II

(Nicht veröffentlichungsbedürftige Rechtsakte)

KOMMISSION

ENTSCHEIDUNG DER KOMMISSION

vom 28. Februar 2005

über die Festlegung von Leitlinien zur Ergänzung von Anhang II Teil B der Richtlinie 90/219/EWG des Rates über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen

(Bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2005) 413)

(Text von Bedeutung für den EWR)

(2005/174/EG)

DIE KOMMISSION DER EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN —

gestützt auf den Vertrag zur Gründung der Europäischen Gemeinschaft,

gestützt auf die Richtlinie 90/219/EWG des Rates vom 23. April 1990 über die Anwendung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen [1], insbesondere auf Anhang II Teil B,

nach Anhörung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit [2],

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Die in Anhang II Teil B der Richtlinie 90/219/EWG festgelegten Kriterien hinsichtlich der Sicherheit genetisch veränderter Mikroorganismen (GVM) für die menschliche Gesundheit und die Umwelt müssen erfüllt sein, damit über ihre Aufnahme in Anhang II Teil C der Richtlinie entschieden werden kann.

(2) Den Mitgliedstaaten soll die Anwendung dieser Kriterien erleichtert werden, indem Leitlinien bereitgestellt werden, anhand deren sie sicherstellen können, dass die nationalen zuständigen Behörden die Vorabbewertung in geeigneter Art und Weise vornehmen und die Anwender über den Inhalt der einzureichenden Unterlagen angemessen unterrichten.

(3) Die in dieser Entscheidung vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des nach Artikel 21 der Richtlinie 90/219/EWG eingesetzten Ausschusses —

HAT FOLGENDE ENTSCHEIDUNG ERLASSEN:

Artikel 1

Die im Anhang zu dieser Entscheidung aufgeführten Leitlinien sind in Ergänzung von Anhang II Teil B der Richtlinie 90/219/EWG zu verwenden.

Artikel 2

Diese Entscheidung ist an alle Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 28. Februar 2005

Für die Kommission

Stavros DIMAS

Mitglied der Kommission

---

[1] ABl. L 117 vom 8.5.1990, S. 1. Richtlinie zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1882/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates (ABl. L 284 vom 31.10.2003, S. 1).

[2] EFSA-Journal (2003) 18, 1—15.

ANHANG

Leitlinien zur Ergänzung von Anhang II Teil B der Richtlinie 90/219/EWG

EINLEITUNG

Einzelne GVM-Typen dürfen nur dann als geeignet für die Aufnahme in Anhang II Teil C gelten, wenn sowohl die allgemeinen als auch die besonderen Kriterien nach Anhang II Teil B erfüllt sind.

Alle in Anhang II Teil C aufgenommenen GVM werden zusammen mit ihren entsprechenden Identifizierungsmerkmalen oder Referenzangaben im Amtsblatt veröffentlicht. Bei der Prüfung, ob ein GVM-Typ in Anhang II Teil C aufgenommen werden kann, sind alle Bestandteile und gegebenenfalls das Verfahren zu berücksichtigen, mit dessen Hilfe der GVM hergestellt wurde. Auch wenn alle Aspekte einbezogen werden müssen, sind für die Prüfung nach den Kriterien des Anhangs II Teil B letztlich nur die Eigenschaften des GVM ausschlaggebend. Wurden alle Bestandteile der GVM einzeln geprüft und als sicher befunden, ist anzunehmen, dass der GVM die Sicherheitskriterien erfüllt. Dies bedarf jedoch einer gründlichen Überprüfung und kann nicht einfach vorausgesetzt werden.

Entstehen bei der Herstellung eines endgültigen GVM weitere GVM als Zwischenstufen, so sind auch diese Zwischenstufen einer Prüfung nach den Kriterien des Anhangs II Teil B für jeden Typ, der aus dem Anwendungsbereich ausgenommen werden soll, zu unterziehen, wodurch faktisch die gesamte Anwendung in geschlossenen Systemen ausgenommen werden kann. Die Mitgliedstaaten sollten sicherstellen, dass Anwender und die zuständigen Behörden die folgenden Leitlinien verwenden, die die Einhaltung der Kriterien und deren Überprüfung erleichtern, da anhand dieser Leitlinien aussagekräftige Unterlagen zum Nachweis der Sicherheit für die menschliche Gesundheit und die Umwelt der GVM, die in Anhang II Teil C aufgenommen werden sollen, erstellt werden können.

Anhand der in den Unterlagen vorliegenden detaillierten und stichhaltigen Nachweise dürften die Mitgliedstaaten in der Lage sein zu überprüfen, inwieweit die Aussagen zur Sicherheit der GVM die Kriterien erfüllen. Bestehen wissenschaftliche Unsicherheiten, gilt der Grundsatz der Vorsorge, und nur wenn überzeugend dargelegt werden kann, dass die Kriterien erfüllt sind, kann in Erwägung gezogen werden, die GVM aus dem Anwendungsbereich herauszunehmen.

Die nationalen zuständigen Behörden, die diesbezügliche Unterlagen erhalten, sollten, nachdem sie die Einhaltung der Kriterien festgestellt haben, die Unterlagen an die Kommission weiterleiten, die sich ihrerseits an den nach Artikel 21 der Richtlinie eingesetzten Ausschuss bezüglich der Aufnahme der betreffenden GVM in Anhang II Teil C wenden wird. Die Begriffsbestimmungen sind in Anlage 1 aufgeführt.

1. ALLGEMEINE KRITERIEN

1.1 *Verifikation/Authentizität des Stammes*

Die Identität des Stammes muss festgestellt und bestätigt werden, wobei Struktur und Funktion des Vektors bzw. des eingeführten Genabschnitts, wie sie im endgültigen GVM vorkommen, genau zu charakterisieren sind. Eine detaillierte Darstellung der Herkunft des Stammes (einschließlich der bisherigen genetischen Veränderungen) liefert wichtige Anhaltspunkte für die Unbedenklichkeitsprüfung. Dabei ist die taxonomische Beziehung zu nahe verwandten, bekannten und schädlichen Mikroorganismen zu erhellen, da dies ein Hinweis auf mögliche schädliche Merkmale sein kann, die unter normalen Umständen nicht zur Expression kommen, infolge der genetischen Veränderung jedoch exprimiert werden könnten. Zur Feststellung der Identität eukaryotischer Zell- und Gewebekulturen sind internationale Klassifizierungen (ATCC und andere) heranzuziehen.

In Bezug auf Herkunft, Sicherheit, taxonomische Daten, phänotypische und genetische Marker ist die einschlägige Literatur zu sichten, z. B. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, wissenschaftliche Veröffentlichungen und Zeitschriften sowie Informationen der Unternehmen, die die DNS liefern. Nützliche Informationen können auch über Kulturensammlungen und Organisationen wie die World Federation for Culture Collections (WFCC), die das World Directory of Collections of Cultures of Micro-organisms herausgibt, oder die European Culture Collections' Organisation (ECCO) bezogen werden. Auch größere europäische Kultursammlungen mit umfassenden Sammlungen von Mikroorganismen sind zu berücksichtigen. Bei neuartigen Isolaten oder Stämmen, die noch nicht hinreichend untersucht worden sind, sollten alle noch offenen Fragen durch Versuche zur Bestätigung der Identität des GVM geklärt werden. Dies könnte dann der Fall sein, wenn der GVM-Stamm sich deutlich von seinem Parentalstamm/seinen Parentalstämmen unterscheidet, z. B. wenn er aus einer Zellfusion hervorgegangen oder das Ergebnis mehrfacher genetischer Veränderungen ist.

Folgende Tests zur Bestätigung der Identität des Stammes können durchgeführt werden: Morphologie, Färbung, Elektronenmikroskopie, Serologie, Nährstoffprofile auf der Grundlage von Verbrauch und/oder Abbau, Isoenzymanalyse, Protein- und Fettsäureprofile, Guanin-Cytosin-Anteil, DNS/RNS-Fingerprinting, taxonomische Charakterisierung durch Amplifikation von DNS/RNS-Sequenzen, der Einsatz von Gensonden, Hybrydisierung mit rRNS-spezifischen DNS-Sonden und DNS/RNS-Sequenzierung. Die Ergebnisse derartiger Tests sind zu dokumentieren.

Eine optimale Ausgangslage für die Identifizierung der Gene im GVM ist dann gegeben, wenn die vollständige Nukleotidsequenz von Vektor und Insert bekannt sind. Dies lässt Rückschlüsse auf die Funktion jeder einzelnen genetischen Einheit zu. Die Größe von Vektor und Insert sollte sich möglichst auf die genetischen Sequenzen beschränken, die für die gewollte Funktion erforderlich sind. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit gesenkt, dass kryptische Funktionen eingebracht und exprimiert oder ungewollte Merkmale verliehen werden.

1.2 *Nachweis der Unbedenklichkeit*

Die Unbedenklichkeit des GVM ist nachzuweisen. Zu diesem Zweck können die Ergebnisse früherer Versuche, die Ergebnisse aus Literaturrecherchen oder nachgewiesene bisherige sichere Anwendungen des Organismus herangezogen werden. Dabei ist zu beachten, dass bisherige sichere Anwendungen nicht unbedingt ein Beweis für die Unbedenklichkeit sind, insbesondere wenn der GVM aus Sicherheitsgründen unter streng kontrollierten Bedingungen verwendet wurde.

Die hinreichend nachgewiesene und belegte Unbedenklichkeit des Empfänger- oder Parentalstamms entscheidet mit darüber, ob ein GVM dieses Kriterium erfüllt. Ein GVM kann jedoch gegenüber dem Parentalorganismus/den Parentalorganismen grundlegende Unterschiede aufweisen, weshalb überprüft werden muss, ob diese nicht die Sicherheit beeinträchtigen könnten. Vor allem wenn die genetische Veränderung ein schädliches oder pathogenes Merkmal des Empfänger- oder Parentalstamms ausschalten sollte, ist mit besonderer Vorsicht vorzugehen. In derartigen Fällen ist die erfolgreiche Ausschaltung schädlicher oder potenziell schädlicher Merkmale zu belegen, um den Nachweis der Unbedenklichkeit zu erbringen. Liegen keine Informationen über den einzelnen Empfänger- oder Parentalstamm vor, so kann eventuell auf vorhandene Informationen über die Art zurückgegriffen werden. Diese durch einen Literaturüberblick und eine taxonomische Untersuchung der Stammvarianten innerhalb der Art zu untermauernden Informationen können eventuell als Nachweis der Unbedenklichkeit des betreffenden Empfänger- oder Parentalstamms dienen.

Liegen keine Informationen zum Nachweis der Unbedenklichkeit vor, sind entsprechende Versuche durchzuführen, um nachzuweisen, dass der GVM sicher ist.

1.3 *Genetische Stabilität*

Die genetische Veränderung eines Mikroorganismus darf nicht dazu führen, dass er gegenüber den unveränderten Mikroorganismen in der Umwelt eine höhere Stabilität aufweist, wenn dies zu Schädigungen führen kann.

Sofern eine Instabilität der genetischen Veränderung die Sicherheit beeinträchtigen könnte, ist der Nachweis der Stabilität zu erbringen. Dies gilt vor allem dann, wenn der GVM zur Abschwächung schädlicher Eigenschaften mit einer inaktivierenden Mutation versehen wurde.

2. BESONDERE KRITERIEN

2.1 *Keine Pathogenität*

Der GVM darf unter normalen Bedingungen oder infolge eines vernünftigerweise vorhersehbaren Vorkommnisses — z. B. Verletzung durch Nadelstich, unbeabsichtigte Einnahme, Einatmen von Aerosolen oder unbeabsichtigte Freisetzung mit Umweltexposition — bei gesunden Menschen, Pflanzen oder Tieren keine Krankheit und keine Schädigung verursachen. Besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass immungeschwächte Personen dem GVM ausgesetzt sind, etwa wenn der GVM in einem klinischen Zusammenhang eingesetzt wird, sind mögliche Folgen dieser Exposition bei der Gesamtbeurteilung der Sicherheit dieses GVM zu berücksichtigen.

Die für die allgemeinen Kriterien durchgeführten Literaturrecherchen und gesammelten Hintergrundinformationen dürften einen großen Teil der hier geforderten Informationen liefern. Darüber hinaus sind Daten über Erfahrungen mit dem sicheren Umgang mit der Art und eng verwandten Stämmen ebenso zu sichten wie Auflistungen von human-, tier- und phytopathogenen Arten.

Eukaryotische virale Vektoren, die in Anhang II Teil C aufgenommen werden sollen, dürfen keine schädlichen Auswirkungen auf Mensch und Umwelt haben. Ihre Herkunft muss ebenso bekannt sein wie ihr Abschwächungsmechanismus und die Stabilität der betreffenden Merkmale. Ob das Virus solche Eigenschaften besitzt, ist, soweit möglich, vor und nach Durchführung der Veränderung zu prüfen. Bei Verwendung derartiger Vektoren dürfen nur Deletionsmutationen zur Anwendung kommen. Daneben können auch Strukturen mit DNS- oder RNS-Vektoren in Frage kommen, die von Viren in Wirtszellkulturen stammen, in denen kein infektiöser Virus vorkommt oder entstehen kann.

Die Gefahr einer Krankheitserregung durch nichtvirulente Stämme von nachgewiesenermaßen pathogenen Arten, wie Lebendimpfstoffe für Mensch und Tier, kann als unwahrscheinlich betrachtet werden, womit die Kriterien des Anhangs II Teil B erfüllt wären, wenn:

1. für den nichtvirulenten Stamm bisherige sichere Anwendungen ohne nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch, Tier und Pflanze nachgewiesen sind (Literaturüberblick) oder

2. der Stamm hinsichtlich des die virulenten Eigenschaften bestimmenden Genmaterials dauerhaft defizient ist oder stabile Mutationen aufweist, die die Virulenz bekanntermaßen genügend vermindern (Pathogenitätstests, genetische Untersuchung — Gensonden, Nachweis von Phagen und Plasmiden, Restriktionsenzymkartierung, Sequenzierung, Proteinsonden) und deren Unbedenklichkeit hinreichend nachgewiesen ist. Das Risiko einer Reversion der Gendeletion oder Mutation durch einen neuen Gentransfer ist zu prüfen.

Gehen die erforderlichen Informationen nicht aus einem Literaturüberblick oder einer taxonomischen Untersuchung hervor, so sind für den jeweiligen Mikroorganismus geeignete Pathogenitätstests durchzuführen. Obwohl diese Tests grundsätzlich an dem jeweiligen GVM vorgenommen werden müssen, bieten sich in manchen Fällen auch Tests am Empfänger- oder Parentalstamm an. Wenn sich der GVM jedoch erheblich von seinem Parentalorganismus/seinen Parentalorganismen unterscheidet, besteht die Gefahr, dass fälschlich auf die Nichtpathogenität geschlossen wird.

Zu den Empfänger- oder Parentalstämmen von Mikroorganismen, die sich für die Herstellung eines GVM anbieten, der in Anhang II Teil C aufgenommen werden kann, gehören z. B.:

— hinreichend inaktivierte Derivate von Bakterienstämmen wie *Escherichia coli* K12 und *Staphylococcus aureus* 83254, deren Wachstum und Überlebensfähigkeit von Nährstoffen abhängen, die im Menschen und der Umgebung außerhalb des Kulturmediums nicht vorkommen, z. B. Diaminopimelinsäure oder Thymin;

— eukaryotische Zell- und Gewebekulturen (von Pflanzen oder Tieren, einschließlich Säugetieren), die als hinreichend inaktivierte Wirte betrachtet werden können. Die aus diesen Zellen gewonnenen GVM sollten darüber hinaus die anderen hier aufgeführten Kriterien erfüllen (z. B. keine schädlichen Adventiv-Agenzien und nichtmobilisierbare Vektoren);

— nichtpathogene Wildstämme des Wirtsorganismus, die extrem spezialisierte ökologische Nischen besiedeln und deshalb bei einer unbeabsichtigten Freisetzung nur minimale Auswirkungen auf die Umwelt hätten, oder deren weit verbreitetes Vorkommen so unbedenklich ist, dass sich eine unbeabsichtigte Freisetzung nur minimal auf die menschliche, tierische und pflanzliche Gesundheit auswirken würde. Zu diesen Wirtsorganismen gehören beispielsweise Milchsäurebakterien, Rhizobakterien, extrem thermophile Organismen, Antiobiotika produzierende Bakterien oder Pilze. Dabei muss es sich um Mikroorganismen handeln, die gut dokumentiert sind und bei denen solide Erkenntnisse über die Genetik und die Molekularstruktur vorliegen.

So wie die Vektoren und Inserts im endgültigen GVM vorkommen, dürfen sie keine Gene enthalten, die ein aktives Protein oder ein Transkript (z. B. Virulenzdeterminanten, Toxine usw.) in einer Menge und Form exprimieren, die den GVM mit einem Phänotyp ausstatten, bei dem damit zu rechnen ist, dass er bei Mensch, Tier oder Pflanze Krankheiten hervorruft oder schädliche Auswirkungen auf die Umwelt hat.

Zu vermeiden sind Vektoren bzw. Inserts, die Sequenzen enthalten, die bei gewissen Mikroorganismen für schädliche Merkmale kodieren, auch wenn sie den GVM mit einem Phänotyp ausstatten, bei dem nicht damit zu rechnen ist, dass er bei Mensch, Tier oder Pflanze Krankheiten hervorruft oder schädliche Auswirkungen auf die Umwelt hat. Ferner ist darauf zu achten, dass das eingebaute genetische Material keine Pathogenitätsdeterminante kodiert, die an die Stelle einer inaktivierenden Mutation im Parentalorganismus treten könnte.

Empfänger- oder Parentalorganismen können Einfluss auf den von einem Vektor geprägten Phänotyp haben, so dass nicht unbedingt von den mit einem Wirt gemachten Erfahrungen auf die bei Übertragung der Struktur auf einen anderen Wirt zu erwartenden Ergebnisse geschlossen werden kann. So kann z. B. ein inaktivierter retroviraler Vektor, der in Bakterien oder den meisten Zelllinien eingesetzt wird, keine infektiösen viralen Partikel produzieren. Jedoch würde derselbe Vektor in einer Verpackungszelllinie infektiöse virale Partikel produzieren und könnte je nach Art der Inaktivierung und der eingebauten Sequenzen den GVM mit einem Phänotyp ausstatten, der Krankheiten hervorrufen kann.

2.1.1 Keine Gentoxizität

Die genetische Veränderung darf nicht dazu führen, dass der GVM unerwartete Toxine produziert oder dass eine erhöhte Gentoxizität von ihm ausgeht. Zu den mikrobiellen Toxinen gehören die Exotoxine, Endotoxine und Mykotoxine. Hier kann eine Untersuchung des Empfänger- oder Parentalstamms wichtige Hinweise geben.

Ist der Empfänger- oder Parentalstamm frei von Toxinen, dann muss die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass der Vektor/das Insert Toxine einschleppen oder die Toxinproduktion anregen bzw. die produktionshemmende Wirkung aufheben könnte. Deshalb ist genau zu überprüfen, ob Toxine vorhanden sind, auch wenn dies nicht unbedingt einen Ausschluss des GVM von der Aufnahme in Anhang II Teil C begründen muss.

2.1.2 Keine Allergenität

Zwar sind alle Mikroorganismen in gewissem Umfang potenziell allergen, doch gibt es bestimmte Arten, die als Allergene bekannt sind. Diese sind in der Richtlinie 93/88/EWG des Rates [1] und der Richtlinie 95/30/EG der Kommission [2] und ihren Änderungen aufgeführt. Deshalb ist zu überprüfen, ob der GVM zu dieser besonders allergenen Gruppe gehört. Zu den allergenen Bestandteilen eines Mikroorganismus können Zellwände, Sporen, natürliche Stoffwechselprodukte (z. B. proteolytische Enzyme) und bestimmte Antibiotika gezählt werden. Werden der Vektor und das Insert im erzeugten GVM exprimiert, dürfen von dem Genprodukt keine biologischen Aktivitäten mit Bildung von wichtigen Allergenen ausgehen. Dieses Kriterium kann jedoch nicht absolut angewandt werden.

2.2 *Abwesenheit von schädlichen Adventiv-Agenzien*

Der GVM darf keine der potenziell schädlichen und bekannten Adventiv-Agenzien wie Mykoplasma, Viren, Bakterien, Pilze, andere pflanzliche/tierische Zellen und Symbionten enthalten. Eine Möglichkeit, dies auszuschließen, ist die Verwendung von Empfänger- oder Parentalstämmen, die bekanntermaßen frei von schädlichen Adventiv-Agenzien sind, obwohl dies nicht unbedingt bedeutet, dass auch der GVM frei von Adventiv-Agenzien ist, da bei der Herstellung des GVM neue Adventiv-Agenzien eingeschleppt worden sein können.

Dabei sollte sichergestellt werden, dass die tierischen Zellkulturen keine potenziell schädlichen Adventiv-Agenzien wie das lymphozytäre Choriomeningitis-Virus oder Mykoplasma wie *Mycoplasma pneumoniae* enthalten. Adventiv-Agenzien sind zuweilen schwer nachzuweisen, weshalb alle Faktoren zu berücksichtigen sind, die die Aussagekraft der Nachweisverfahren einschränken.

2.3 *Übertragung von Genmaterial*

Das in den GVM eingefügte genetische Material darf nicht übertragbar oder mobilisierbar sein, wenn es beim Empfängermikroorganismus einen schädlichen Phänotyp ausprägen könnte.

Der Vektor und das Insert dürfen keine Resistenz-Marker auf den GVM übertragen, wenn dadurch die Behandlung einer Krankheit beeinträchtigt werden könnte. Das Vorhandensein derartiger Marker würde die Aufnahme des GVM in Anhang II Teil C zwar nicht von vornherein ausschließen, würde jedoch der Nichtmobilisierbarkeit dieser Gene eine noch größere Bedeutung verleihen.

Handelt es sich bei dem Vektor um ein Virus, ein Cosmid oder einen von einem Virus abgeleiteten Vektor und wird er als Klonierungsvektor verwendet, muss darüber hinaus seine Lysogenie unterbunden werden (z. B. cI-lambda-Repressor-Defizienz). Das Insert darf nicht durch die Anwesenheit von zum Beispiel übertragbaren proviralen Sequenzen oder sonstigen funktionellen Transpositionssequenzen mobilisiert werden können.

Einige Vektoren, die in das Wirtschromosom integriert sind, können ebenso als nicht mobilisierbar gelten, sind jedoch im Einzelfall im Hinblick auf Mechanismen zu prüfen, die die Chromosomenmobilität (z. B. Vorhandensein eines chromosomalen Geschlechtsfaktors) oder die Transposition zu anderen Replikonen erleichtern, die im Wirt vorhanden sein können.

2.4 *Keine Gefährdung der Umwelt im Fall eines unbeabsichtigten Entweichens aus geschlossenen Systemen*

Zu einer Schädigung der Umwelt kommt es in der Regel nur dann, wenn sich ein GVM persistent zeigt und gefährliche Eigenschaften besitzt. Bei der Frage nach Umweltschäden ist zu bedenken, dass die Umweltbedingungen in den Mitgliedstaaten durchaus unterschiedlich sind, weshalb nötigenfalls auch Szenarien für den Extremfall zu prüfen sind. Darüber hinaus sind die Unterlagen aus früheren (absichtlichen oder sonstigen) Freisetzungen und etwaige damit im Zusammenhang stehende Umweltauswirkungen vorzulegen.

2.4.1 Überlebensfähigkeit des Organismus

Bei der Einschätzung, ob bei dem GVM mit schädlichen Auswirkungen auf die Umwelt oder mit Krankheiten bei Tieren oder Pflanzen zu rechnen ist, ist zu untersuchen, ob die biologischen Merkmale des GVM seine Überlebensfähigkeit in der Umwelt erhöhen, erniedrigen oder unverändert lassen. Wenn die Überlebensfähigkeit des GVM in der Umwelt biologisch unterbunden ist, so wird er außerhalb der Einschließung nicht lange überleben, so dass die Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung mit der Umwelt herabgesetzt ist.

Bei der Untersuchung möglicher schädlicher Auswirkungen auf die Umwelt ist auch die weitere Entwicklung der GVM zu beurteilen, die infolge einer unbeabsichtigten Freisetzung in Nahrungsnetze gelangen.

[1] ABl. L 268 vom 29.10.1993, S. 71.
[2] ABl. L 155 vom 6.7.1995, S. 41.

2.4.2 Verbreitung

Um sich in der Umwelt ansiedeln zu können, muss ein GVM die Verbreitung überleben, bis er in eine für die Ansiedlung geeignete Nische gelangt. Untersucht werden müssen die Verbreitungswege und die Wahrscheinlichkeit, dass der GVM die Verbreitung überlebt. Viele Mikroorganismen können zum Beispiel eine Verbreitung über Aerosole und Tröpfchen oder aber über Würmer und andere Insekten überleben.

2.4.3 Ansiedlung des Organismus in der Umwelt

Die Ansiedlung in einer bestimmten Umgebung hängt von der Art der Umgebung, in die ein GVM unbeabsichtigt freigesetzt wird, sowie seiner Fähigkeit ab, die Verschleppung in die neue Umgebung zu überleben. Die Fähigkeit zur Ansiedlung in einer geeigneten Nische hängt von der Größe der lebensfähigen Population, der Größe der Nische und der Häufigkeit geeigneter Nischen für die Art ab. Die Ansiedlungswahrscheinlichkeit wird für jede Art unterschiedlich sein. Daneben hat die Empfindlichkeit bzw. Unempfindlichkeit gegenüber biotischen und abiotischen Stressfaktoren einen großen Einfluss auf die Ansiedlung eines GVM in der Umwelt. Der Fortbestand eines GVM in der Umwelt über einen längeren Zeitraum wird beeinflusst von seiner Überlebensfähigkeit, seiner Anpassungsfähigkeit an die Umweltbedingungen sowie seinem Vermögen, ein konkurrenzfähiges Wachstum zu entfalten. Möglicherweise beeinflusst die genetische Veränderung diese Faktoren und den Integrationsort. Es gibt jedoch Beispiele, wo eine solche Wirkung der genetischen Veränderung nicht anzunehmen ist, etwa wenn

— das Genprodukt, das an der Bildung eines sekundären Metabolits am Ende des Wachstums mitwirkt, den Beginn des Wachstums nicht anregen kann.

2.4.4 Übertragung von Genmaterial

Über die Übertragung von genetischem Material zwischen Mikroorganismen gibt es immer neue Erkenntnisse. Auch wenn der GVM eine sehr geringe Überlebensfähigkeit hat, ist es wichtig zu klären, inwieweit das eingefügte genetische Material in der Umwelt fortbestehen oder auf andere Organismen übertragen werden und Schaden verursachen kann. Beispielsweise konnte unter experimentellen Bedingungen im Boden (einschließlich Wurzelbereiche), im Verdauungstrakt von Tieren und im Wasser eine Übertragung genetischen Materials durch Konjugation, Transduktion oder Transformation nachgewiesen werden.

Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung genetischen Materials von einem GVM mit geringer Wachstumswahrscheinlichkeit und begrenzter Überlebensfähigkeit ist sehr gering. Wenn der GVM keine selbsttransmissiblen Plasmide oder transduzierende Phagen enthält, ist eine aktive Übertragung praktisch ausgeschlossen. Diese Gefahr ist sehr gering, wenn der Vektor/das Insert nicht selbsttransmissibel und wenig mobilisierbar ist.

ANLAGE 1

Definitionen der in diesem Leitfaden verwendeten Begriffe

Adventiv-Agenzien — sonstige aktive oder latente Mikroorganismen in oder an dem betreffenden Mikroorganismus.

Antigen — ein Molekül, das die Bildung spezifischer Antikörper durch B-Zellen bewirkt und das von den lernfähigen Bestandteilen des Immunsystems, den B- oder T-Zellen oder beiden, wieder erkannt wird.

Allergen — ein Antigen, das einen Organismus so sensibilisieren kann, dass bei einem erneuten Kontakt mit demselben Allergen eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt.

Allergie — unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion, die eintritt, wenn sich die IgE-Immunantwort gegen ein harmloses Antigen wie eine nichtpathogene, nichtlebensfähige Bakterienzelle richtet. Durch die anschließende Ausschüttung pharmakologischer Mediatoren durch IgE-sensibilisierte Mastzellen kommt es zu einer akuten Entzündungsreaktion mit Symptomen wie Asthma, Ekzem oder Rhinitis.

Konjugation — die aktive Übertragung von DNS zwischen zwei Wirten.

Cosmid — bestimmte Art eines Klonierungsvektors mit einem Plasmiden, in den eine COS-Sequenz eines Lambda-Phagen eingebaut wurde.

Krankheit — jede strukturelle oder funktionelle Störung bei immunkompetenten Menschen, Tieren und Pflanzen mit erkennbaren Symptomen und Beschwerden.

Expression — die Produktion von RNS-Transkripten, Proteinen und Polypeptiden auf der Grundlage der in den Genen des GVM enthaltenen Informationen. In diesem Leitfaden ist darunter auch der erwartete oder bekannte Umfang der Expressivität des eingefügten genetischen Materials zu verstehen.

Mobilisierung — die passive Übertragung zwischen zwei Wirten.

In seiner Mobilisierbarkeit gestörter Vektor — ein Vektor mit einer oder mehreren gestörten Übertragungsfunktionen, bei dem eine Mobilisierung durch andere Elemente, welche die fehlenden Funktionen übernehmen, unwahrscheinlich ist.

Pathogenität — die Fähigkeit des Mikroorganismus, wegen seiner Infektiosität, Toxizität oder Allergenität Krankheit zu verursachen. Die Pathogenität ist ein taxonomisch relevantes Unterscheidungsmerkmal und gehört zu den kennzeichnenden Eigenschaften einer Art.

Plasmid — ein bei vielen Mikroorganismen vorkommendes extrachromosomales, sich autonom replizierendes DNS-Teilstück, das der Wirtszelle im Allgemeinen einen gewissen Selektionsvorteil verschafft.

Empfänger- oder Parentalmikroorganismus — der Mikroorganismus/die Mikroorganismen mit der genetischen Veränderung.

Rhizobakterien — Bakterien, die die Rhizosphäre besiedeln, d. h. den Teil des Bodens, der die Pflanzenwurzeln umgibt und schließlich in die Wurzeln gelangt, entweder intrazellulär oder interzellulär. Rhizobakterien werden in der Landwirtschaft häufig als mikrobielle Inokulate eingesetzt.

Transduktion — der Einbau von Bakterien-DNS in Bakteriophagenpartikel und ihre Übertragung auf Empfängerbakterien.

Transformation — die Aufnahme von nackter DNS durch eine Zelle.

Vektor — ein DNS- oder RNS-Trägermolekül (z. B. Plasmid, Bakteriophage), in das eine Sequenz genetischen Materials eingebaut wird, um es in eine neue Wirtszelle einzuschleusen, in der es repliziert und in manchen Fällen exprimiert wird.

Virulenz — die Fähigkeit, Schädigungen zu verursachen. Einzelne Stämme eines Mikroorganismus können sich in ihrer Fähigkeit, die Wirtsart zu schädigen, stark voneinander unterscheiden.