

GENTECHNIKBUCH: 3. KAPITEL

LISTE RISIKOBEWERTETER MIKROORGANISMEN FÜR GENTECHNISCHE ARBEITEN – TEIL 1: BAKTERIEN

(beschlossen von der Gentechnikkommission am 16. Juni 2005)

1.) Vorwort

Die auf Grund des Gentechnikgesetzes (GTG) erlassene Systemverordnung 2002, BGBl. II Nr. 431/2002, erläutert im Teil B die Vorgehensweise zur Sicherheitseinstufung von GVO. Als erster Schritt zur Sicherheitseinstufung sind für die konkrete Arbeit oder Arbeitsreihe mit GVO nach dem Stand von Wissenschaft und Technik die nachteiligen Folgen für die Sicherheit (§1 Z 1 GTG) in Verbindung mit den verwendeten Spender- oder Empfängerorganismen, den verwendeten Vektoren, den eingefügten fremden Nukleinsäureabschnitten, den herzustellenden oder verwendeten GVO und den von diesen GVO auf Grund der neu eingefügten Nukleinsäureabschnitte gebildeten Genprodukten festzustellen.

Dabei sind die in § 6 Abs. 3 GTG angeführten allgemeinen Kriterien für die Risikogruppe 1 sowie gegebenenfalls national oder international anerkannte Listen von Spender- oder Empfängerorganismen, insbesondere die Liste gemäß Anhang II der Verordnung biologische Arbeitsstoffe, BGBl. II Nr. 237/1998, oder andere internationale oder nationale Klassifizierungssysteme (WHO, NIH usw.) sowie deren auf Grund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und technischer Fortschritte aktualisierte Fassungen zu berücksichtigen. Diese Listen beschreiben natürliche Mikroorganismen und stützen sich in der Regel auf deren Pathogenität für Menschen, Tiere und Pflanzen und auf die Schwere und die Übertragbarkeit der möglicherweise verursachten Krankheit. Ferner können Klassifizierungssysteme für tierische und pflanzliche Krankheitserreger (in der Regel auf nationaler Ebene erstellte Systeme) herangezogen werden.

Die Liste gemäß Anhang II der Verordnung biologische Arbeitsstoffe, BGBl. II Nr. 237/1998, ist allerdings nicht sehr umfassend und mittlerweile taxonomisch nicht mehr auf dem neuesten Stand.

Um dieses Problem zu lösen und den Anwendern eine umfassende, aktuelle Liste von Spender- und Empfängerorganismen zur Verfügung zu stellen, hat das BMGF Abt. IV/B/12 ausgehend von bestehenden Listen im In- und Ausland (hauptsächlich Deutschland und der Schweiz) den Entwurf einer österreichischen Liste zur Klassifizierung von Mikroorganismen erstellt. Dieser Entwurf wurde im wissenschaftlichen Ausschuss der Gentechnikkommission für Arbeiten mit GVO im geschlossenen System zur Diskussion gestellt und nach geringfügigen Änderungen der Gentechnikkommission zur Beschlussfassung als 3. Kapitel des Gentechnikbuches vorgeschlagen. Die diesbezügliche Beschlussfassung durch die Gentechnikkommission erfolgte in deren Sitzung vom 16. Juni 2005. Der hier vorliegende 1. Teil dieser Liste behandelt die Klassifizierung von Bakterien. Weitere Listen (Viren, Pilze, Zellkulturen) sind in Ergänzung dieses Kapitels vorgesehen.

2.) Anmerkungen zur Nomenklatur:

Werden für eine Art zwei verschiedene Bezeichnungen verwendet, die formal für beide gültig sind („homotypic synonym“), so wird darauf durch ein Gleichheitszeichen (=) aufmerksam gemacht.

Werden für eine Art zwei verschiedene Bezeichnungen verwendet, von denen eine formal Priorität gegenüber der anderen besitzt („heterotypic synonym“), so wird darauf mit dem Hinweis „syn.“ verwiesen. Dabei besitzt die an zweiter Stelle (nach „syn.“) genannte Bezeichnung Priorität.

Arten, deren Bezeichnungen nach dem 1.1.1980 (Approved List of Bacterial Names. Int. J. Syst. Bacterio., 1980, 30, 225-242) geändert wurden, sind in der Liste unter ihrem gültigen Namen zu finden. Die frühere Bezeichnung (Basionym) wird in Klammern () nach der gültigen Bezeichnung angegeben. Annex II listet diese Arten in alphabetischer Reihenfolge nach den alten Namen auf.

3.) Bemerkungen zu den Risikogruppen (adaptiert nach BG Chemie Merkblatt B 006 8/98 ZH 1/346):

Risikogruppe 1:

Beim Umgang mit den der Gruppe 1 zugeordneten Bakterien besteht nach dem Stand von Wissenschaft und Technik kein oder nur ein vernachlässigbares Risiko für die Sicherheit (§ 1 Z 1 GTG). Beim Umgang mit diesen Bakterien in Laboratorien und Produktionsbereichen sind die Maßnahmen der Sicherheitsstufe 1 durchzuführen.

Folgende Bakteriengruppen haben keine Bedeutung als Krankheitserreger und können daher der Risikogruppe 1 zugeordnet werden.

- Psychrophile Bakterien (Wachstumsoptimum 10 – 15°C)
- Thermophile Bakterien (Wachstumsoptimum 40 – 55°C)
- Obligat acidophile Bakterien (Wachstum nur unter pH 4,5)
- Obligat alkalophile Bakterien (Wachstum nur über pH 7,5)
- Obligat chemolitotrophe Bakterien
- Obligat phototrophe, anoxygene Bakterien
- Obligat phototrophe, oxygene Bakterien (Cyanobakterien)
Die mit 2000 Bakterienarten umfangreiche Gruppe der Cyanobakterien wurde wegen der unklaren Klassifizierung und Nomenklatur nicht namentlich in die nachfolgende Liste aufgenommen. Es sind jedoch keine Cyanobakterien bekannt, die beim Menschen Infektionskrankheiten verursachen können, sodass alle Cyanobakterien der Gruppe 1 zuzuordnen sind.
- Bakterien, die seit langem im Produktionsbereich und auch bei produktionsstypischen Arbeiten in Laborbereichen angewendet werden, ohne dass beim Menschen Erkrankungen beschrieben wurden. Hierbei handelt es sich z.B. um Laktobazillen. Ebenso ist *Bacillus subtilis* als Produktionsstamm von Waschmittel-enzymen zu nennen, mit dem seit Jahrzehnten in der Industrie sicher umgegangen wird.
- Als Saprophyten vorkommende Bakterien, die aufgrund ihrer ökologischen Stellung kein Infektionspotential gegenüber dem Menschen besitzen, und bei denen demzufolge keine von ihnen ausgelösten Krankheiten dokumentiert sind.
- Stämme von Bakterien der Risikogruppen 2 und 3, die ihre Virulenz dauerhaft verloren haben, von denen also experimentell erwiesen oder auf Grund langjähriger Erfahrung bekannt ist, dass sie genauso sicher sind, wie Organismen der Risikogruppe 1.

Einige der Risikogruppe 1 zugeordneten Bakterien wurden in Ausnahmefällen aus klinischem Material von immunsupprimierten oder –kompromittierten Patienten isoliert. Der Kausalzusammenhang zwischen den nachgewiesenen Bakterien war häufig nicht sicher zu belegen. Darüber hinaus war die Spezieszugehörigkeit oftmals nicht entsprechend dem heutigen Stand der Taxonomie abgesichert. Die entsprechenden Species sind in der Liste mit einem Pluszeichen (+) gekennzeichnet. Der teilweise jahrzehntelange sichere Umgang mit diesen Bakterien rechtfertigt das Beibehalten der Einstufung in Risikogruppe 1.

Wenn bei der Analyse von Boden-, Wasser- oder Luftproben Organismen im Labormaßstab bearbeitet werden, beispielsweise zum Zwecke der Keimzahlbestimmung oder beim Screening nach neuen Naturstoffproduzenten, so kann zunächst davon ausgegangen werden, dass in der Regel die Schutzmaßnahmen der Gruppe 1 ausreichen.

Falls jedoch Isolate weiter bearbeitet werden sollen, muss deren Identität soweit bestimmt werden, dass ihr individuelles Gefährdungspotential abgeschätzt werden kann. Danach muss mit ihnen in Arbeitsbereichen umgegangen werden, die dem jeweiligen Gefährdungspotential entsprechen.

Umweltisolate, die sich keiner bekannten Bakterienart zuordnen lassen, jedoch wenigstens bis zur Gattungsebene zuverlässig identifiziert wurden, sind wie Arten zu bewerten, die in die Gruppe 1 eingeordnet und mit (+) gekennzeichnet sind, sofern

- sie zu Gattungen gehören, in denen Krankheitserreger potentiell möglich, aber nicht zu erwarten sind, oder
- die Zugehörigkeit zu einzelnen bekanntermaßen pathogenen Arten einer sonst überwiegend aus apathogenen Arten bestehende Gattung sicher ausgeschlossen werden kann.

Beim Umgang mit diesen Bakterien wird als zusätzliche Schutzmaßnahme empfohlen, einen Hygieneplan aufzustellen und die Arbeitsflächen sowie die Hände nach Beendigung der Arbeiten zu desinfizieren.

Risikogruppe 2:

Bei den der Risikogruppe 2 zugeordneten Bakterien ist nach dem Stand von Wissenschaft und Technik von einem geringen Risiko für die Sicherheit (§ 1 Z 1 GTG) auszugehen. Diese Bakterien können Krankheiten hervorrufen. Das Risiko ist, unter Berücksichtigung der Infektiosität, der Pathogenität und des Vorhandenseins von prophylaktischen und/oder therapeutischen Maßnahmen für die Beschäftigten und die Bevölkerung, gering.

Demzufolge ist unter Berücksichtigung ihrer natürlichen Verbreitung das Austreten von Bakterien aus Labor- und Produktionsbereichen auf ein Maß zu verringern, dass eine Gesundheitsgefährdung für die Beschäftigten und die Umwelt vermieden wird. Dies wird durch die Einhaltung der Maßnahmen der Sicherheitsstufe 2 gewährleistet.

Anhand von einigen Beispielen sollen die naturwissenschaftlichen und/oder medizinischen Zusammenhänge aufgezeigt werden, die zur Eingruppierung von Bakterien in die Risikogruppe 2 geführt haben:

- *Streptococcus mutans*:
lebt auf der Mundschleimhaut des Menschen und ist an der Entstehung der Karies wesentlich beteiligt. Darüber hinaus kann er als fakultativ pathogener Erreger in seltenen Fällen z.B. eine Endokarditis verursachen.
- *Clostridium tetani*:
der Erreger des Wundstarrkrampfes, ist ein sporenbildendes, anaerobes Bakterium, welches seinen primären natürlichen Standort im Darm von Mensch und Tier hat. Seine Dauerformen, die Sporen, sind in der Umwelt zumindest in ländlichen Gegenden so weit verbreitet, dass ein regelmäßiger Kontakt mit den Sporen gegeben sein kann, ohne dass es deshalb häufig zu Infektionen kommt, auch wenn kein Impfschutz besteht.
- *Vibrio cholerae*:
der Erreger der Cholera ist ein Bakterium, das eine hohe Infektionsdosis benötigt. Die Infektion erfolgt hauptsächlich über fäkalienseuchtes Trinkwasser. Der Luftweg als Infektionsquelle ist ausgeschlossen. Das Bakterium ist empfindlich gegen Austrocknen.

Der Risikogruppe 2 sind auch Bakterien zugeordnet, die unter natürlichen Bedingungen immunkompetente Menschen nicht befallen, jedoch bei Wirbeltieren Krankheiten verursachen können. Sie sind zusätzlich mit einem „t“ gekennzeichnet.

Wenn zum Zwecke der Anreicherung oder Identifizierung der Krankheitserreger von klinischem Material ausgegangen wird, sind zunächst die Sicherheitsmaßnahmen einzuhalten, die für den Umgang mit Bakterien der Risikogruppe 2 gelten. Nach Identifizierung der Isolate ist dann unter den entsprechenden Sicherheitsbedingungen weiterzuarbeiten.

Risikogruppe 3:

Bei den der Risikogruppe 3 zugeordneten Bakterien ist nach dem Stand von Wissenschaft und Technik von einem mäßigen Risiko für die Sicherheit (§ 1 Z 1 GTG) auszugehen. Diese Bakterien können Krankheiten hervorrufen. Das Risiko ist unter Berücksichtigung der Infektiosität, der Pathogenität und des Vorhandenseins von prophylaktischen und/oder therapeutischen Maßnahmen für die Beschäftigten und die Umwelt mäßig. Die Erkrankungen, die durch Krankheitserreger der Risikogruppe 3 hervorgerufen werden, können allerdings schwer bis lebensbedrohend sein. Wenn eine Therapie möglich ist, ist es häufig notwendig, sie schnell einzuleiten.

Beim Umgang mit Bakterien der Risikogruppe 3 muss der Austritt in die Arbeitsbereiche und in die Umwelt verhindert werden. Dies wird durch die Einhaltung der Maßnahmen der Sicherheitsstufe 3 gewährleistet. Falls es zu einem störungsbedingtem Austritt von diesen Bakterien aus den Kulturgefäßen kommt, müssen Einrichtungen vorhanden sein und Maßnahmen ergriffen werden, die eine schnelle Dekontamination ermöglichen und somit den Schutz der Beschäftigten und der Umwelt sicherstellen. Die Maßnahmen sind in einem detaillierten Notfallplan festzulegen.

Bei einer Reihe von Bakterien, die in die Risikogruppe 3 eingestuft sind, ist normalerweise nicht mit einer Infektion auf dem Luftweg zu rechnen. Sie sind zusätzlich mit zwei Sternchen „**“ gekennzeichnet.

Anhand von einigen Beispielen sollen die naturwissenschaftlichen und/oder medizinischen Zusammenhänge aufgezeigt werden, die zur Eingruppierung von Bakterien in die Risikogruppe 3 geführt haben:

- *Shigella dysenteriae* (Serovar 1):
ist der Erreger der schwersten Form der bakteriellen Ruhr. Diese kann durch Schmierinfektionen zustande kommen. Eine Übertragung durch kontaminiertes Wasser oder Lebensmittel ist aber ebenso möglich und wird wie die Kontaktinfektion (Schmierinfektion), durch unzureichende hygienische Bedingungen gefördert. Eine Übertragung des Erregers durch Aerosole ist unter normalen Bedingungen dagegen auszuschließen.
- *Mycobacterium tuberculosis*:
der Erreger der Tuberkulose, ist stark infektiös und kann über den Luftweg übertragen werden. Die Erkrankung ist schwer und eine Therapie langwierig. Ein Impfschutz ist möglich.
- *Yersinia pestis*:
der Erreger der Pest, ist so virulent, dass schon 5 Keime im Tiermodell ausreichen, um das Krankheitsbild auszulösen. Die Pest kann außer durch Flohstiche auch über den Luftweg (Lungenpest) übertragen werden und ist dann immer eine akut lebensbedrohende Infektionskrankheit. Eine Therapie mit Antibiotika ist nur dann erfolgreich, wenn sie kurz nach der Infektion begonnen wird. Ein Impfschutz ist möglich.

Risikogruppe 4:

Bei den der Risikogruppe 4 zugeordneten Mikroorganismen ist nach dem Stand von Wissenschaft und Technik von einem hohen Risiko für die Sicherheit (§ 1 Z 1 GTG) auszugehen. Die der Risikogruppe 4 zugeordneten Mikroorganismen können Krankheiten hervorrufen. Das Risiko ist unter Berücksichtigung der Infektiosität, der Pathogenität und des Vorhandenseins von prophylaktischen und/oder therapeutischen Maßnahmen für die Beschäftigten und die Umwelt hoch.

Bisher wurde kein Bakterium der Risikogruppe 4 zugeordnet.

4.) Legende

- a** Validierte systematische Bezeichnung der Organismen nach J. P. Euzéby: List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature (<http://www.bacterio.cict.fr/>)
- b** Risikogruppe
- **** bei Bakterien der Risikogruppe 3, die mit zwei ** gekennzeichnet sind, ist normalerweise nicht mit einer Infektion auf dem Luftwege zu rechnen (Kennzeichnung gemäß Arbeitnehmerschutz-Richtlinie 2000/54/EG)
- ?** bei einem ? hinter der Risikogruppe ist nach heutigem Kenntnisstand eine endgültige Einstufung noch nicht möglich
- 1** Einstufung nach der Richtlinie 2000/54/EG
- p** pathogen für Pflanzen
- +** In Einzelfällen als Krankheitserreger nachgewiesen oder vermutet, überwiegend bei erheblich abwehrgeminderten Menschen
- p?** Nach heutigem Kenntnisstand kann noch nicht endgültig entschieden werden ob der Organismus pflanzenpathogen ist
- t** pathogen für Wirbeltiere, der Mensch wird in der Regel nicht befallen. Wenn ein Bakterium sowohl human- als auch tierpathogen ist entfällt die Kennzeichnung
- t?** Nach heutigem Kenntnisstand kann noch nicht endgültig entschieden werden, ob der Organismus für Wirbeltiere pathogen ist
- TA** Arten, von denen Stämme bekannt sind, die langjährig sicher in der technischen Anwendung gehandhabt wurden. Diese bewährten Stämme können daher nach den Eingruppierungskriterien in die Gruppe 1 fallen. Die Kennzeichnung mit TA erhebt allerdings keinen Anspruch auf Vollständigkeit. In Spezies ohne diese Kennzeichnung können deshalb ggf. auch Stämme mit den Merkmalen „TA“ vorkommen
- T** Organismus produziert Toxine
- V** Ein wirksamer Impfstoff steht zur Verfügung

Organismen der **Risikogruppe 3** sind **fett** hervorgehoben