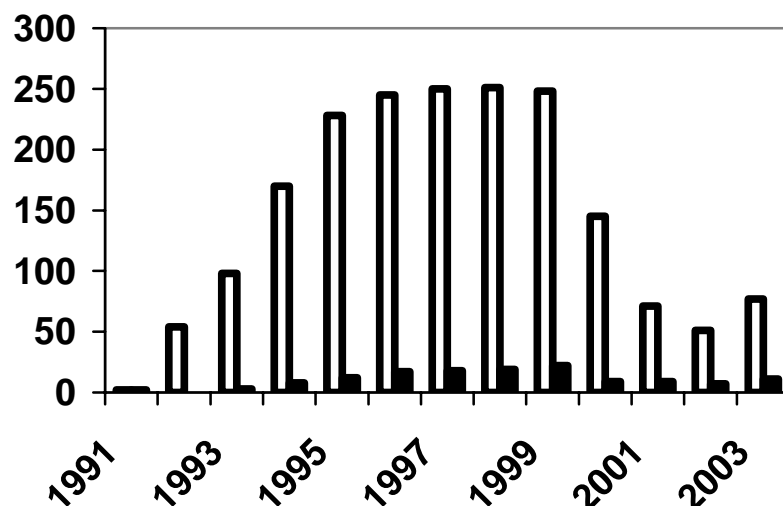
Im Rahmen der Umsetzung des Organisationserlasses vom 22.10.2002 zur Biotechnologie innerhalb der Bundesregierung ging im Berichtsjahr die federführende Zuständigkeit für die Gentechnik vom BMGS auf das BMVEL über. Dieser Wechsel in der Zuständigkeit wurde zwischenzeitlich auch durch die Verwaltungsvereinbarung vom 04.03.2003 zwischen dem RKI und dem BVL geregelt. Das ausstehende Zuständigkeitsänderungsgesetz wurde im Dezember 2003 verabschiedet; mit seinem Inkrafttreten ist in den ersten Monaten des Jahres 2004 zu rechnen. Seit dem Wechsel der ministeriellen Zuständigkeit haben, anders als vorher, die meisten Sitzungen der ZKBS ohne Anwesenheit und Mitwirkung von Vertretern des BMVEL stattgefunden.

## **2. Anwendung der Gentechnik im Jahr 2003 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-Mitgliedstaaten zu machen, kann u.a. eine Datenbank für die im Bereich der EU beantragten Freisetzungsvorhaben mit GVOs herangezogen werden. Während es zwischen 1995 und 1999 für Freilandversuche mit GVOs im Bereich der EU-Mitgliedstaaten jährlich eine in der Höhe fast unveränderte Anzahl von Anträgen gegeben hatte, verbleibt - wie bereits in den beiden Jahren zuvor – die Anzahl im Berichtsjahr 2003 weiter auf niedrigem Niveau (Abb. 1).

Wie in den Vorjahren wurden auch für das Berichtsjahr 2003 die meisten Anträge auf Freisetzungsvorhaben aus Frankreich gemeldet, gefolgt von Italien. Durch eine verstärkte Freisetzungstätigkeit (40 Freisetzungsversuche im Jahr 2003) hat sich Spanien vor Großbritannien auf den 3. Platz geschoben. Wie auch schon im Jahr 2002 liegen im Berichtszeitraum Deutschland, Belgien und die Niederlande mit fast der gleichen Anzahl von Freisetzungsvorhaben auf dem 5. bis 7. Platz (Tabelle 1).

Tabelle 2 nennt die freigesetzten Organismen im Vergleich der Bundesrepublik Deutschland zu den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union. Unverändert gegenüber 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 *Malus domestica*, *Triticum aestivum* und *Glycine max* als weitere 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 298 Anträge enthalten 54 verschiedene Organismen (2002: 243 Anträge mit 50 verschiedenen Organismen). Mehr als



**Abb. 1: Anzahl der Anträge auf Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen in den EU-Mitgliedsstaaten (weiße Säulen) bzw. in der Bundesrepublik Deutschland (schwarze Säulen) pro Jahr im Zeitraum von 1991 bis 2003 (Quelle: Robert Koch-Institut. Die Zahlen repräsentieren Antragsverfahren. Mit Ausnahme Deutschlands liegen dem Robert Koch-Institut keine Daten über den jeweiligen Status eines Freisetzungsantrages vor.)**

**Tabelle 1: Anzahl der gestellten Anträge auf Freilandversuche in den Mitgliedsstaaten der EU von 1991 bis 2003 (Quelle: Robert Koch-Institut. Die Zahlen repräsentieren Antragsverfahren. Mit Ausnahme Deutschlands liegen dem Robert Koch-Institut keine Daten über den jeweiligen Status eines Freisetzungsantrages vor.)**

|        | EU-Mitgliedstaat | Anzahl der Anträge | davon Anträge im Jahr 2003 |
|--------|------------------|--------------------|----------------------------|
| 1      | Frankreich       | 534                | 17                         |
| 2      | Italien          | 294                | ---                        |
| 3      | Spanien          | 256                | 40                         |
| 4      | Großbritannien   | 235                | 6                          |
| 5      | Deutschland      | 145                | 10                         |
| 6      | Niederlande      | 141                | 3                          |
| 7      | Belgien          | 136                | ---                        |
| 8      | Schweden         | 69                 | 5                          |
| 9      | Dänemark         | 40                 | ---                        |
| 10     | Finnland         | 20                 | ---                        |
| 11     | Griechenland     | 18                 | ---                        |
| 12     | Portugal         | 12                 | ---                        |
| 13     | Irland           | 5                  | ---                        |
| 14     | Österreich       | 3                  | ---                        |
| Summe: |                  | 1910               | 81                         |

zehn Meldungen über Freisetzungsvorhaben im Bereich der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union liegen vor für Viren (28 Anträge), Reis (33 Anträge), Weizen (30 Anträge), Sojabohne (16 Anträge), Pappel (17 Anträge), Sonnenblume (15 Anträge), Ringelblume (11 Anträge), Melone (10 Anträge) und Futterrübe (10 Anträge).

**Tab. 2: Gentechnisch veränderte Organismen, für die Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union bzw. der Bundesrepublik Deutschland von 1991 bis 2003 gestellt worden sind. (Quelle: Robert Koch-Institut. Die Zahlen repräsentieren Antragsverfahren. Mit Ausnahme Deutschlands liegen dem Robert Koch-Institut keine Daten über den jeweiligen Status eines Freisetzungsantrages vor.)**

| Organismus | Mitgliedsstaaten der EU | Bundesrepublik Deutschland |
|------------|-------------------------|----------------------------|
| Mais       | 531                     | 20                         |
| Raps       | 387                     | 41                         |
| Zuckerrübe | 287                     | 24                         |
| Kartoffel  | 220                     | 54                         |
| Tomate     | 76                      | 0                          |
| Tabak      | 57                      | 1                          |
| Bakterien  | 49                      | 2                          |
| Chicoree   | 43                      | 0                          |
| Baumwolle  | 31                      | 0                          |
| Sonstige   | 298                     | 3                          |

Unter den auf die Empfängerpflanzen übertragenen Eigenschaften dominieren weiterhin die Herbizid-Toleranzen bei den Freisetzungsvorhaben im Bereich der Europäischen Union (53%; Abbildung 2a) und in Deutschland (44%; Abbildung 2b). Im Jahr 2003 sind die gentechnischen Veränderungen „Veränderter Kohlenhydratstoffwechsel“ und „Verändertes Fettsäuremuster“ wie schon im Vorjahr in Deutschland häufiger (25% bzw. 8%) als in der EU (7% bzw. 2%) gewesen. Inwieweit sich damit ein dauerhafter Wandel in der Präferenz der gentechnischen Modifikationen der verwendeten Pflanzen abzeichnen könnte, wird sich in 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 mehrjährige Erfahrungen aus Freisetzungen an verschiedenen Orten vorliegen. Der vorliegende umfangreiche Bestand an praktischer Erfahrung mit derartigen Freilandversuchen wird nicht berücksichtigt, wenn zum Beispiel in den Medien immer wieder behauptet wird, es liege zur sicherheitsrelevanten Bewertung solcher Versuche noch kein ausreichendes Wissen vor und daher seien Freilandversuche mit unvorhersehbaren Risiken für die Umwelt verbunden.

Innerhalb der Europäischen Union stagnieren die Genehmigungsverfahren zum Inverkehrbringen von Produkten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, nun schon im fünften Jahr. 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 (2)].

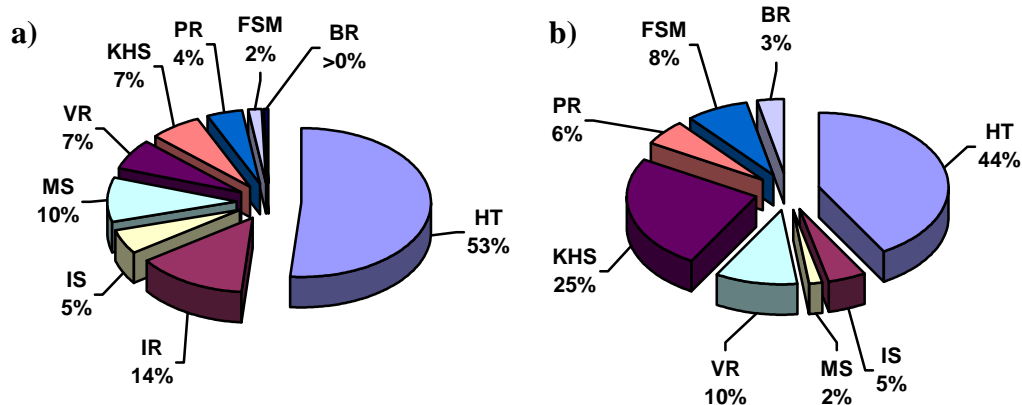


Abb. 2: Prozentuale Verteilung der jeweils übertragenen neuen Eigenschaft bei freigesetzten, gentechnisch veränderten Organismen a) im Bereich der EU-Mitgliedstaaten und b) in Deutschland im Zeitraum von 1991 bis 2003 (z.T. GVOs mit mehreren neuen Eigenschaften). HT = Herbizidtoleranz, IR = Insektenresistenz, IS = sonstige Inhaltstoffe, MS = männliche Sterilität, VR = Virusresistenz, KHS = veränderter Kohlenhydratstoffwechsel, PR = Pilzresistenz, FSM = verändertes Fettsäuremuster, BR = Bakterienresistenz (Quelle: Robert Koch-Institut)

### 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. Maßgeblich 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, der forschungsfördernden Organisationen und, seit 2002, des Verbraucherschutzes.

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 3 zeigt die Zusammensetzung der Kommission unter Nennung der jeweiligen Sachgebiete der Mitglieder und der stellvertretenden Mitglieder zum Stand 31.12.2003.

**Tab. 3: Zusammensetzung der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (Stand vom 31.12.2003)**

| Bereich                            | Mitglied  | Stellvertretendes Mitglied  |
|------------------------------------|---|---|
| Mikrobiologie                      | Prof. Dr. Teuber<br>Institut für Lebensmittel- und Ernährungswissenschaften der ETH Zürich                                      | Prof. Dr. Lingelbach<br>Fachbereich Biologie / Zoologie der Universität Marburg                 |
| Zellbiologie                       | Prof. Dr. Gänsbacher<br>Institut für Experimentelle Onkologie und Therapie-Forschung der TU München                             | Prof. Dr. Vogel<br>Lehrstuhl für Technische Mikrobiologie der TU München                        |
| Virologie                          | Prof. Dr. Kräusslich<br>Abteilung Virologie der Universität Heidelberg  | Prof. Dr. Maiß<br>Institut für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz der Universität Hannover  |
| Virologie                          | Frau Prof. Dr. Vallbracht<br>Institut für Virologie / FB2 der Universität Bremen  | Prof. Dr. Pfister<br>Institut für Virologie der Universität Köln                                |
| Genetik                            | Prof. Dr. Pühler<br>Lehrstuhl für Genetik der Universität Bielefeld   | Prof. Dr. Sonnewald<br>Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben    |
| Genetik                            | Frau Prof. Dr. Gatz<br>Albrecht-von-Haller-Institut für Pflanzenwissenschaften der Universität Göttingen                        | Prof. Dr. Friedt<br>Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I der Universität Gießen      |
| Hygiene                            | Prof. Dr. Schaal<br>Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn                                | Prof. Dr. Groß<br>Abteilung für Bakteriologie der Universität Göttingen                         |
| Ökologie                           | Prof. Dr. Sukopp<br>Institut für Ökologie, Ökosystemforschung und Vegetationskunde der TU Berlin                                | Prof. Dr. Vidal<br>Institut für Pflanzenpathologie und Pflanzenschutz der Universität Göttingen |
| Ökologie                           | Prof. Dr. Dott<br>Institut für Hygiene und Umweltmedizin der RWTH Aachen  | Prof. Dr. Verreet<br>Institut für Pflanzenpathologie der Universität Kiel                       |
| Sicherheitstechnik                 | Dr. Wahl<br>Roche Diagnostics GmbH, Werk Penzberg   | NN  |
| Gewerkschaften                     | Prof. Dr. Wackernagel<br>Lehrstuhl für Genetik der Universität Oldenburg  | Dr. Keilert<br>Berlin-Chemie AG, Berlin   |
| Arbeitsschutz                      | Dr. Menne<br>Bay. Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz, München                                       | Dr. Riegel<br>Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie, Technischer Aufsichtsdienst, Köln  |
| Wirtschaft                         | Dr. Throm<br>Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Berlin   | Frau Dr. Matzk<br>KWS SAAT AG, Einbeck  |
| Umweltschutz                       | Dr. Neemann<br>Büro für Landschaftsökologie und Umweltstudien, Göttingen  | Prof. Dr. Eikmann<br>Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Universitätsklinikum Gießen        |
| Verbraucherschutz                  | Frau Lewe-Esch,<br>Arbeitsgemeinschaft Evangelischer Haushaltsführungskräfte des Deutschen Evangelischen Frauenbundes, Duisburg | NN  |
| Forschungsfördernde Organisationen | Frau Dr. Ehes<br>Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn  | Prof. Dr. Müller-Röber<br>Institut für Biochemie und Biologie der Universität Potsdam           |

Die Berufung in die ZKBS erfolgt durch die Bundesministerin für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL) im Einvernehmen mit weiteren Ressorts der Bundesregierung. 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 wurden Frau Lewe-Esch (Verbraucherschutz) und Frau Dr. Matzk (Wirtschaft) als neue Mitglieder der Kommission berufen; damit wurde erstmalig die im Jahr zuvor geschaffene Position für eine(n) Sachkundige(n) aus dem Bereich Verbraucherschutz besetzt. Herr Prof. Lehmann (Sicherheitstechnik) schied aus der Kommission aus und Herr Dr. Wahl (Sicherheitstechnik) wurde als Mitglied der Kommission berufen. Wiederberufen wurden Herr Prof. Pfister (Virologie), Frau Prof. Gatz (Genetik), Herr Prof. Friedt (Genetik), Herr Prof. Sonnewald (Genetik), Herr Prof. Teuber (Mikrobiologie), Herr Prof. Lingelbach (Mikrobiologie), Herr Prof. Gänsbacher (Zellbiologie), Herr Prof. Vogel (Zellbiologie), Herr Prof. Groß (Hygiene), Herr Prof. Sukopp (Ökologie), Herr Prof. Vidal (Ökologie), Herr Prof. Verreet (Ökologie), Herr Prof. Wackernagel (Gewerkschaften) und Herr Dr. Riegel (Arbeitsschutz). Die Amtsperiode des Vorsitzenden, Herrn Prof. Schaal, und seiner Stellvertreter, Frau Prof. Vallbracht und Herrn Prof. Pühler, endete im Dezember 2003.

Die Sitzungen der Kommission finden bei Bedarf im monatlichen Turnus statt. Ergänzend dazu wurden Beschlüsse im schriftlichen Umlaufverfahren gefasst. Im Berichtsjahr sind neun Sitzungen durchgeführt worden.

## 4. Die Beratungstätigkeit der ZKBS im Berichtsjahr 2003

### 4.1. Anträge auf Sicherheitseinstufung gentechnischer Arbeiten

Im Verlauf des Berichtsjahres 2003 sind von der ZKBS 19 Anträge auf Sicherheitsbewertung gentechnischer Arbeiten bearbeitet worden (Tabelle 4). Im Hinblick auf die prozentuale Verteilung auf die Sicherheitsstufen 1 bis 3 ergaben die Einstufungen ein ähnliches Gesamtbild wie in den Vorjahren (Abb. 3).

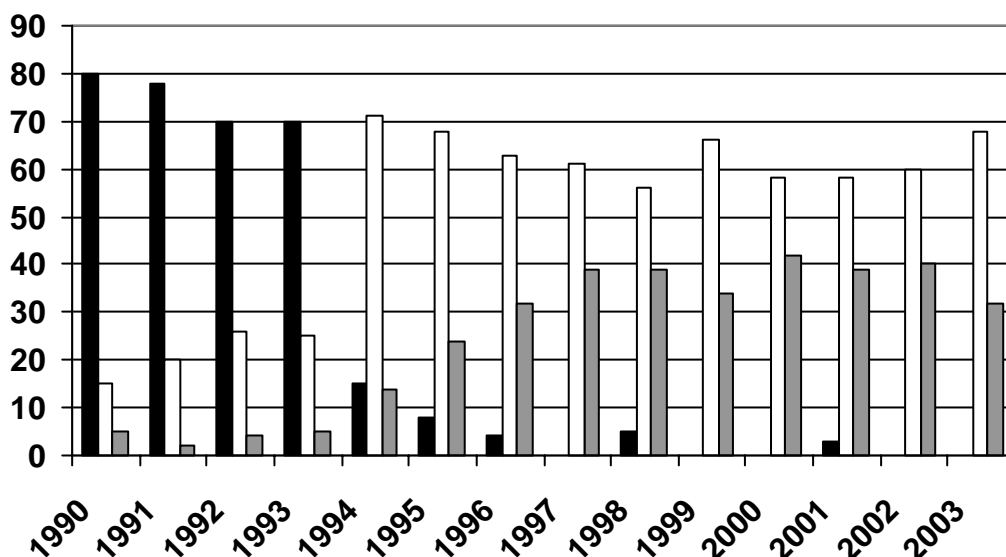


Abb. 3: Prozentuale Verteilung der von der ZKBS bewerteten gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen auf die Sicherheitsstufen S1 (schwarz), S2 (weiß) und S3 (grau) in den Jahren 1990 bis 2003; in diesem Zeitraum wurden keine Arbeiten von der ZKBS in die Sicherheitsstufe S4 eingestuft; für 1990 beziehen sich die angegebenen Werte auf das 2. Halbjahr. (Quelle: Robert Koch-Institut)

Für 6 der vorgelegten gentechnischen Arbeiten empfahl die ZKBS die Sicherheitsstufe 3; es handelte sich u.a. dabei um

- gentechnische Arbeiten zur Amplifikation des vollständigen Genoms von HIV (unverändert, deletiert oder mutiert) in *E. coli* K12 und Arbeiten zur Transfektion von Zelllinien, die anschließend HIV abgeben können,
- gentechnische Arbeiten zur Herstellung rekombinanter HRSV mit Insertion eines Gens von PVM oder zur Herstellung rekombinanter PVM mit Insertion eines Gens von HRSV,
- die Einstufung rekombinanter VSV mit (i) chimären Glykoproteinen, die sich aus dem VSV-G und einem heterologen viralen Glykoprotein zusammensetzen, (ii) mit membrangebundenen und löslichen Formen des Fusionsproteins F vom humanen respiratorischen Syncytialvirus und vom bovinen respiratorischen Syncytialvirus, (iii) mit membrangebundenen Formen der Glykoproteine E2 sowie E1 und E2 des bovinen Virusdiarrhoe/Mucosal Disease-Virus, (iv) mit membrangebundenen Formen des Glykoproteins S des Virus der übertragbaren Gastroenteritis des Schweins und des aviären infektiösen Bronchitisvirus oder (v) dem Matrixprotein des Influenza A-Virus.

**Tabelle 4: Sicherheitseinstufungen gentechnischer Arbeiten im Jahr 2003; in Klammern ist die jeweilige Vergleichszahl des Vorjahres angegeben. (Quelle: Robert Koch-Institut)**

| Sicherheitsstufe                    | Anzahl der Einstufungen der ZKBS | Anzahl der Einstufungen der Länder |
|-------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Sicherheitsstufe 1                  | 0 (0)                            | 381 (306)                          |
| Sicherheitsstufe 2                  | 13 (12)                          | 362 (256)                          |
| davon teilweise Stufe 2 und Stufe 1 | 9 (10)                           | 233 (171)                          |
| Sicherheitsstufe 3                  | 6 (8)                            | 7 (2)                              |
| davon teilweise Stufe 3 und Stufe 1 | 0 (1)                            |                                    |
| teilweise Stufe 3 und Stufe 2       | 0 (2)                            |                                    |
| teilweise Stufe 3, 2 und 1          | 5 (4)                            |                                    |
| Sicherheitsstufe 4                  | 0 (0)                            | 0 (0)                              |
| <b>Insgesamt</b>                    | <b>19 (20)</b>                   | <b>758 (554)</b>                   |

Von der ZKBS bewertete gentechnische Arbeiten der Sicherheitsstufe 2 betrafen u.a. folgende Verfahren:



- Arbeiten zur Herstellung von rekombinanten Immuntoxinen<sup>2</sup>, die in *E. coli* K12, in Zelllinien, in pflanzlichen Zellkulturen oder in vollständigen Pflanzen exprimiert werden sollen,
- die Übertragung des Genoms eines amphotrophen MLV, dessen env-Gen gegen das des GALV ausgetauscht sein kann und das die Insertion eines Zytokingens enthält, auf *E. coli* K12 und etablierte Zelllinien sowie die Erzeugung und der Umgang mit amphotrophen, rekombinanten, replikationskompetenten MLV,
- die Übertragung der cDNA des Gesamtgenoms von Nidovirus-Isolaten, auch Deletions- oder Insertionsmutanten, auf *E. coli* K12 und etablierte Zelllinien zum Zwecke der Sequenzierung und Funktionsanalyse,
- die Überführung von subgenomischen Nukleinsäureabschnitten, die für Enzyme der Okadeinsäure-Synthese kodieren, aus den Schwämmen *Geodia cydonium* oder *Suberites domuncula* bzw. ihrer endosymbiontischen Bakterien auf *E. coli* K12,
- die *in vitro* und *in vivo* Charakterisierung von retroviralen Partikeln, die das Gen für das murine oder humane Prion-Protein tragen,
- die Herstellung replikationskompetenter Ad5, die Apoptose-induzierende oder immunstimulierende Gene des Menschen tragen, mit Hilfe homologer Rekombination in *E. coli* K12 und die Verpackung in Viruspartikel in Zelllinien,
- die Herstellung rekombinanter HRSV oder PVM mit den intakten Genomen oder solchen, die deletiert, mutiert oder mit einem Markergen versehen vorliegen,
- die Herstellung rekombinanter Vacciniaviren vom Stamm Kopenhagen oder vom Stamm MVA, die Nukleinsäureabschnitte von HIV tragen, die für Helferfunktionen bei der Verpackung lentiviraler Vektoren kodieren oder die Markergene bzw. therapeutische Gene enthalten.

Im Berichtsjahr 2003 sind 758 gentechnische Arbeiten von den Behörden der Bundesländer eingestuft und gemeldet worden (Tabelle 4).

#### **4.2. Allgemeine Empfehlungen und Stellungnahmen**

Die ZKBS gibt nach § 5 Satz 1 GenTG in Verbindung mit § 1 Abs. 1 ZKBSV allgemeine Empfehlungen und Stellungnahmen zu sicherheitsrelevanten Fragen ab. Im Berichtsjahr 2003 erfolgten folgende Stellungnahmen:

- (a) Im März 2003 verabschiedete die ZKBS die allgemeine Stellungnahme zur Zelllinie CaSki<sup>3</sup>.
- (b) Im Juni 2003 verabschiedete die ZKBS die allgemeine Stellungnahme zu Sicherheitsmaßnahmen beim Umgang mit Retroviren der Risikogruppe 3\*\*<sup>4</sup>.
- (c) Im September 2003 verabschiedete die ZKBS eine Stellungnahme zur Risikobewertung des SARS-assoziierten Coronavirus.<sup>5</sup>

<sup>2</sup> Die Bindungsdomäne des Exotoxins A aus *P. aeruginosa* bzw. der A-Kette des Toxins aus *Ricinus communis* wurde ersetzt durch die variable Region eines Antikörpers, durch ein peptidisches Allergen oder durch ein Lipocalin, das z.B. für den Transport und die Speicherung von Steroiden oder Vitamin A von Bedeutung ist.

<sup>3</sup> Wortlaut in <http://www.rki.de/GENTEC/ZKBS/ZKBS.htm> unter Allgemeine Stellungnahmen, Zellbiologische Themen und publiziert in Bundesgesundheitsblatt Vol 46, Nr. 6, p. 526

<sup>4</sup> Wortlaut in <http://www.rki.de/GENTEC/ZKBS/ZKBS.htm> unter Allgemeine Stellungnahmen, Virologische Themen und publiziert in Bundesgesundheitsblatt Vol 46, Nr. 9, p. 796

<sup>5</sup> publiziert in Bundesgesundheitsblatt Vol 46, Nr. 12, pp. 1093

- (d) Im Berichtsjahr wurde ein Arbeitskreis der ZKBS zur Risikobewertung adenoviraler Vektoren, die ein Onkogen übertragen, eingerichtet. Das Gefährdungspotenzial solcher adenoviraler Vektoren wurde von diesem Arbeitskreis generell nicht höher als das von Organismen der Risikogruppe 2 bewertet, jedoch konnte für die unmittelbar mit den gentechnischen Arbeiten befassten Personen ein höheres Gefährdungspotenzial als für die Umwelt nicht ausgeschlossen werden. Daher empfahl dieser Arbeitskreis als beste Sicherheitsmaßnahme für den Personenschutz, die gentechnischen Arbeiten mit adenoviralen Vektoren, bei denen Aerosole entstehen, in einer Sicherheitswerkbank der Klasse III durchzuführen. Um den beabsichtigten Personenschutz bei diesen Arbeiten zu erreichen, können alternativ auch Sicherheitsmaßnahmen zusätzlich zu den Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 2 angewendet werden, die insbesondere im Tragen einer Atemschutzmaske mit FFP3-Filter bestehen.
- (e) Im November 2003 legte die ZKBS auch die Kriterien fest, nach denen Zellzyklus-regulierende Gene bei Insertion in adenovirale Vektoren dazu führen, dass die gentechnischen Arbeiten, bei denen Aerosole entstehen, in einer Sicherheitswerkbank der Klasse III durchzuführen sind: (i) Gene von Tumoviren, für die gezeigt ist, dass sie für das onkogene Potenzial des Virus verantwortlich sind, (ii) Gene, die maßgeblich an der Entstehung humaner Tumore beteiligt sind, (iii) Gene, für die gezeigt ist, dass sie *in vitro* Säugerzellen transformieren und (iv) Gene, für die gezeigt ist, dass sie im Tierversuch Tumore erzeugen. Andere Gene, die an der Kontrolle des Zellzyklus beteiligt sind und mit Hilfe adenoviraler Vektoren übertragen werden, werden im Einzelfall auch weiterhin von der ZKBS geprüft.<sup>6</sup>
- (f) Mit dem 3. Gesetz zur Änderung des Gentechnikgesetzes soll die Richtlinie 2001/18/EG vom 12. März 2001 in nationales Recht umgesetzt werden. Am Gesetzgebungsverfahren war die ZKBS im Juni 2003 mit einer Stellungnahme zu den Änderungen dieses Entwurfes (GesE) gegenüber dem bisher gültigen GenTG beteiligt (GesE vom 2. Mai 2003). In ihrer Stellungnahme zu dem GesE machte die ZKBS als Fazit u.a. deutlich, dass sie bei der Durchsicht des GesE und der Bewertung der vorgeschlagenen Änderungen und Ergänzungen den Eindruck gewonnen habe, dass mit diesem GesE eine weitere Entwicklung der »grünen« Gentechnik in Deutschland aus sachfremden Gründen erschwert werden würde, die nicht auf Aspekten der Biologischen Sicherheit beruhen. Die politisch und gesellschaftlich erwünschte Koexistenz der verschiedenen landwirtschaftlichen Anbaumethoden und der Nutzung von Sorten aus herkömmlicher und gentechnischer Züchtung werde nicht erreicht werden, da der Anbau transgener Kulturpflanzensorten nachhaltig behindert werden würde. In der Folge werde es nicht zu der in verschiedenen Kommentaren zum GesE gewünschten Befriedung zwischen den beteiligten Akteuren kommen. In eigener Sache stellte die ZKBS fest, dass die Erweiterung der ZKBS um Vertreter aus dem Bereich der Landwirtschaft, des Ökolandbaus und des Naturschutzes die bereits durch die Aufnahme eines Vertreters des Verbraucherschutzes durch das 2. GenTGÄndG 2002 beförderte Tendenz zur Entfachlichung der ursprünglich als Fachgremium konzipierten ZKBS verstärkt. Die ZKBS sieht in dieser Entwicklung eine Abkehr von ihrer auf die fachlich bezogene Sicherheitsbewertung gerichteten Funktion.
- (g) Auf Bitte des BMVEL hat im November 2003 die ZKBS eine Stellungnahme zum Gesetzentwurf zur Durchführung von Verordnungen der EU auf dem Gebiet der Gentechnik und zur Änderung der ‚Neuartige Lebensmittel- und Lebensmittelzutaten-Verordnung‘ (EG-Durchführungsgesetz) abgegeben.

---

<sup>6</sup> Diese Empfehlung der ZKBS wurde den Landesbehörden in einem Schreiben der ZKBS-Geschäftsstelle mitgeteilt.

- (h) In einem ministeriellen Erlaß war darum gebeten worden, für Beratungen über § 7 GenTSV [Grundlagen der Sicherheitseinstufungen gentechnischer Arbeiten] bzw. §§ 3 und 13 GenTSV [Abwasser- und Abfallbehandlung] jeweils einen Arbeitskreis zu bilden.

Der Arbeitskreis zu den §§ 3 und 13 GenTSV hat am 7. April 2003 und am 5. Mai 2003 getagt. Es wurden neue Definitionen für die Begriffe »Inaktivierung«, »Desinfektion«, »Sterilisation«, »Abfall« und »Abwasser« erarbeitet sowie § 13 GenTSV und die Anhänge modifiziert. Der Arbeitskreis kam überein, das BMVEL zu bitten, die erarbeiteten Änderungsvorschläge für die GenTSV zu prüfen und in die Gesetzesnovelle zu übernehmen. Außerdem bittet der Arbeitskreis das BMVEL um Prüfung einer Möglichkeit, dass – für den Fall, wenn Tiere, Pflanzen, Geräte oder Teile davon, die in dichten, bruch sicheren und von außen desinfizierten Behältnissen zur Entsorgung in eine Verbrennungsanlage gebracht werden müssen - die durchgeführte Verbrennung nicht der entsprechenden gentechnischen Arbeit gleichzusetzen ist, wenn die Behältnisse zur Verbrennung nicht geöffnet werden.

Im Arbeitskreis zu dem § 7 GenTSV wurden folgende Themen behandelt und Beschlüsse dazu gefaßt:

(A) Die Aufhebung der Unterscheidung zwischen gentechnischen Arbeiten, die im Produktionsbereich durchgeführt werden, und gentechnischen Arbeiten im Laborbereich: Diese Unterscheidung ist aufzuheben, weil (i) diese Unterscheidung auch in der EU-RL nicht vorgesehen ist und (ii) die Sicherheitsmaßnahmen, die im Anhang III aufgeführt sind, auch ausreichen für gentechnische Arbeiten, bei denen mit großen Volumina gearbeitet wird.

(B) Einstufung von gentechnischen Arbeiten, bei denen gentechnisch veränderte Empfängerzelllinien mit Viren überinfiziert werden bzw. wenn infizierte Empfängerzelllinien gentechnisch verändert werden. Es wurde beschlossen, dass bei bereits infizierten Empfängerzelllinien die gentechnische Arbeit zunächst in die nächst höhere Sicherheitsstufe eingeordnet werden soll und dann, wenn sichergestellt ist, dass es nicht zu einer Rekombination zwischen dem Virus und der gentechnischen Veränderung kommt, – nach Prüfung durch die ZKBS – die gentechnische Arbeit heruntergestuft werden kann und die Einstufung des Virus gemäß der Biostoff-Verordnung erfolgen kann. Für den Fall von gentechnisch veränderten Empfängerzelllinien, die mit Viren überinfiziert worden sind, wurde beschlossen, dass eine Höhereinstufung durch die ZKBS erfolgen kann, wenn eine Rekombination zwischen dem Virus und der gentechnischen Veränderung nicht ausgeschlossen werden kann. Für diese Fallbeispiele wurde eine „modellhafte“ Stellungnahme der ZKBS erarbeitet.

Es wurden Änderungsvorschläge für eine Überarbeitung des § 7 GenTSV durch den Arbeitskreis erarbeitet und dem BMVEL übermittelt.

### **4.3. Beratungen zu Sicherheitsfragen**

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 seien hier dargestellt:

- Der *Vibrio cholerae*-Stamm Ogawa 395NT, der das Mutanten-Choleratoxin CT-K63 bildet, ist der Risikogruppe 2 zuzuordnen. Die gentechnischen Veränderungen haben zwar zur Abschwächung der Virulenz geführt, weil der dominierende Pathogenitätsfaktor, das Choleratoxin, nicht mehr in enzymatisch aktiver Form gebildet wird. Es sind aber weitere Virulenzfaktoren, wie Prophagen-kodierte Faktoren, die TCP-Pathogenitäts-

insel und vermutlich auch drei Gene für Hämolysin, Zytolysin und Neuraminidase noch in dem Stamm Ogawa 395 NT vorhanden (4,5,6 und 7), so dass damit gerechnet werden muss, dass menschliche Erkrankungen nach Infektion mit dem Stamm auftreten können. Insbesondere bei Fermentation ist eine Gefährdung der Experimentatoren nicht auszuschließen. Bei gentechnischen Arbeiten sind daher Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 2 einzuhalten.

- Gentechnische Arbeiten zur Expression von Zytokinen in *E. coli* Stamm BL21 als Empfängerorganismus sind der Sicherheitsstufe 1 zuzuordnen.
- Für gentechnische Arbeiten, bei denen mit Hilfe von replikationsdefekten adenoviralen Vektoren Gene ohne Gefährdungspotenzial auf die Zelllinie 293 übertragen werden, sind die Voraussetzungen zur Anwendung des § 12 Abs. 7 GenTSV nicht gegeben<sup>7</sup>.
- Nervenzellkulturen sind nach Infektion mit den phänotypisch komplementierten gD-Deletionsmutanten des Pseudorabies-Virus sowie seine hierbei entstehenden gD-Deletionsmutanten der Risikogruppe 2 zuzuordnen.
- Auch unter Hinweis auf ihre allgemeine Stellungnahme zu Sicherheitsmaßnahmen beim Umgang mit Retroviren der Risikogruppe 3\*\* stellte die ZKBS fest, dass nur Organismen, nicht aber Geräte oder das Abwasser inaktiviert werden müssen, da Wasser keinen Übertragungsweg von Retroviren der Risikogruppe 3\*\* darstellt.
- Die ZKBS wies darauf hin, dass mit Wischproben für den Nachweis rekombinanter adenoviraler DNA in Laboratorien, wo gentechnische Arbeiten mit adenoviralen Konstrukten oder rekombinanten Viren durchgeführt werden, mit PCR nur das Vorhandensein von adenoviraler DNA belegt werden kann. Sachgerecht wäre aber nur ein geeignetes Nachweisverfahren, um zu klären, ob infektiöse, rekombinante Adenoviren an den Stellen vorhanden sind, wo die Wischproben genommen wurden. Erst dieser qualitative Nachweis würde weitere geeignete Sicherheitsmaßnahmen rechtfertigen.
- Im Zusammenhang mit Sterilisation des aus der Dekontaminationsdusche anfallenden Abwassers einer gentechnischen Anlage mit gentechnischen Arbeiten der Sicherheitsstufe 4 ist § 13 Abs. 5 GenTSV zu berücksichtigen, welcher der thermischen Sterilisation den Vorzug gibt, aber grundsätzlich auch die Möglichkeit der chemischen Abwassersterilisation einräumt; diese muß aber geprüft und genehmigt werden. Die ZKBS hält die sterilisierende Wirkung von Peressigsäure in hoher Konzentration während des Zwangsduschens nach dem Umgang mit derzeit bekannten infektiösen Erregern sowie die der Peressigsäure in der niedrigeren Konzentration des Abwassers bis zur Neutralisation grundsätzlich für gegeben. Die ZKBS schlägt ergänzend vor, der Neutralisationsanlage eine „Kill-Tank“-Anlage beizufügen, die dann wahlweise eine thermische Nachbehandlung der neutralisierten Dekontaminationsflüssigkeit erlauben würde.
- Im Dezember 2003 gab die ZKBS eine Empfehlung ab zu spezifischen sicherheitstechnischen Maßnahmen bei der Errichtung und dem Betrieb einer gentechnischen Anlage für gentechnische Arbeiten der Sicherheitsstufen 3 und 4.

#### **4.4. Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen**

Wie im Vorjahr wurden auch im Jahr 2003 ausschließlich Freisetzen von gentechnisch veränderten Pflanzen zur Genehmigung beantragt. Es wurden vier Freilandversuche mit transgenen Kartoffel-Pflanzen beantragt, zwei mit transgenen Rapspflanzen und je einer

---

<sup>7</sup> § 12 Abs. 7 GenTSV verweist auf das Auftreten von humanpathogenen GVO in einer Konzentration, die ein Risiko für die menschliche Gesellschaft darstellt. Das trifft für den beschriebenen Fall nicht zu.

für transgene Pappeln, Apfelbäume, Sojabohnen-Pflanzen, Weizen, bzw. Mais (Tabelle 5). Mit transgenen Kartoffel-Pflanzen, Mais und Raps waren bereits seit mehreren Jahren viele Freilandversuche sowohl in Deutschland wie auch den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union durchgeführt worden.

**Tabelle 5: Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen in Deutschland im Jahr 2003 (Quelle: Robert Koch-Institut)**

| Antragsteller                                   | Organismus | Wesentliche gentechnische Veränderung | Zeitraum  |
|---|------------|---------------------------------------|-----------|
| TU München                                      | Kartoffel  | Inhaltsstoffe                         | 2003-2005 |
| BAZ, Quedlinburg                                | Apfelbäume | Pilz-/Bakterienresistenz              | 2003-2022 |
| GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit | Sojabohne  | Herbizidtoleranz                      | 2003-2008 |
| Fa. Solavista                                   | Kartoffel  | Kohlenhydratstoffwechsel              | 2003-2012 |
| Fa. Syngenta Seeds                              | Weizen     | Pilzresistenz                         | 2003      |
| Fa. Rapool Ring                                 | Raps       | Inhaltsstoffe; Fettsäuremuster        | 2003-2008 |
| Universität Freiburg                            | Pappeln    | Schwermetallsanierung                 | 2003-2005 |
| IPK, Gatersleben                                | Kartoffel  | Proteinproduktion                     | 2003-2004 |
| BAZ, Quedlinburg                                | Raps       | Fettsäuremuster                       | 2003-2006 |
| Fa. Monsanto                                    | Mais       | Herbizidtoleranz                      | 2004-2008 |
| Fa. Solavista                                   | Kartoffel  | Stoffwechselveränderungen             | 2004-2013 |

Wie in den Vorjahren hat die ZKBS die Unterlagen zu den elf 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 elf Antragsverfahren jeweils eine positive Stellungnahme abgeben, die im Einzelfall – geleitet von dem Vorsorgegedanken – mit der Empfehlung von Auflagen versehen wurden. Diese von der ZKBS vorgesehenen Auflagen wurden in die Nebenbestimmungen der Genehmigungsbescheide durch das Robert Koch-Institut aufgenommen; in mehreren Fällen musste das RKI aber über die von der ZKBS unter fachlichen Gesichtspunkten vorgeschlagenen Sicherheitsmaßnahmen hinausgehen, um das notwendige Einvernehmen mit den am Verfahren beteiligten Behörden zu erreichen und damit die Genehmigung aussprechen zu können.

Von den elf Anträgen auf Freisetzung von GVO unterscheiden sich vier in ihrer Zielsetzung und den gentechnisch zugefügten Eigenschaften deutlich von dem überwiegenden Teil der bisherigen Freisetzungsexperimente:

- In das Genom von *Malus domestica* Borkh. (Sorten Pinova, Pilot, Remo, Elstar, Royal Gala sowie der Apfelinie AU 56-83) wurden DNA-Konstrukte integriert, die entweder (a) das Gen für das antibakterielle Peptid Attacin E aus *Hyalophora cecropia* (Amerikanischer Seidenspinner) und/oder das T4-Lysozym (aus dem Bakteriophagen T4) oder die Depolymerase Amylovora-Lyase (aus dem Bakteriophagen  $\Phi$ -Ea1h) oder (b) das Gen für eine Endochitinase und/oder das Gen für eine Exochitinase N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase aus *Trichoderma harzianum* enthielten. Ziel des Freisetzungsversuches war es, die übertragenen Eigenschaften daraufhin zu testen, ob sie den transgenen Apfelbäumen Resistenz gegen den Befall durch den Erreger des Feuerbrandes, *Erwinia amylovora*, (a) oder die des Apfelschorfs und Apfelmehltaus, *Venturia inaequalis* bzw. *Podosphaera leucotricha*, (b) vermitteln.<sup>8</sup>
- In das Genom von *Solanum tuberosum* (Kartoffel) wurde mit Hilfe der *Agrobacterium*-vermittelten Transformation ein DNA-Konstrukt eingeführt, das die Kodierregion des Spinnenseidenproteins aus *Nephila clavipes* mit einem synthetischen Gen verknüpft, das dem für das menschliche Elastin ähnlich ist. Die Kodierregion des Fusionsproteins ist N-terminal mit der Legumin A LeB4-Signalsequenz aus *Vicia faba* verknüpft, die den Eintritt in das Endoplasmatische Retikulum bewirkt. C-terminal ist das ER-Retentionssignal KDEL des humanen Immunoglobulin heavy chain binding protein (BIP) angefügt. Weiterhin enthält das Konstrukt eine Kodierregion für den c-myc-Tag aus *Homo sapiens* zur immunologischen Detektion des Fusionsproteins. Die Transkription erfolgt unter der Kontrolle des 35S-Promotors und des 35S-Terminators aus dem Cauliflower Mosaic Virus. Ziel des Versuches war die Überprüfung der Eignung der transgenen Kartoffelpflanzen zur Erzeugung des Spinnenseiden-Elastin-Fusionsproteins unter Feldbedingungen.
- In das Genom von *Triticum aestivum* (Weizen) wurde durch Mikroprojektil-vermittelte Transformation ein Gen aus einem phytopathogenen Pilz sowie als Selektionsmarker das Gen für eine Phosphomannose-Isomerase (*pmi*) aus *E. coli* übertragen. Das Expressionsprodukt des Gens aus dem phytopathogenen Pilz bewirkt die Umwandlung verschiedener Mycotoxine in unwirksame Metabolite und baut damit eine Resistenz der transgenen Weizenpflanzen gegen den Befall durch phytopathogene Pilze auf.
- In das Genom von *Solanum tuberosum* (Kartoffel) wurde ein cDNA-Fragment der endogenen Zeaxanthin-Epoxidase in Sense- bzw. Antisense-Orientierung unter der Kontrolle eines Fragmentes des GBSS-Promotors aus *S. tuberosum* und der Terminatorsequenz des Nopalin-Synthase-Gens (*nos*) aus *Agrobacterium tumefaciens* eingebracht. Der Versuch zielte darauf ab, Kartoffelknollen mit verändertem Karotinstoffwechsel für ernährungsphysiologische Untersuchungen zu erzeugen und aus den Kartoffelknollen hergestellte Produkte, die eine verbesserte Karotinaufnahme aus der Nahrung ermöglichen, zu erproben.

#### **4.5. Anträge auf Genehmigung zum Inverkehrbringen**

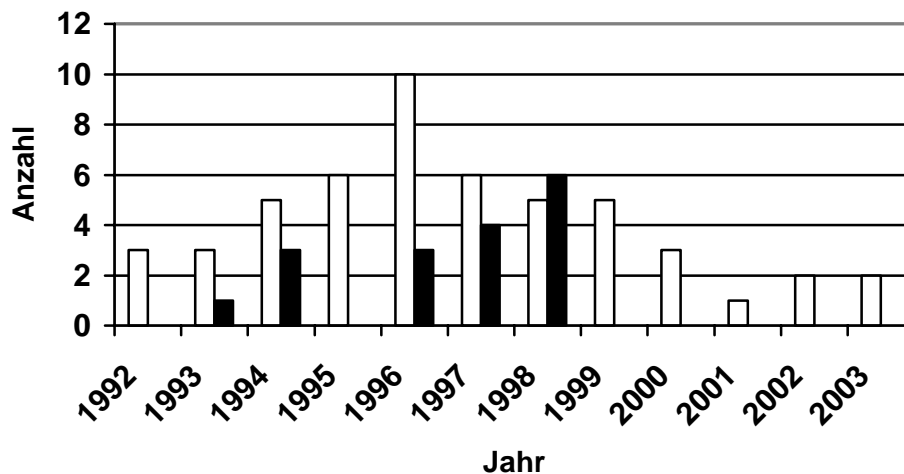
Im Berichtsjahr 2003 wurden in den EU-Mitgliedstaaten zwei Anträge auf Inverkehrbringen von GVO gestellt. Keines der z.T. seit 1996 anhängigen Genehmigungsverfahren wurde im Berichtsjahr 2003 mit einer Entscheidung abgeschlossen<sup>9</sup> [siehe Tabelle 4 in (2)<sup>10</sup>] (Abb. 4).

<sup>8</sup> Das Genehmigungsverfahren zu diesem Antrag ruht. Auf Nachfrage der ZKBS teilte das BMVL mit, dass es die Antragstellerin dazu angewiesen habe, da die Entwicklung alternativer Bekämpfungsmaßnahmen vielversprechender erscheine als die Verwendung gentechnischer Methoden.

<sup>9</sup> Für die Verfahrensabläufe zum Inverkehrbringen von GVO siehe (8).

Im Jahr 2003 hat die ZKBS auf ihren Sitzungen zu vier Anträgen auf Inverkehrbringen von GVO Stellungnahmen abgegeben<sup>11</sup>:

- Antrag der Firma Monsanto auf Inverkehrbringen von insektenresistentem Mais MON 863 und Hybride MON 863 x MON 810 (Nationaler Antrag aus dem Jahr 2002)
- Antrag der Firma Monsanto gemäß Novel Foods-Richtlinie für insektenresistenten Mais MON 863 und Hybride MON 863 x MON 810 (Nationaler Antrag aus dem Jahr 2002)
- Antrag der Firma Pioneer Hi-Bred und Mycogen Seeds auf Inverkehrbringen von insektenresistentem Mais, Linie „1507“ (Antrag auf EU-Ebene aus dem Jahr 2000)
- Antrag der Firma Pioneer Hi-Bred und Mycogen Seeds auf Inverkehrbringen von insektenresistentem Mais, Linie „1507“ (Antrag auf EU-Ebene aus dem Jahr 2001)



**Abb. 4: Anzahl der gestellten Anträge auf Inverkehrbringen von GVOs (weiße Säulen) sowie die der Genehmigungen (schwarze Säulen) pro Jahr im Bereich der EU von 1992 bis 2003. Fünf Anträge wurden wieder zurückgezogen. 34 Verfahren sind derzeit nicht abgeschlossen.**

In ihren Stellungnahmen zu den vier o.g. Anträgen wies die ZKBS darauf hin, dass (i) es sich bei den gentechnisch veränderten Maispflanzen mit Insektenresistenz um Input-Traits mit neuen agronomisch relevanten Eigenschaften handelt und die GVO insofern keine neue ernährungsphysiologisch relevanten Parameter aufweisen, (ii) eine toxikologische Bewertung der neu gebildeten Proteine keine schädlichen Auswirkungen erwarten lässt, (iii) ein Vergleich der Aminosäuresequenzen der neu gebildeten Proteine mit denen bekannter allergener Proteine keine biologisch relevanten Ähnlichkeiten erkennen lässt und (iv) – mit Ausnahme der neu gebildeten Proteine – die durchgeführten (Inhaltsstoff-)Analysen eine Risikobewertung unter Berücksichtigung des Prinzips der substantiellen Äquivalenz der gentechnisch veränderten Maiskörner zulassen. Obwohl in neuerer Zeit geringes allergenes Potential in klassisch gezüchtetem Mais gefunden wurde, stellte die ZKBS fest, dass es keine wissenschaftlichen Hinweise dafür gibt, dass sich die vier Maistransformanten in dieser Hinsicht von konventionell gezüchteten Maissorten unterscheiden. Überdies stellt die ZKBS fest, dass kein neues allergenes Potenzial durch die gentechnische Veränderung geschaffen

<sup>10</sup> In der Tabelle 4 in (2) entfallen die Anträge auf Inverkehrbringen unter den lfd. Nr. 27 (Antrag wurde zurückgezogen) und 31 (Antrag auf Inverkehrbringen wurde irrtümlich zweimal aufgelistet).

<sup>11</sup> Weitere Stellungnahmen der ZKBS zu Anträgen auf Inverkehrbringen erfolgten über das Umlaufverfahren.

worden ist. Die ZKBS kam in ihren Bewertungen zu dem Ergebnis, dass nach dem heutigen Erkenntnisstand keine schädlichen Auswirkungen auf „Leben und Gesundheit von Menschen, Tiere, Pflanzen sowie die sonstige Umwelt in ihrem Wirkungsgefüge und Sachgüter“ (§ 1 GenTG) beim Inverkehrbringen der vier insektenresistenten Mais-Transformanten zu erwarten sind.

#### **4.6. Erörterung von und Stellungnahmen zu Forschungsvorhaben, Gutachten, Publikationen etc.**

Im Berichtsjahr hat die ZKBS eine Reihe von Gutachten, Publikationen etc. zur Kenntnis genommen, die Bezug zur Bewertung der Biologischen Sicherheit von gentechnisch veränderten Organismen haben bzw. relevant sind für gentechnische Methoden in der medizinischen Anwendung. Die ZKBS hat die jeweiligen Unterlagen geprüft sowie auf ihren Sitzungen erörtert und bewertet. Es wurde im einzelnen festgestellt, ob Entscheidungen der ZKBS von den neuen Befunden beeinflusst werden könnten. Mit Bezug auf die Tätigkeit der ZKBS werden im Folgenden beispielhaft die Bewertungen zu a) dem Bericht über unerwartete schädliche Nebenwirkungen bei gentherapeutischer Anwendung retroviraler Vektoren, b) dem experimentellen Nachweis über die Integration bakterieller DNA in ein eukaryotisches Genom (9), c) dem Verfahren der Chimäroplastie (10), d) der Koexistenz beim Anbau von gentechnisch veränderten und von konventionell gezüchteten Kulturpflanzen (11) und e) dem Bericht über die Ergebnisse der „Farm Scale Evaluation“ (12) vorgestellt.

##### **(a) Bericht über unerwartete schädliche Nebenwirkungen bei gentherapeutischer Anwendung rekombinanter retroviraler Viren**

In Frankreich waren im Rahmen einer Gentherapie-Studie zur Behandlung der erblichen Immunschwächekrankheit SCID-X1 (»Severe Combined Immunodeficiency Disease«) zwei Leukämie-ähnliche Erkrankungen eingetreten. Von den Kindern, die nach der Gentherapie-Behandlung ohne weiteren Einsatz von Medikamenten wieder zu Hause leben konnten (d.h. erste Heilung einer genetischen Krankheit durch Gentherapie), erkrankten zwei Kinder nacheinander an Leukämie. In beiden Fällen konnte eine Integration des rekombinanten Retrovirus in das *lmo2*-Gen (im ersten Intron bzw. vor dem Promotor des *lmo2*-Gens) nachgewiesen werden. Ferner liegen die Informationen darüber vor, dass (i) das *lmo2*-Gen konstitutiv hochreguliert ist, (ii) das Transgen ( $\gamma$ -C-Kette) konstitutiv exprimiert wird und (iii) bei den Kindern chromosomale Translokationen gefunden wurden. Die bisherigen Erfahrungen aus dem klinischen Verlauf der beiden Erkrankungsfälle zeigen offensichtlich, dass die mögliche Ausprägung von Krankheitssymptomen erst nach etwa 30 Monaten erfolgen kann und dass dafür das Lebensalter der Kinder mitentscheidend zu sein scheint. In der Konsequenz zu diesen Erkrankungen wurde weltweit die weitere Anwendung derjenigen Gentherapie gestoppt, bei der retrovirale Transduktion von CD34-positiven Stammzellen verwendet wird. Die ZKBS begrüßte die Entscheidung, dass Gentherapien zur Behandlung von SCID-X1 nur in Fällen weitergeführt werden dürfen, in denen es keine alternativen Behandlungsweisen gibt und die Patienten über die mit der Gentherapie verbundenen Chancen und Risiken unterrichtet worden sind.



b) Experimentellen Nachweis über die Integration bakterieller DNA in ein eukaryotisches Genom (9)

Die Publikation von Kondo et al (2002) wurde unter dem Gesichtspunkt bewertet, ob sie Belege für einen »Horizontalen Gentransfer« zwischen Organismen aus verschiedenen Reichen des Lebens liefern kann. Die ZKBS stellte fest, dass (i) Kondo et al mit ihren Untersuchungen zwar zweifelsfrei belegen können, Genomabschnitte von dem intrazellulär in *Callosobruchus chinensis* lebenden Prokaryoten *Wolbachia* integriert in das X-Chromosom des Käfers *Callosobruchus chinensis* gefunden zu haben, (ii) damit zwar ein Gentransfer von einem Bakterium in das Genom eines Eukaryoten stattgefunden hat, (iii) sich aber aus den Versuchsergebnissen nicht ableiten läßt, zu welchem Zeitpunkt sich dieser Gentransfer ereignet hat. Unabhängig davon, dass die Untersuchungen von Kondo et al grundsätzlich von wissenschaftlicher Bedeutung sind, bieten sie jedoch für die ZKBS keinen Anlass, ihre bisherige Einschätzung der Eintrittswahrscheinlichkeit eines »Horizontalen Gentransfers« zu modifizieren (siehe z.B. Allgemeine Stellungnahme der ZKBS »Biologische Sicherheit von Antibiotika-Resistenzgenen im Genom gentechnisch veränderter Pflanzen« vom Juli 1999). Außerdem wies die ZKBS darauf hin, dass die endozelluläre Lebensweise von *Wolbachia* in *Callosobruchus chinensis* den »Horizontalen Gentransfers« in einem evolutionären Zeitraum begünstigt haben kann. Dieser besondere Fall ist jedoch in keiner Weise gleichzusetzen mit den Verhältnissen, unter denen freilebende Bakterien z.B. im Verdauungstrakt von Säugetieren oder in Silagen mit genetischem Material der Pflanzen in Kontakt kommen.

c) Verfahren der Chimäroplastie (10)

Bei der Chimäroplastie werden chimäre Oligonukleotide konstruiert, die aus DNA- und RNA-Sequenzen zusammengesetzt sind und eine maximale Gesamtlänge von etwa 60 Nukleotiden nicht überschreiten. Das Zentrum der chimären Oligonukleotide wird von einer DNA-Sequenz von 5 bis 6 Nukleotiden gebildet, die – bis auf 1 Nukleotid – komplementär zu einem Sequenzabschnitt des pflanzlichen „Ziel“-Gens ist. Diese chimären Oligonukleotide werden mittels der „Particle-Gun“-Methode in Pflanzenzellen eingebracht, sollen sich dort – der Theorie folgend – an das entsprechende „Ziel“-Gen anlagern und zu einem gezielten Nukleotidaustausch in der Sequenz des „Ziel“-Gens führen.

Ausgehend von der Publikation von Kochevenko und Willmitzer (2003) befand die ZKBS, dass es bei dem derzeitigen geringen Kenntnisstand über die tatsächlich ablaufenden Wechselbeziehungen zwischen dem in die Pflanze eingebrachten RNA-DNA-Konstrukt und dem relevanten DNA-Bereich des pflanzlichen Genoms noch nicht möglich ist, darüber zu entscheiden, ob es sich bei dem Verfahren der Chimäroplastie tatsächlich um eine gentechnische Arbeit im Sinne des GenTG handelt.

d) Koexistenz beim Anbau von gentechnisch veränderten und von konventionell gezüchteten Kulturpflanzen (11)

Reboud hatte den Einfluß des Abstands (0 bis 12 m) einer Anbaufläche mit transgenen Rapspflanzen von einer benachbarten Anbaufläche mit konventionell gezüchteten Rapspflanzen auf die Auskreuzungsrate des transgenen Raps in dem konventionellen Raps untersucht. Als Ergebnis stellte er unter anderem fest, dass (i) nicht bepflanzte Abstandszonen von 1 bis 4 m Breite zwischen den beiden Anbauflächen dieselbe Auskreuzungsrate erbrachten und (ii) es im Sinne der landwirtschaftlichen Praxis sinnvoller ist, keinen Abstand zwischen beiden Anbauflächen zu wählen. Kurz nach der Blüte sollte jedoch ein Randstreifen

von 7 m Breite auf der Anbaufläche mit konventionell gezüchteten Rapspflanzen abgemäht und untergepflügt werden. Wie Reboud nachgewiesen hatte, waren im Abstand von mehr als 7 m vom Rand innerhalb der Anbaufläche mit konventionell gezüchteten Rapspflanzen kaum noch Auskreuzungsereignisse nachweisbar.

Unter dem o.g. Aspekt der Koexistenz hielt die ZKBS die Publikation von Reboud (2000) für bemerkenswert, bemängelte aber auch, dass sie ohne die Angabe wichtiger Versuchsparmeter wie hauptsächliche Windrichtung, Lage der Versuchsfelder zueinander etc. nur von beschränkter Aussagekraft sei. Die Untersuchung fand obendrein nur an einem Standort und während zweier Vegetationsperioden statt.

#### e) Bericht über die Ergebnisse der „Farm Scale Evaluation“ (12)

In der „Farm Scale Evaluation“ wurden in Großbritannien in einem umfangreichen dreijährigen Untersuchungsprogramm die Auswirkungen des Anbaus konventionell gezüchteter Kulturpflanzen bei üblichem Herbizideinsatz mit den Auswirkungen des Anbaus transgener Herbizid-toleranter Kulturpflanzen mit den speziell für sie passenden Herbiziden auf die Umwelt und die Biodiversität verglichen. Dazu wurden an über 180 Standorten auf Feldern jeweils zur Hälfte konventionell gezüchtete und transgene Sommerraps- (67 Standorte), Zuckerrüben- (66 Standorte) bzw. Maispflanzen (68 Standorte) angebaut. Bei konventionellem Anbau war die Diversität auf der Anbaufläche bei Raps und Zuckerrüben höher, bei Mais dagegen niedriger als beim Anbau gentechnischer Pflanzen. Die ZKBS stellte fest, dass das dreijährige Untersuchungsprogramm statistisch gut abgesicherte Aussagen darüber liefert, wie effektiv die jeweils eingesetzten Herbizide wirken. Die beschriebenen Effekte können nicht ursächlich mit dem Anbau herbizidtoleranter transgener Pflanzen in Zusammenhang gebracht werden, da jene in starkem Maße von der Kulturart und dem Zeitpunkt der Herbizidanwendung abhängen.

## 5. Literaturverzeichnis

1. ZKBS (1999) Bundesgesundheitsblatt 42:256-269
2. Brandt P (2000) Bundesgesundheitsblatt 43:87-93
3. ZKBS (2001) Bundesgesundheitsblatt 44:929-941
4. Prager R et al (1994) Med Microbiol Lett 3:219
5. Prager R et al (1995) Zbl Bakt 283:14
6. Karaolis L et al (2001) Infect Immun 69:1947
7. Dziejman N et al (2001) Proc Natl Acad Sci USA 99:1556
8. ZKBS (2000) Bundesgesundheitsblatt 43:138-151
9. Kondo P et al (2002) Proc Natl Acad Sci USA 99:14280-14285
10. Kochevenko O, Willmitzer L (2003) Plant Physiol 132:174-184
11. Reboud X (2003) Theor Appl Genet 106:1048-1058
12. Farm Scale Evaluation (2003) Phil Trans R Soc Lond (B) 358:1775-1913