



Schweizerische Akademie der Naturwissenschaften SANW
Académie suisse des sciences naturelles ASSN
Accademia svizzera di scienze naturali ASSN
Academia svizra da ciencias naturalas ASSN
Swiss Academy of Sciences SAS

Forschung mit Krankheitserregern – Bewilligungsverfahren

1

2

3

4

5

6

7

8

HIV- Genom

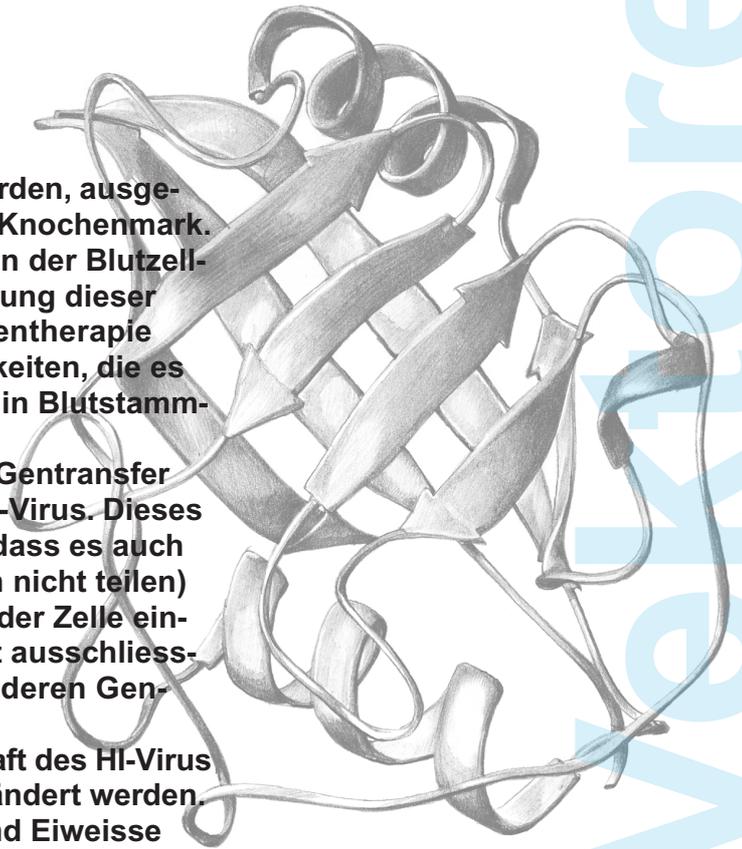


Gentherapie an Blutzellen

Alle Blutzellen müssen laufend erneuert werden, ausgehend von einigen wenigen Stammzellen im Knochenmark. Dies bedeutet, dass jede Krankheit, die einen der Blutzelltypen befällt, im Prinzip durch eine Behandlung dieser Stammzellen behebbar sein kann. In der Gentherapie forscht man deshalb intensiv nach Möglichkeiten, die es erlauben, "heilende" (therapeutische) Gene in Blutstammzellen einzuschleusen.

Vielversprechendstes Werkzeug für diesen Gentransfer ist paradoxerweise das AIDS auslösende HI-Virus. Dieses hat nämlich die sehr wichtige Eigenschaft, dass es auch Zellen im Ruhezustand (d. h. Zellen, die sich nicht teilen) befallen und seine Erbsubstanz in die DNA der Zelle einbauen kann. Blutstammzellen sind aber fast ausschliesslich ruhende Zellen, d. h. sie können mit anderen Gentransfer-Vektoren kaum erreicht werden.

Bevor nun aber diese gewünschte Eigenschaft des HI-Virus genutzt werden kann, müssen die Viren verändert werden. Wichtig ist herauszufinden, welche Gene und Eiweisse des Virus für den Übertragungsprozess nötig sind und welche krankmachende Eigenschaften haben. Die Forschergruppe um Prof. Didier Trono an der medizinischen Fakultät in Genf arbeitet intensiv an der Verbesserung des Verfahrens, mit dem intakte Gene mit Hilfe von HI-Viren in menschliche (Blut)-Stammzellen eingeführt werden können.



Restriktio

DNA

Konkreter gentechnischer Eingriff

AIDS auslösende Viren als medizinische Werkzeuge

Um neue Gene in die Erbsubstanz von menschlichen Zellen einzuschleusen, verwendet das Forschungsteam an der Universität Genf ein molekularbiologisches System, das auf zwei Komponenten beruht. Die erste Komponente ist ein Stück Erbgut, das neben dem zu übertragenden Gen nur noch wenige Teile des HIV-Genoms enthält. Die zweite Komponente sind sogenannte Verpackungszellen, welche das zu übertragende Gen in Virushüllen verpacken. Die in diesem System produzierten Viren können sich weder vermehren, noch haben sie eine krankmachende Wirkung. Mit Hilfe dieser Viren, im Fachjargon auch Vektoren (Genüberträger) genannt, können Zellen infiziert werden, in deren Erbsubstanz sich dann das übertragene Gen stabil einbaut. Von diesem Zeitpunkt an verhält sich das übertragene wie ein zelleigenes Gen: Es wird in das gewünschte Eiweiss übersetzt und dieses kann seine Funktion ausüben, z. B. indem es eine kranke Zelle gesund macht.

Ausgewählter Aspekt der Molekularbiologie

Gentechnologie: Kombination von Erbinformationen unterschiedlicher Lebewesen

Den meisten gentechnologischen Eingriffen liegt eine Neukombination von Erbmaterial (DNA) aus unterschiedlichen Organismen zugrunde. Dazu werden Werkzeuge gebraucht, die das Auseinanderschneiden und Zusammenkleben von DNA-Abschnitten ermöglichen. Die wichtigsten molekularen "Scheren" werden Restriktionsenzyme genannt. Sie können DNA sehr spezifisch an bestimmten Stellen entzweischneiden. In Bakterien dienen die Restriktionsenzyme der Zerstörung zellfremder Erbinformation. Die Rolle des "Klebers" übernehmen die sogenannten DNA-Ligasen. Diese kommen in allen Zellen vor und spielen eine wichtige Rolle bei der Verdopplung der DNA und bei der Reparatur von schadhafte DNA-Abschnitten. Nach einem Sonnenbrand zum Beispiel sind diese Enzyme in den Hautzellen besonders aktiv.

Hintergrundthema

Arbeiten mit HI-Viren: Mittleres Risiko

Für den sicheren Umgang mit gentechnisch veränderten und pathogenen Organismen (GVO) ist in einem ersten Schritt das Risiko, das von einem Organismus ausgeht, zu bewerten. Hiefür gibt es wissenschaftlich begründbare und experimentell abgesützte Kriterien, welche die Einstufung dieser Organismen in verschiedene Gruppen von harmlos (Gruppe 1) bis zu hohem Risiko (Gruppe 4) erlaubt. Als Hilfsmittel dient die vom Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft BUWAL im Einvernehmen mit den Bundesämtern für Gesundheit und Veterinärwesen, BAG, BVET, Seco und der SUVA herausgegebene Organismenliste. Kriterien für die Zuteilung in eine der vier Gruppen sind zum Beispiel die Art der Übertragung, die Infektionsdosis und die Verfügbarkeit von wirksamen Impfstoffen gegen die krankmachenden Erreger. In einem weiteren Schritt wird die Tätigkeit klassiert. Die Einstufung der Tätigkeit in eine Klasse entspricht in der Regel der Organismengruppe, kann aber auf Grund verschiedener Kriterien, wie Umfang der Tätigkeit und Verbreitungswahrscheinlichkeit, von der Gruppeneinstufung abweichen. Entsprechend der Tätigkeitsklasse werden die im Labor zu treffenden Sicherheitsmassnahmen festgelegt. Das HI-Virus wird der Gruppe 3 (mässiges Risiko) zugeordnet. Deshalb werden Forschungsexperimente mit dem unveränderten HI-Virus in die Tätigkeitsklasse 3 eingestuft. Dies bedeutet, dass mit HIV nur unter strengen Sicherheitsmassnahmen in einem Laboratorium der Sicherheitsstufe 3 gearbeitet werden darf. Das Team an der Universität Genf arbeitet daran, HIV gentechnisch so zu modifizieren, dass das Virus sein Gefährdungspotenzial verliert und somit für Mensch und Umwelt kein Risiko mehr darstellt. Erst dann kommen die HI-Viren als Vektoren für die Gentherapie in Frage.



Gesetzliche Grundlagen

Rechtliche Grundlagen für das Arbeiten mit Organismen der Gruppe 3

Im Zentrum dieses Faltblattes steht nicht die somatische Gentherapie, sondern das Arbeiten mit Organismen einer höheren Risikogruppe in einem geschlossenen System. Die wichtigsten Gesetze und die darauf basierenden Verordnungen für solche Arbeiten sind:

- das Umweltschutzgesetz (USG, SR 814.01),
- das Gewässerschutzgesetz (GSchG, SR 814.20),
- das Epidemiegesezt (EpG, SR 818.101),
- die Störfallverordnung (StfV, SR 814.012),
- die Einschliessungsverordnung (ESV, SR 814.912) und
- die Verordnung über den Schutz der Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer vor Gefährdung durch Mikroorganismen (SAMV, SR 832.321; → Faltblatt Nr. 4)

Die allgemeine Bewilligungspflicht für Tätigkeiten mit HI-Viren, die der Klasse 3 zugeteilt sind, basiert auf Art. 29 Bst. f Abs. 2 USG und Art. 29c Abs. 1 EpG. Konkrete Angaben, welche Arbeiten nun melde- oder bewilligungspflichtig sind, können der ESV und der SAMV entnommen werden:

Melde- und Bewilligungspflicht Art. 9 Abs. 2 ESV

2 Wer mit gentechnisch veränderten Organismen umgeht, muss:

- a. jede erstmalige Tätigkeit der Klasse 1 melden;
- b. jede Tätigkeit der Klasse 2 melden;
- c. jede Tätigkeit der Klasse 3 oder 4 bewilligen lassen.

Bewilligungsbehörde ist je nach Ausrichtung der Forschungsarbeiten entweder das BAG oder das BUWAL:

Zuständige Behörde Art. 16 ESV
Für die im Zusammenhang mit melde- oder bewilligungspflichtigen Tätigkeiten erforderlichen Entscheide zuständig sind:

- a. das BAG im Einvernehmen mit dem BUWAL, wenn bei der Tätigkeit das Risiko für den Menschen im Vordergrund steht;
- b. das BUWAL im Einvernehmen mit dem BAG und dem BLW für Tätigkeiten mit pflanzenpathogenen Organismen;
- c. das BUWAL im Einvernehmen mit dem BAG bei allen übrigen Tätigkeiten.

Bewilligungsverfahren Art. 18 ESV
1 Die zuständigen Bundesämter prüfen, ob die Risikobewertung richtig durchgeführt und insbesondere, ob die vorgesehene Tätigkeit der richtigen Klasse zugeordnet worden ist. Sie berücksichtigen dabei die eingegangenen Stellungnahmen, insbesondere diejenigen der EFBS, des BVET, des BLW und der vom Standortkanton bezeichneten Fachstelle.
2 Das zuständige Bundesamt erteilt die Bewilligung in der Regel innerhalb von 90 Tagen (...). Die Bewilligung ist 5 Jahre gültig.

Parallel zum Inkrafttreten der Einschliessungsverordnung wurde auch die Störfallverordnung, die den Menschen und seine Umwelt vor schweren Unfällen schützen soll, geändert und der Geltungsbereich präzisiert (Art. 1 Abs. 1 StfV).

Geltungsbereich Art. 1 Abs. 2 StfV
2 Sie gilt für:

- a. (...);
- b. Betriebe, in denen mit gentechnisch veränderten oder pathogenen Mikroorganismen eine Tätigkeit durchgeführt wird, die nach der Einschliessungsverordnung (...) der Klasse 3 oder 4 zuzuordnen ist;

Im Rahmen der StfV muss der Betrieb in einem Kurzbericht u. a. eine Abschätzung des auf Grund seines Standortes möglichen Schadensausmasses beim Eintreten eines Unfalls vornehmen. Als Grundlage für diese Abschätzung dient die Risikobewertung nach Einschliessungsverordnung. Der Kurzbericht wird von den kantonalen Vollzugsbehörden überprüft und beurteilt. Auf Grund der StfV können von einem Betrieb örtlich angepasste Sicherheitsmassnahmen verlangt werden. Die Kontrolle, ob die Betriebe (Forschungslaboratorien, Diagnostiklabors und Produktionsstätten) die vorgeschriebenen Sicherheitsmassnahmen gemäss ESV und StfV einhalten, obliegt den kantonalen Vollzugsbehörden. Jeder Kanton hat eine kantonale Fachstelle bezeichnet. Diese ist in den meisten Fällen beim kantonalen Laboratorium oder beim Amt für Umweltschutz angesiedelt.

Ablauf des Bewilligungsverfahrens

Bewilligungsablauf für das HIV-Projekt der Klasse 3

Für den Umgang mit nicht oder nur schwach krankheitserregenden Mikroorganismen und mit transgenen Pflanzen und Tieren (Risikogruppen 1 und 2) in Laboratorien besteht eine Meldepflicht. Für den Umgang mit krankheitserregenden Mikroorganismen (Risikogruppen 3 und 4) in Laboratorien hat der Gesetzgeber eine Bewilligungspflicht eingeführt. Dieses Vorgehen besteht seit dem Inkrafttreten der Einschliessungsverordnung (ESV) im November 1999. Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben hat im Herbst 2000 der zuständige Projektleiter der mikrobiologischen Abteilung der Universität Genf ein Forschungsprojekt der Tätigkeitsklasse 3 für die Arbeiten mit HI-Viren bei der "Kontaktstelle Biotechnologie" unter der Nummer 593/3 eingereicht. Die "Kontaktstelle

Biotechnologie" hat anschliessend das Gesuch auf seine formelle Vollständigkeit überprüft und das komplette Dossier an das BAG, die SUVA und zur Stellungnahme an die betroffenen Bundesämter, an die Eidgenössische Fachstelle für Biologische Sicherheit EFBS und an die kantonale Fachstelle verschickt. Das Gesuch wurde zudem im Bundesblatt publiziert. Die Bewilligung wurde nach der positiven Bewertung durch das BAG erteilt (im Einvernehmen mit dem BUWAL). Für den Vollzug der SAMV schickte die "Kontaktstelle Biotechnologie" das Gesuch auch an die SUVA. Bei Bemerkungen und Vorbehalten nimmt die SUVA direkt den Kontakt mit dem Betrieb und/oder der Bewilligungsbehörde auf (→ Faltblatt Nr. 4).

Portrait

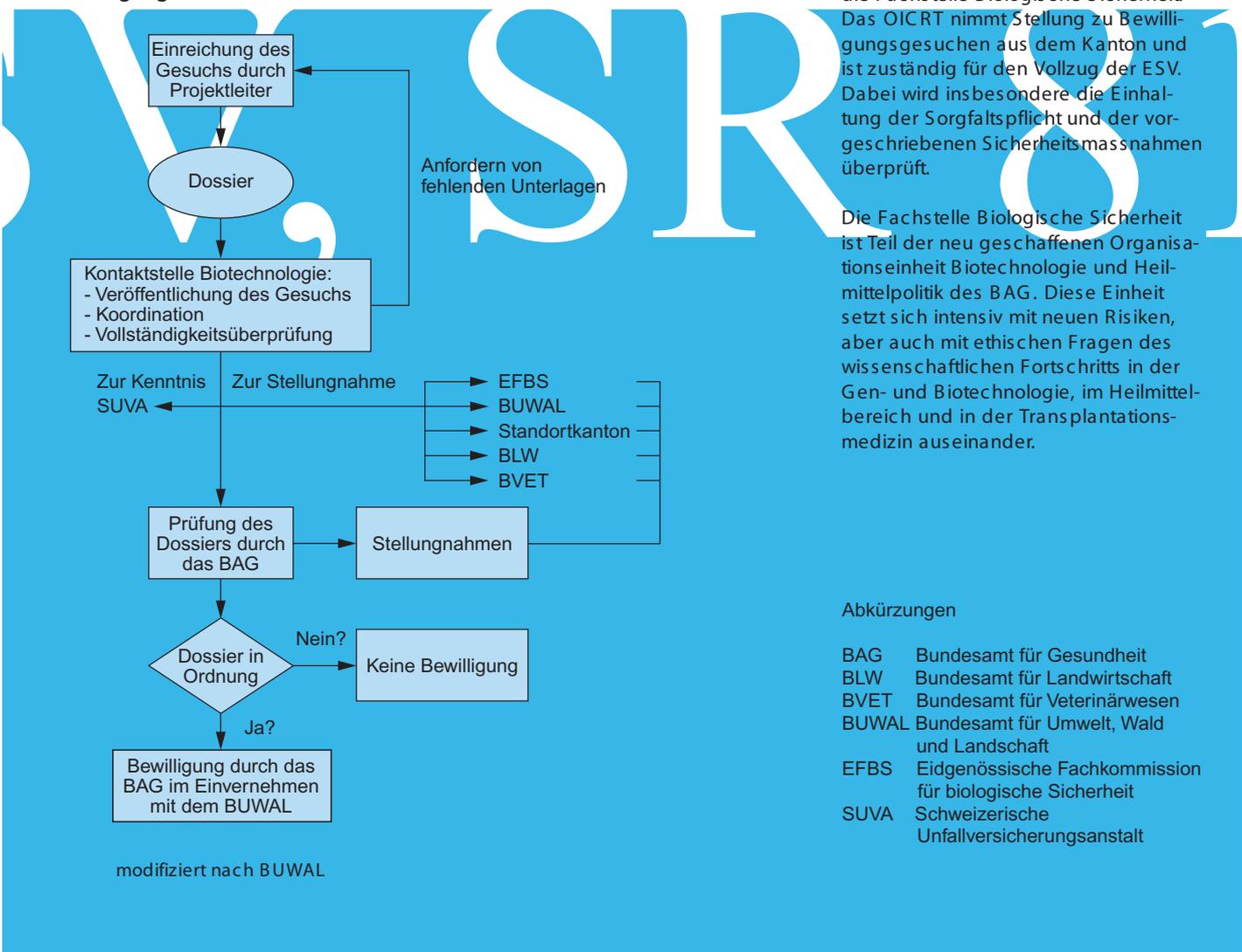
Fachstelle Biologische Sicherheit des BAG

Die Fachstelle Biologische Sicherheit des BAG vollzieht im Einvernehmen mit der zuständigen Stelle des BUWAL die Einschliessungsverordnung. Sie nimmt in dieser Funktion Meldungen von Tätigkeiten mit humanpathogenen und gentechnisch veränderten Organismen (GVO) im geschlossenen System entgegen und bewilligt Tätigkeiten der Klassen 3 und 4, die einen erhöhten Sicherheitsstandard erfordern. Die Fachstelle berücksichtigt bei der Prüfung der Gesuche die Stellungnahmen anderer Bundesämter (BVET und BLW), der Eidgenössischen Fachkommission für biologische Sicherheit (EFBS) und der zuständigen Stelle des Standortkantons. Zu Meldungen und Bewilligungsgesuchen, bei denen ein Risiko für die Umwelt im Vordergrund steht, nimmt sie Stellung zuhanden des federführenden BUWAL.

Im Standortkanton Genf ist das Office cantonal de l'inspection et des relations du travail OICRT Ansprechpartner für die Fachstelle Biologische Sicherheit. Das OICRT nimmt Stellung zu Bewilligungsgesuchen aus dem Kanton und ist zuständig für den Vollzug der ESV. Dabei wird insbesondere die Einhaltung der Sorgfaltspflicht und der vorgeschriebenen Sicherheitsmassnahmen überprüft.

Die Fachstelle Biologische Sicherheit ist Teil der neu geschaffenen Organisationseinheit Biotechnologie und Heilmittelpolitik des BAG. Diese Einheit setzt sich intensiv mit neuen Risiken, aber auch mit ethischen Fragen des wissenschaftlichen Fortschritts in der Gen- und Biotechnologie, im Heilmittelbereich und in der Transplantationsmedizin auseinander.

Schema zum Ablauf des Bewilligungsverfahrens



modifiziert nach BUWAL

Abkürzungen

- BAG Bundesamt für Gesundheit
- BLW Bundesamt für Landwirtschaft
- BVET Bundesamt für Veterinärwesen
- BUWAL Bundesamt für Umwelt, Wald und Landschaft
- EFBS Eidgenössische Fachkommission für biologische Sicherheit
- SUVA Schweizerische Unfallversicherungsanstalt

Glossar

Geschlossenes System

Einrichtung, die durch physikalische Schranken oder durch eine Kombination physikalischer mit chemischen oder biologischen Schranken den Kontakt der Organismen mit Mensch oder Umwelt begrenzt oder verhindert (gemäss Art. 3 Bst. d ESV).

Impressum

Herausgeber:

Forum Genforschung
der Schweizerischen Akademie
der Naturwissenschaften SANW

Text:

Küng – Biotech + Umwelt

Auflage:

2000 Ex.

Gestaltung:

www.gilgen-design.ch

4.912

StEV



SANW /
ASSN
Bärenplatz 2
3011 Bern

Tel. 031 310 40 20
Fax 031 310 40 29
sanw@sanw.unibe.ch
www.sanw.ch