

dr 07.03 RA 12

# 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

Geschäftszeichen (bitte immer angeben)  
IV C 25 - 92/14-2-i1  
IV C 25 - 92/14-3-i1  
IV C 25 - 92/14-S1-i1

Dienstgebäude:  
Turmstraße 21, Haus A

Bearbeiter/in:  
Dr. Daniel Granada  
Zimmer: 03.32

Telefon: +49 30 90229 2415

Telefax: +49 30 9028 5098

E-Mailadresse:  
Daniel.Granado@lageso.Berlin.de  
(nicht für Dokumente mit elektronischer Signatur)

Elektronische Zugangseröffnung gem. § 3a  
Abs. 1 VwVfG: [post@lageso.berlin.de](mailto:post@lageso.berlin.de)

Datum: 04.03.2024

## Antrag auf Zustimmung zur chemischen Inaktivierung von gentechnisch veränderten Organismen in einer gentechnischen Anlage der Sicherheitsstufe 2

### Anlage 92/14

Ihr Schreiben vom 19.12.2023, hier per E-Mail eingegangen am 20.12.2023 sowie Ihre E-Mail vom 09.02.2024

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf der Grundlage der o. g. Schreiben ergeht folgender

## Zustimmungsbescheid

Dem Betreiber wird gemäß § 25 Abs. 2 GenTSV<sup>1</sup> die Zustimmung zur Inaktivierung von Probenmaterial, welches rekombinantes humanes Herpesvirus 1 und rekombinantes Influenza A Virus der Risikogruppe 2 sowie gentechnisch veränderte *E. coli* Bakterien der Risikogruppe 1 enthält und im Rahmen von gentechnischen Arbeiten in der gentechnischen Anlage 92/14 der Sicherheitsstufe 2 anfällt, erteilt.

<sup>1</sup> Gentechnik-Sicherheitsverordnung vom 12. August 2019 (BGBl. I S. 1235)

### Verkehrsverbindungen:

Eingang Turmstr. 21  
U 9 Turmstraße

Bus M 27, 245, TXL  
Haltestelle U-Turmstraße

Bus 101, 123, 187 Haltestelle  
Turmstr./ Lübecker Str.

Eingang Birkenstr. 62  
U 9 Birkenstraße  
Kein Aufzug vorhanden

Bus M 27, Haltestelle  
Havelberger Str.

Bus 123, Haltestelle Birkenstr.  
/ Rathenower Str.

Sprechzeiten  
nach telefonischer  
Vereinbarung

Zahlungen bitte  
bargeldlos an die  
Landeshauptkasse  
Klosterstr. 47  
10179 Berlin

### Geldinstitut

Postbank Berlin

Landesbank Berlin

Deutsche  
Bundesbank  
Filiale Berlin

### IBAN

DE47 1001 0010 0000 0581 00

DE25 1005 0000 0990 0076 00

DE53 1000 0000 0010 0015 20

### Internetadresse:

<https://www.lageso.berlin.de>



Die Zustimmung bezieht sich auf eine Inaktivierung des im Folgenden beschriebenen Probenmaterials unter den hier aufgeführten Anwendungsbedingungen:

Probenmaterial:

1. Rekombinantes humanes Herpesvirus 1 der Risikogruppe 2 (hergestellt in S2-Arbeit 92/14-2)
2. Rekombinantes Influenza A Virus der Risikogruppe 2 (hergestellt in S2-Arbeit 92/14-3)
3. Gentechnisch veränderte *E. coli* Bakterien der Risikogruppe 1 wie z. B. K12-Derivate (hergestellt bzw. verwendet z. B. in S1-Arbeit Nr. 10 der gentechnischen Anlage 92/14)

sowie ggf. eukaryotische Zellkulturen der Risikogruppe 1, welche ggf. mit diesen Organismen infiziert wurden.

Anwendungsbedingungen:

1. Inkubation des Probenmaterials in einer 4 % Formaldehydlösung PBS<sup>2</sup> für 30 Minuten bei Raumtemperatur (20-25°C).
2. Inkubation von zellfreien rekombinanten Influenza A Viren in einer mindestens 0,015 % Formaldehydlösung für 16 Stunden bei 37°C.

Begründung:

Der Antragsteller beabsichtigt eine chemische Inaktivierung des Probenmaterials zur weiteren Analyse außerhalb der gentechnischen Anlage. Da die Proben durch Autoklavieren für die geplanten Analysen unbrauchbar werden würden, ist eine chemische Inaktivierung notwendig. Die Inaktivierung des Probenmaterials soll durch eine Inkubation mit einer Formaldehydlösung erfolgen.

Bei der Verwendung von Formaldehydlösungen zur Fixierung von Proben handelt es sich um ein etabliertes Verfahren. Formaldehyd ist eine organisch-chemische Verbindung die durch Interaktionen mit Aminogruppen von Proteinen und Nukleinsäuren u. a. zur Vernetzung der Proteine führt und dadurch zur Inaktivierung von Zellen, Bakterien und Viren führen kann.<sup>3</sup>

Die Wirksamkeit des Inaktivierungsverfahrens unter den oben genannten Anwendungsbedingungen wurde für die zu inaktivierenden Organismen u. a. durch Vorlage publizierter Daten wie folgt hinreichend belegt:

Inaktivierung von *E. coli*:

Die Publikation von Zhu et al. beschreibt, dass eine 5-minütige Inkubation einer *E. coli* Bakteriensuspension in einer 4 % Formaldehydlösung (4 % (w/v) Paraformaldehyd) bei 4°C zu einer vollständigen Inaktivierung der Bakterien führt.<sup>4</sup>

Inaktivierung von Influenza A Viren:

Die Publikation von Shahid et al. beschreibt, dass aviäre Influenza A Viren (H5N1) mit einer Ausgangskonzentration von 10<sup>8</sup> EID<sub>50</sub>/ml (*Embryo Infectious Dose*) nach einer 15-minütigen Inkubation in einer 0,6 % Formalin-Lösung (entspricht etwa einer 0,22 % Formaldehydlösung) bei Raumtemperatur keine Infektiosität mehr aufweisen.<sup>5</sup>

---

<sup>2</sup> Phosphat-gepufferte Salzlösung (engl. *phosphate-buffered saline*)

<sup>3</sup> Russell, Hugo & Ayliffe's „Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilization“, 4. Edition, 2004

<sup>4</sup> Zhu, L., Rajendram, M., & Huang, K. C. (2021). Effects of fixation on bacterial cellular dimensions and integrity. *iScience*, 24(4), 102348

<sup>5</sup> Shahid, M. A., Abubakar, M., Hameed, S., & Hassan, S. (2009). Avian influenza virus (H5N1); effects of physico-chemical factors on its survival. *Virology journal*, 6, 38.

Des Weiteren beschreibt die Publikation von Kap et al., dass eine 15-minütige Inkubation bei Raumtemperatur von mit Influenza A Viren (H3N2) infizierten MDCK-Zellen in einer 4 % Formaldehyd-Lösung in der Inaktivierung der viralen Partikel resultierte, so dass kein zytopathischer Effekt oder keine Infektiosität mehr nachweisbar waren.<sup>6</sup>

Die Publikation von Pawar et al. beschreibt außerdem, dass eine 16-stündige Inkubation aviärer Influenza A Viren in einer 0,04 % Formalin-Lösung (entspricht etwa einer 0,015 % Formaldehydlösung) bei 37°C zu einer vollständigen Inaktivierung der Viren führt.<sup>7</sup>

#### Inaktivierung des Humanen Herpesvirus 1 (HHV-1):

Unpublizierte Daten, welche einer anderen Landesbehörde (Regierung von Oberbayern) vorgelegt wurden, zeigen, dass nach einer 20-minütigen Inkubation HHV-1-infizierter Zellen in einer 4 % Formaldehydlösung (4 % (w/v) Paraformaldehyd) keine Infektiosität mehr nachweisbar ist. Die Landesbehörde stimmte aufgrund der vorgelegten Inaktivierungskinetik einer chemischen Inaktivierung unter den genannten Bedingungen zu (Az. 55.1-8791-11.748).

Die Wirksamkeit der Inaktivierung der betreffenden Organismen mit Formaldehyd wird durch die genannten Publikationen und vorliegenden Inaktivierungskinetiken hinreichend belegt. Die oben genannten Anwendungsbedingungen sind somit ausreichend, um die chemische Inaktivierung zu gewährleisten.

Dem Antrag wird daher zugestimmt.

#### Die Zustimmung ist mit folgenden Auflagen verbunden:

1. Für das o. g. Verfahren der chemischen Inaktivierung ist vor der ersten Anwendung eine detaillierte Arbeitsvorschrift (SOP) mit allen für die Verfahrensdurchführung sicherheitsrelevanten Einzelheiten zu erstellen.
2. Diese SOP ist in die Betriebsanweisung nach § 17 GenTSV aufzunehmen. Alle Beschäftigten sind nach dieser Betriebsanweisung jährlich zu unterweisen. Die Unterweisung ist schriftlich zu dokumentieren. Die Durchführung des o. g. Verfahrens darf nur durch unterwiesene Beschäftigte erfolgen.
3. Da eine Formaldehydlösung instabil ist und zu Ameisensäure oxidiert, ist die Gebrauchslösung bei einem pH-Wert unter 6,5 oder spätestens alle 3 Monate gegen eine frische Lösung auszutauschen. Das Ansetzen sowie die verwendete Chemikaliendosis sind im Rahmen einer Kontrollliste aufzuzeichnen.
4. Die gentechnisch veränderten Organismen (GVO) müssen während der Inaktivierung stets vollständig mit der Formaldehyd Lösung bedeckt sein.
5. Das angewendete zugelassene Inaktivierungsverfahren ist in den gentechnischen Aufzeichnungen nach GenTAufzV<sup>8</sup> zu vermerken.

---

<sup>6</sup> Kap, M., Arron, G. I., Loibner, M., Hausleitner, A., Siaulyte, G., Zatloukal, K., Murk, J. L., & Riegman, P. (2013). Inactivation of Influenza A virus, Adenovirus, and Cytomegalovirus with PAXgene tissue fixative and formalin. *Biopreservation and biobanking*, 11(4), 229-234.

<sup>7</sup> Pawar, S. D., Murtadak, V. B., Kale, S. D., Shinde, P. V., & Parkhi, S. S. (2015). Evaluation of different inactivation methods for high and low pathogenic avian influenza viruses in egg-fluids for antigen preparation. *Journal of virological methods*, 222, 28-33.

<sup>8</sup> Gentechnik-Aufzeichnungsverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. November 1996 (BGBl. I S. 1644), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 28. April 2008 (BGBl. I S. 766) geändert worden ist

6. Es ist sicherzustellen, dass durch eine sachgemäße Entsorgung der restlichen Formaldehydlösung keine schädlichen Umwelteinwirkungen ausgehen.

Hinweise:

Die Zustimmung bezieht sich nur auf die unter „Probenmaterial“ aufgeführten GVO und die mit diesen GVO infizierten Zellen, deren gentechnische Veränderung nicht die Erhöhung ihrer Stabilität beabsichtigt. Sollten GVO mit erhöhter Tenazität Ziel der gentechnischen Veränderung sein oder sich Hinweise auf eine erhöhte Tenazität der GVO ergeben, ist eine Neubewertung des chemischen Inaktivierungsverfahrens notwendig und eine erneute Zustimmung durch das LAGeSo erforderlich.

Sollten Sie beabsichtigen, ein anderes als in diesem Bescheid aufgeführtes Verfahren der Inaktivierung anzuwenden, ist vorher die Wirksamkeit des Verfahrens für diese Organismen gemäß § 25 GenTSV nachzuweisen sowie eine Zustimmung durch das LAGeSo erforderlich.

Dieser Bescheid ist nur gültig im Zusammenhang mit den Bescheiden IV C 23 - 92/14-1 vom 09.06.2022, IV C 23 - 92/14-2 vom 28.07.2022 und IV C 23 - 92/14-3 vom 15.11.2022 und ist mit diesen aufzubewahren. Die weiteren Bestandteile der Bescheide IV C 23 - 92/14-1, IV C 23 - 92/14-2 und IV C 23 - 92/14-3 bleiben unberührt.

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

Verwaltungsgebühr

Verwaltungsgebührenfrei.

Kosten

Kosten sind nicht entstanden.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid ist der Widerspruch zulässig. Der Widerspruch ist innerhalb eines Monats, nachdem der Verwaltungsakt dem Beschwerdeführer bekanntgegeben worden ist, schriftlich, in elektronischer Form nach § 3a Absatz 2 des Verwaltungsverfahrensgesetzes oder zur Niederschrift beim Landesamt für Gesundheit und Soziales, Turmstraße 21, 10559 Berlin zu erheben.

**Hinweis:**

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

D. Granada

