

Kopie

Landesamt für Gesundheit und Soziales



Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
Postfach 310929, 10639 Berlin (Postanschrift)

Mit Empfangsbekanntnis

Freie Universität Berlin

Präsidium - Rechtsamt

- RA I 2 -

Kaiserswerther Straße 16 - 18

14195 Berlin

Handwritten: 25/10/12
Zur., 25.10.12



Geschäftszeichen (bitte immer angeben)
I C 42 – 67/90–10

Dienstgebäude:
Turmstr. 21, Haus A
10559 Berlin

Bearbeiterin:
Frau Müllenberg

Zimmer: 06.33

Telefon: 90229-2412

Telefax: 90229-2096

E-Mailadresse:
Christine.Muellerberg@lageso.berlin.de
(nicht für Dokumente mit elektronischer Signatur)

Datum: 22.10.2012

Anzeige weiterer gentechnischer Arbeiten in einer genehmigten gentechnischen Anlage der Sicherheitsstufe 2, Anlage 67/90
Projektleiter: Prof. Dr. Käufer
Ihre Schreiben vom 29.08.2012, hier eingegangen am 05.09.2012 und vom 11.10.2012, hier eingegangen am 17.10.2012 sowie Ihre E-Mail vom 25.09.2012



Sehr geehrte Damen und Herren,

nach eingehender Prüfung Ihrer Anzeige ergeht folgender

Zustimmungsbescheid

Dem Betreiber wird gemäß § 9 in Verbindung mit § 12 des Gesetzes zur Regelung der Gentechnik (Gentechnikgesetz - GenTG) in der Fassung vom 16. Dezember 1993 (BGBl. I S. 2066), zuletzt geändert durch Artikel 1 des Gesetzes vom 9. Dezember 2010 (BGBl. I S. 1934) die Zustimmung zur Durchführung der nachstehend bezeichneten weiteren gentechnischen Arbeit der Sicherheitsstufe 2 in der mit Bescheid vom 02.05.1991 genehmigten gentechnischen Anlage erteilt.

Betreiber

Freie Universität Berlin
Kaiserswerther Straße 16 - 18
14195 Berlin

Verkehrsverbindungen:	Eingang Birkenstr. 62	Sprechzeiten	Geldinstitut	Kontonummer	Bankleitzahl
Eingang Turmstr. 21	U 9 Birkenstraße	nach telefonischer Vereinbarung	Postbank Berlin	58100	100 100 10
U 9 Turmstraße	kein Aufzug vorhanden		Landesbank Berlin	0990 007 600	100 500 00
Bus M 27, 245, TXL	Bus M 27, Haltestelle Havelberger Str.	Zahlungen bitte bargeldlos an die Landeshauptkasse	Deutsche Bundesbank Filiale Berlin	10 001 520	100 000 00
Haltestelle U-Turmstraße	Bus 123, Haltestelle Birkenstr. / Rathenower Str.	Klosterstr. 59			
Bus 101, 123, 187		10179 Berlin			
Haltestelle Turmstr. / Lübecker Str.					
Internetadresse: http://www.lageso.berlin.de					

Nummer der gentechnischen Anlage

67/90

Standort der gentechnischen Anlage

Freie Universität Berlin
FB VETMED
Institut für Virologie (WE 5)
Philippstraße 13
10115 Berlin

Haus 8

Laborraum:	EG	1.06	
Funktionsräume:	EG	1.03	Lager / Desinfektion
		1.04	Schleuse
		1.05	Schleuse / Desinfektion
		1.07	Materiallager / Schleuse / Lagerraum allgemein
Tierhaltungsräume:	EG	1.01, 1.02, 1.08 und 1.09	

Haus 18

Laborräume:	3. OG	401 (FACS-Anlage), 402, 404, 407 und 416/417 (Diagnostik)
Funktionsräume:	3. OG	403 Fotolabor
		405 Zentrifugen-/Geräteraum
		406 Zentrifugen-/Geräteraum
		414 Zentrifugenraum
		415 Autoklavenraum

Nummer und Bezeichnung der gentechnischen Arbeit

67/90-10

Erstellung von rekombinanten Herpesviren

Einstufung der einzelnen Teile der Arbeit

1. Arbeiten mit *E. coli* K12, in die Reportergene (z.B. β -Galaktosidasegen, GFP-Gen oder Luziferasegen) unter Kontrolle eukaryotischer bzw. viraler Promotoren (z.B. EF1-Promotor, CMV-immediate early Promotor) in pUC-abgeleiteten Standardplasmidvektoren/Suizidvektoren ohne Gefährdungspotential eingeführt wurden

Sicherheitsstufe 1

2. Arbeiten mit *E. coli* K12, in die subgenomische Nukleinsäuresequenzen, die auch mutiert sein können, von Herpesviren der Risikogruppe 2 in pUC-abgeleiteten Standardplasmidvektoren/Suizidvektoren ohne Gefährdungspotential eingeführt wurden

Sicherheitsstufe 1

3. Arbeiten mit *E. coli* K12, in die vollständige Genome von Herpesviren der Risikogruppe 2 im Vektor pBeloBAC11 eingeführt wurden,

auch kotransfiziert mit Standardplasmidvektoren mit subgenomischen Nukleinsäuresequenzen des jeweiligen Virus und/oder einem Markergen, z.B. für GFP, Luciferase oder einem Antibiotikaresistenzgen

oder

mit den vollständigen Genomen von Herpesviren der Risikogruppe 2 im Vektor pBeloBAC11, wobei die Genome Mutationen (Deletionen, Punktmutationen) oder Insertionen eines Markergens, z.B. für GFP, Luciferase oder ein Antibiotikaresistenzgen, aufweisen können

Sicherheitsstufe 2

4. Arbeiten mit etablierten Zelllinien (z.B. Vero oder HeLa), in die vollständige Genome von Herpesviren der Risikogruppe 2 im Vektor pBeloBAC11 eingeführt wurden, wobei die Genome Mutationen (Deletionen, Punktmutationen) oder Insertionen eines Markergens, z.B. für GFP, Luciferase oder ein Antibiotikaresistenzgen, aufweisen können

Sicherheitsstufe 2

5. Arbeiten mit rekombinanten Herpesviren, abgeben von den GVO zu Ziffer 4

Sicherheitsstufe 2

Projektleiter

Herr Prof. Dr. Klaus Osterrieder

Frau Dr. Kerstin Borchers

Herr Dr. Karsten Tischer

Herr Prof. Dr. Benedikt Kaufer

(für diese weitere Arbeit verantwortlich)

Beauftragter für die Biologische Sicherheit

Herr Dr. Klaus Michael Veit

Begründung:

Die Prüfung der Anzeige vom 29.08.2012 und der zugehörigen Unterlagen sowie die vorgenommene Sicherheitseinstufung haben ergeben, dass gegen die Durchführung weiterer gentechnischer Arbeiten entsprechend der vorliegenden Anzeige keine Bedenken bestehen.

Die von Ihnen vorgenommene Einschätzung, dass die o.g. Arbeit der Sicherheitsstufe 2 zuzuordnen ist, wird durch unsere Sicherheitseinstufung vom 20.09.2012 bestätigt. Unsere ausführliche Sicherheitseinstufung füge ich zu Ihrer Information bei.

Auf eine Stellungnahme der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) konnte verzichtet werden, da es sich um eine vergleichbare Arbeit gemäß § 12 Abs. 4 Satz 1 GentG handelt.

Die Vergleichbarkeit betrifft insbesondere die Herstellung rekombinanter Viren der Risikogruppe 2 unter Verwendung vollständiger Virusgenome. Sie bezieht sich unter anderem auf folgende Einzelstellungen der ZKBS: Az. 6790-01-1333 vom 07.07.1999 und Az. 6790-01-1423 vom 11.01.2002.

Dem Beginn der gentechnischen Arbeit war damit zuzustimmen.

Hinweis

Durch diesen Bescheid bleiben behördliche Entscheidungen, die ggf. für das gentechnische Vorhaben aufgrund anderer öffentlich-rechtlicher Vorschriften erforderlich sind, unberührt.

Verwaltungsgebühr

Verwaltungsgebührenfrei.

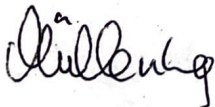
Kosten

Kosten sind nicht entstanden.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid ist der Widerspruch zulässig. Er ist innerhalb eines Monats nach Zustellung dieses Bescheides schriftlich oder zur Niederschrift beim Landesamt für Gesundheit und Soziales (Postanschrift: Postfach 310929, 10639 Berlin, Dienstgebäude: Turmstr. 21, Haus A, 10559 Berlin) zu erheben. Es wird darauf hingewiesen, dass bei schriftlicher Einlegung des Widerspruchs die Widerspruchsfrist nur dann gewahrt ist, wenn der Widerspruch innerhalb dieser Frist eingegangen ist.

Mit freundlichem Gruß
Im Auftrag



Müllenberg

Thu, 25.10.16

**Sicherheitseinstufung
gentechnischer Arbeiten**

**Landesamt für Gesundheit
und Soziales Berlin**

1 Zusammenfassung

1.1 **Nr. der Anlage:** 67/90
Nr. der Arbeit: 67/90-10

1.2 **Projektleiter:** Prof. Dr. Kaufer

1.3 **Betreiber:** Freie Universität Berlin

1.4 **Thema der gentechnischen Arbeit:**

Erstellung von rekombinanten Herpesviren

1.5 Kurzfassung des Vorhabens:

Die vollständigen Genome von Herpesviren, die bereits von der ZKBS in die Risikogruppe 2 eingestuft worden sind, sollen mit Hilfe bakterieller künstlicher Chromosomen (BAC) in *E. coli* K12-Derivate eingeführt und dort amplifiziert werden.

Zur Produktion von Viruspartikeln sollen die Virusgenome mit den BACs anschließend in etablierte Zelllinien (z.B. HeLa und Vero) eingebracht werden.

Mittels gerichteter Mutagenese sollen die Virusgenome mit Deletionen oder Punktmutationen versehen werden. Hierzu werden die Virusgenome mit den BACs in *E. coli* K12 eingebracht. Gleichzeitig wird ein Suizidvektor eingeführt, der einen Selektionsmarker mit flankierenden viralen Sequenzen enthält. Die Mutagenese erfolgt über homologe Rekombination mit Hilfe des Red-Rekombinationssystems des Bakteriophagen Lambda (Gene *gam*, *exo* und *beta*).

Ggf. werden Vektorsequenzen und Selektionsmarker anschließend mit Hilfe der homing Endonuklease I-SceI wieder entfernt.

Es sollen außerdem Reportergene wie *lacZ* oder GFP in die BAC-Konstrukte eingebracht werden.

Ziel der Arbeiten ist die Analyse von Virulenzfaktoren sowie die Entwicklung neuer Impfstoffe gegen die genannten Viren.

1.6 **Einschätzung der Sicherheitsstufe durch den Antragsteller:**

Sicherheitsstufe 2

2 Bewertung der vorgesehenen Arbeiten

2.1 **Risikogruppen der Spenderorganismen:**

gemäß § 5 Abs. 1 i.V.m. Anhang I Nr. 1 GenTSV

2.1.1 Bereits von der ZKBS eingestufte Herpesviren

Risikogruppe 2

Es liegt das vollständige Genom dieser Viren jeweils im Vektor pBeloBAC11 vor.

2.1.2 *Escherichia coli* K12

Risikogruppe 1

lacZ-Gen

2.1.3 *Aequorea victoria* *Photinus pyralis*

Risikogruppe 1

GFP-Gen, Luciferasegen

2.2 **Bewertung der Vektoren:**

erfolgt in Verbindung mit den Empfängerorganismen, siehe 2.3

2.3 **Risikogruppen der Empfängerorganismen:**

gemäß § 5 Abs. 1 i.V.m. Anhang I Nr. 1 GenTSV

2.3.1 *E. coli* K12

z.B. *E. coli* GS1783 (K12-Derivat mit einem ins Chromosom integrierten Lambda-Prophagen und einer arabinose-induzierbaren Expressionskassette für das Gen der homing Endonuklease I-SceI)

mit dem Vektor pBeloBAC11

[bakterielles künstliches Chromosom; *OriS* (*Ori2*) des F-Faktors von *E. coli*; *sopA* (*parA*), *sopB* (*parB*), *sopC* (*parC*) sorgen dafür, dass jede Tochterzelle eine Kopie des Plasmids erhält); *repE* (Replikationsinitiationsfaktor); SP6- und T7-Promotor, *loxP*-Sequenz, Lambda *cos* site, Chloramphenicolresistenzgen, *lacZα*-Sequenz]

und anderen pUC-abgeleiteten Standardplasmidvektoren/
Suizidvektoren ohne Gefährdungspotential

Risikogruppe 1

2.3.2 Etablierte Zelllinien

HeLa

[humanes Zervixkarzinom; enthält ins Genom integriert ca. 10-50 Kopien subgenomischer HPV 18 DNA]

Vero (Nierenzelllinie des Affen)

Risikogruppe 1

2.4 Risikogruppen der gentechnisch veränderten Organismen (GVO):
gemäß § 5 i.V.m. Anhang I Nr. 2 GenTSV

2.4.1 *E. coli* K12

mit Reportergenen (z.B. β -Galaktosidasegen, GFP-Gen oder Luziferasegen) unter Kontrolle eukaryotischer bzw. viraler Promotoren (z.B. EF1-Promotor, CMV-immediate early Promotor) in Vektoren gemäß 2.3.1

Risikogruppe 1

Begründung:

Es werden Nukleinsäuresequenzen ohne pathogenes Potential in *E. coli* K12 eingeführt.

Der Empfängerorganismus ist gemeinsam mit den verwendeten Vektoren als biologische Sicherheitsmaßnahme gemäß Anhang II Teil A GenTSV anerkannt.

2.4.2 *E. coli* K12

mit subgenomischen Nukleinsäuresequenzen, die auch mutiert sein können, von Herpesviren der Risikogruppe 2 in Vektoren gemäß 2.3.1

Risikogruppe 1

Begründung:

Es werden ausreichend charakterisierte subgenomische Nukleinsäuresequenzen ohne pathogenes Potential aus Organismen der Risikogruppe 2 in *E. coli* K12 eingeführt. Der Empfängerorganismus ist gemeinsam mit den verwendeten Vektoren als biologische Sicherheitsmaßnahme gemäß Anhang II Teil A GenTSV anerkannt.

2.4.3 *E. coli* K12

mit den vollständigen Genomen von Herpesviren der Risikogruppe 2 im Vektor pBeloBAC11,

auch kotransfiziert mit Standardplasmidvektoren mit subgenomischen Nukleinsäuresequenzen des jeweiligen Virus und/oder einem Markergen, z.B. für GFP, Luciferase oder einem Antibiotikaresistenzgen

oder

mit den vollständigen Genomen von Herpesviren der Risikogruppe 2 im Vektor pBeloBAC11, wobei die Genome Mutationen (Deletionen, Punktmutationen) oder Insertionen eines Markergens, z.B. für GFP, Luciferase oder ein Antibiotikaresistenzgen, aufweisen können

Risikogruppe 2

Begründung:

In *E. coli* K12 werden vollständige Genome von Viren der Risikogruppe 2 eingeführt. Das Risikopotential der rekombinanten Viren wird vollständig in die Risikobewertung einbezogen. Ein höheres Risikopotential als das des Wildtyps ist nicht zu erwarten.

2.4.4 Etablierte Zelllinien z.B. **Vero** oder **HeLa**

mit den vollständigen Genomen von Herpesviren der Risikogruppe 2 im Vektor pBeloBAC11, wobei die Genome Mutationen (Deletionen, Punktmutationen) oder Insertionen eines Markergens, z.B. für GFP, Luciferase oder ein Antibiotikaresistenzgen, aufweisen können

Risikogruppe 2

Begründung:

In etablierte Zelllinien der Risikogruppe 1 werden die vollständigen Genome von rekombinanten Herpesviren der Risikogruppe 2 eingeführt. In den Zellen kommt es zur Virusreplikation; es entstehen rekombinante Viren, die von den Zelllinien abgegeben werden. Diese lassen kein höheres Risikopotential als das der entsprechenden Wildtypviren erwarten.

2.4.5 Rekombinante Herpesviren, abgeben von den GVO gemäß 2.4.3

Risikogruppe 2

Begründung:

Es entstehen rekombinante Viren. Ein im Vergleich zum Wildtyp erhöhtes Risikopotential ist für die rekombinanten Viren nicht zu erwarten.

2.5 **Einstufung der gentechnischen Arbeit:**

gemäß § 7 Abs. 3 GenTSV (Laborbereich)

gemäß § 7 Abs. 5 GenTSV (Biologische Sicherheitsmaßnahmen)

2.5.1

zu 2.4.1

Sicherheitsstufe 1

Begründung:

Spender und Empfänger sind Organismen der Risikogruppe 1.

Es werden Nukleinsäuresequenzen ohne pathogenes Potential übertragen.

Die Empfängerorganismen sind gemeinsam mit den verwendeten Vektoren als biologische Sicherheitsmaßnahme gemäß Anhang II Teil A GenTSV anerkannt. Es liegen die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 4 und 5 GenTSV vor.

Die gentechnisch veränderten Organismen überschreiten gemäß der Risikobewertung nach § 5 GenTSV nicht das Gefährdungspotential von Organismen der Risikogruppe 1 und geben keine gentechnisch veränderten Organismen einer höheren Risikogruppe ab.

2.5.2

zu 2.4.2

Sicherheitsstufe 1

Begründung:

Spender sind Organismen der Risikogruppe 2, Empfänger sind Organismen der Risikogruppe 1.

Es werden Nukleinsäuresequenzen ohne pathogenes Potential übertragen.

Die Empfängerorganismen sind gemeinsam mit den verwendeten Vektoren als biologische Sicherheitsmaßnahme gemäß Anhang II Teil A GenTSV anerkannt. Es liegen die Voraussetzungen gemäß § 6 Abs. 4 und 5 GenTSV vor.

Die gentechnisch veränderten Organismen überschreiten gemäß der Risikobewertung nach § 5 GenTSV nicht das Gefährdungspotential von Organismen der Risikogruppe 1 und geben keine gentechnisch veränderten Organismen einer höheren Risikogruppe ab.

2.5.3

zu 2.4.3

Sicherheitsstufe 2

Begründung:

Spender sind Organismen der Risikogruppe 1 und 2, Empfänger sind Organismen der Risikogruppe 1.

Es werden vollständige Genome von Organismen der Risikogruppe 2 sowie Nukleinsäuresequenzen ohne pathogenes Potential übertragen.

Die gentechnisch veränderten Organismen überschreiten gemäß der Risikobewertung nach § 5 GenTSV nicht das Gefährdungspotential von Organismen der Risikogruppe 2 und geben keine gentechnisch veränderten Organismen einer höheren Risikogruppe ab.

2.5.4

zu 2.4.4

Sicherheitsstufe 2

Begründung:

Spender sind Organismen der Risikogruppe 1 und 2, Empfänger sind Organismen der Risikogruppe 1.

Es werden vollständige Genome von Organismen der Risikogruppe 2 sowie Nukleinsäuresequenzen ohne pathogenes Potential übertragen.

Die gentechnisch veränderten Organismen überschreiten gemäß der Risikobewertung nach § 5 GenTSV nicht das Gefährdungspotential von Organismen der Risikogruppe 2 und geben keine gentechnisch veränderten Organismen einer höheren Risikogruppe ab.

2.5.5

zu 2.4.5

Sicherheitsstufe 2

Begründung:

Die gentechnisch veränderten Organismen sind rekombinante Viren der Risikogruppe 2, siehe auch Begründung zu 2.4.4.

2.6 **Sicherheitsmaßnahmen:**

gemäß Anhang III Teil A GenTSV (Laborbereich)

Zu 2.5.1 und 2.5.2

Stufe 1

Zu 2.5.3, 2.5.4 und 2.5.5

Stufe 2

Weitere Maßnahmen: Keine

Berlin, den 20.09.2012