



## Ansicht der EFBS

# Risikorelevante Kriterien zur Beurteilung von Tätigkeiten im Bereich synthetischer Biologie und deren Regulierung

Oktober 2018

### 1 Ausgangslage

Die synthetische Biologie umfasst viele verschiedene Fachbereiche und Tätigkeitsfelder und verfolgt das Ziel, neuartige biologische Systeme zu generieren. Im Unterschied zur traditionellen Gentechnik, bei welcher einzelne Gene modifiziert oder von einem Organismus zu einem anderen Organismus übertragen werden, wird die Konstruktion kompletter künstlicher Systeme wie z.B. neue Stoffwechselwege beabsichtigt.

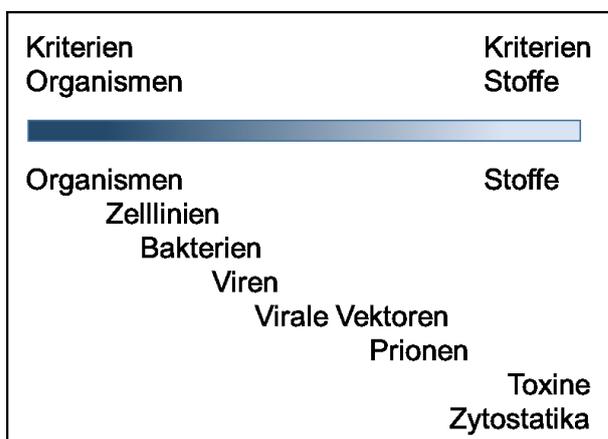


Abbildung 1: Fließender Übergang zwischen Organismen und Stoffen

Eine der Herausforderungen für Tätigkeiten im Bereich synthetischer Biologie ist die Regulierung: für jede Tätigkeit in der Schweiz muss eigentlich entschieden werden, ob es sich um einen (lebenden) Organismus handelt, der durch das Organismenrecht erfasst wird (Gentechnikgesetz, Einschliessungsverordnung etc.), oder um einen (toten) Stoff, der durch das Stoffrecht (Chemikaliengesetzgebung) geregelt ist.

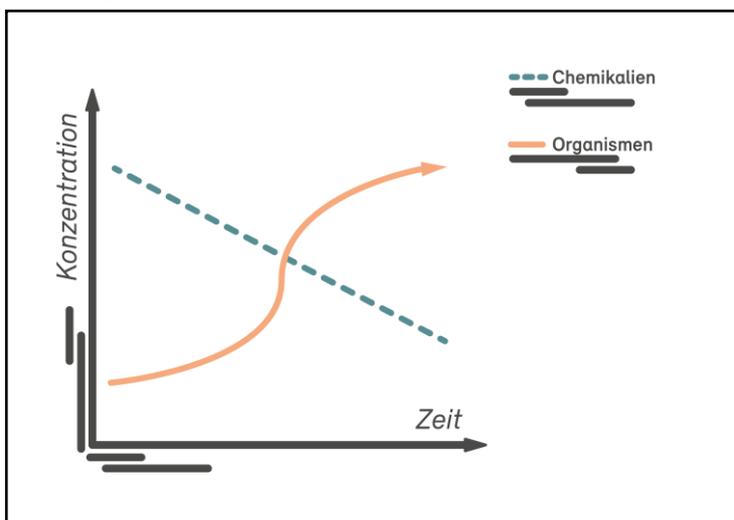
Oftmals ist die Grenze zwischen Organismus und Stoff fließend, deshalb befindet man sich mit gewissen Anwendungen der synthetischen Biologie in einer Grauzone (Abbildung 1), in der anhand verschiedener Kriterien und Eigenschaften entschieden werden muss, in welchen Geltungsbereich eine Tätigkeit fällt. Erschwerend kommt hinzu, dass es Organismen gibt, die nach Stoffrecht geregelt werden können (Bsp. Mikroorganismen als Biozidprodukte nach Biozidprodukteverordnung), und umgekehrt könnten auch Stoffe allenfalls unter das Organismenrecht fallen.

Aus Sicht der EFBS sollte deshalb eine fallspezifische Risikobeurteilung im Vordergrund stehen, die auf dem effektiven Schadenspotential basiert, und nicht eine kategorische Einteilung anhand der Kriterien Organismen oder Stoffe.

## 2 Eigenschaften von Organismen und Stoffen

Ein wesentlicher Unterschied zwischen Stoffen und lebenden Organismen besteht in der zeitlichen Entwicklung des Gefahrenpotentials. Dieses nimmt bei Stoffen, selbst bei persistierenden Substanzen, mit der Zeit ab, wogegen das Gefahrenpotential bei Organismen durch Vermehrung konstant bleiben oder sogar zunehmen kann (vereinfachte Darstellung in Abbildung 2).

Wichtige Kriterien, die einen (lebenden) Organismus ausmachen, sind eine spontane Vermehrung bzw. das Potential zur Vermehrung, das Grössenwachstum, ein selbständiger



Stoffwechsel und Energieumsatz, die Interaktion mit der Umwelt, die Fähigkeit zur Konformationsänderung etc. – die Liste ist nicht abschliessend zu verstehen. Dennoch reicht jede einzelne dieser Eigenschaften nicht aus, um ein „Etwas“ zu einem Organismus zu machen. Auch Stoffe können verschiedene der erwähnten Eigenschaften aufweisen, beispielsweise die Interaktion mit der Umwelt, die Fähigkeit zur Konformationsänderung oder einen Energieumsatz.

Abbildung 2: Vermehrungsfähigkeit von Organismen und Persistenz von Stoffen

## 3 Risikobeurteilung

Die Schutzziele sind Mensch, Tier und Umwelt.

Für die Risikobeurteilung sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

### 3.1 Risikorelevante Kriterien für in der Schweiz geregelte Organismen (gentechnisch verändert oder pathogen)

- Schädigende Eigenschaften:
  - Pathogenität
  - Invasivität
  - Potential für Gentransfer:
    - Auskreuzung
    - Horizontaler Gentransfer
    - [Vertikal an Nachkommen (ist keine schädigende Eigenschaft im eigentlichen Sinne)]
- Art und Umfang eines Austritts
- Schädigende Mengen / Konzentrationen
- Wird etwas Neues aus etwas schon Bekanntem oder etwas Neues noch Unbekanntes hergestellt?

Ebenfalls sollten folgende Eigenschaften und deren mögliche Auswirkungen in Betracht gezogen werden:

- Vermehrung und Verbreitung (inkl. effektivem Gentransfer):
  - Wirte
  - Vektoren
  - Nichtzielorganismen

- Klimatische Bedingungen
- Persistenz in der Umwelt

### 3.2 Risikorelevante Kriterien von Stoffen

- Schädigende Eigenschaften:
  - Toxizität
  - Kanzerogenität, Tumorigenität
  - Reproduktionstoxizität
- Art und Umfang eines Austritts
- Schädigende Mengen / Konzentrationen
- Wird etwas Neues aus etwas schon Bekanntem oder etwas Neues noch Unbekanntes hergestellt?

Zudem sollten folgende Eigenschaften und deren mögliche Auswirkungen ebenfalls in Betracht gezogen werden:

- Abiotischer und biotischer Abbau:
  - Metaboliten durch Hydrolyse, Photolyse, Photochemische Reaktion, Biodegradation usw.
  - Abbaurate

### 3.3 Sicht der EFBS zur Risikobeurteilung

Für die EFBS steht in jedem Fall eine risikobasierte Beurteilung im Vordergrund. Primär sollte die Sicherheit des Produktes (Organismus oder Stoff) beurteilt werden (Umwelt-, Bevölkerungs- und Konsumentenschutz). Zudem muss bei der Herstellung und Verarbeitung des Produktes auch die Sicherheit dieser Prozesse in die Beurteilung miteinbezogen werden (Arbeitnehmer-, Bevölkerungs- und Umweltschutz).

Für die Risikobeurteilung ist es wichtig, ob das Produkt/Organismus in der Lage ist, Informationen weiterzugeben oder mit anderen Organismen zu interagieren. Berücksichtigt werden sollten molekulare (Auskreuzungen, Gentransfer) und ökologische Interaktionen (Kompetition um Nahrung und Raum, Besetzung von ökologischen Nischen etc.). Dies auch mit Blick auf das Vorsorgeprinzip.

Für den Umgang mit „neuen“ Organismen (beispielsweise solche, die synthetische Makromoleküle wie Xeno- oder Peptid-Nukleinsäuren enthalten), sollte anfänglich mindestens in geschlossenen Systemen der Sicherheitsstufe 2 (BSL2) gearbeitet werden. Solche neuen Komponenten könnten auf molekularer Ebene andere Bindungen eingehen, deren Eigenschaften noch nicht bekannt sind und die Risikobewertung erschweren.

## 4 Beispiele

Exemplarisch sind hier einige neuere Anwendungen aufgelistet, die aus Sicht der EFBS relevant sind. Die Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Einen umfassenden Überblick über die aktuellen Entwicklungen auf dem Gebiet der synthetischen Biologie liefert beispielsweise der Bericht der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit ZKBS<sup>1</sup>.

- „New generation“ Impfstoffe: Dies sind Impfstoffe basierend auf einem synthetisch produzierten Protein, die ähnlich wirken wie inaktivierte Impfstoffe, bei denen zum Teil aber eine grössere Dosis Antigen verabreicht werden muss, da sie weniger immunogen sind.

---

<sup>1</sup> Synthetic Biology : 2<sup>nd</sup> Interim report of the German Central Committee on Biological Safety, June 2018, [https://www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01\\_Allgemeine%20Stellungnahmen/01\\_Allgemeine%20Themen/2.%20Bericht%20der%20ZKBS%20zur%20Synthetischen%20Biologie%20\(2018\).html;jsessionid=490C06E764789C428A83AEFF8EC5E4DC.1\\_cid350?nn=10959216](https://www.zkbs-online.de/ZKBS/SharedDocs/Downloads/01_Allgemeine%20Stellungnahmen/01_Allgemeine%20Themen/2.%20Bericht%20der%20ZKBS%20zur%20Synthetischen%20Biologie%20(2018).html;jsessionid=490C06E764789C428A83AEFF8EC5E4DC.1_cid350?nn=10959216)

- Nano-CRISPR/Cas: Nanopartikel transportieren Cas9-Ribonukleoprotein (RNP) Komplexe zielgerichtet und sehr effizient ins Zytoplasma und in den Zellkern der Zellen. Eine vielversprechende Methode, um in Zukunft genetische Krankheiten wie Zystische Fibrose, Muskuläre Dystrophie oder Hämophilie zu behandeln.
- „Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments“<sup>2</sup>. Das Virus ist komplett via DNA-Synthese „zusammengebaut“ worden und wurde aus Gründen der Biosecurity und Dual-use-Problematik kontrovers diskutiert.
- siRNA im Pflanzenschutz, beispielsweise für Kartoffeln. Dieses Beispiel würde je nach Anwendung unter die Pflanzenschutzmittelverordnung oder die Biozidprodukteverordnung fallen.
- Rekombinante Viren, wie virale Vektoren für gentherapeutische Anwendungen.
- Minimalzellen in der systembiologischen Forschung.
- Synthetische Bakteriophagen für Therapie, Diagnostik oder Lebensmittelindustrie.
- Synthetische Biologie, um mikrobielle Synthese von „grünen“ Biopolymeren zu verbessern<sup>3</sup>.

## 5 Schlussfolgerung

Die EFBS empfiehlt bei Tätigkeiten im Bereich synthetischer Biologie eine fallspezifische Risikobeurteilung mit dem Fokus auf die Schutzziele Mensch, Tier und Umwelt. Eine kategoriale Einteilung in Organismus (Organismenrecht) oder Stoff (Chemikalienrecht) ist nicht unbedingt erforderlich. Wichtiger ist es, dass alle risikorelevanten Kriterien, insbesondere die Vermehrungs- und Verbreitungsfähigkeit, berücksichtigt werden.

---

<sup>2</sup> Noyce, R.S et al. (2018). Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. PLOS ONE, Published January 19, 2018:

<http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0188453&type=printable>

<sup>3</sup> Anderson, L.A. et al. (2018). Synthetic biology strategies for improving microbial synthesis of “green” biopolymers. Journal of Biological Chemistry, First Published on January 16, 2018 doi: <http://www.jbc.org/content/early/2018/01/16/jbc.TM117.000368.full.pdf>