

Sicherheitsrelevante Forschung in der Virologie

Aufruf für einen rationalen Diskurs über Risiken und Chancen von „Gain-of-Function-Forschung“ in der Virologie

Medienberichte über die Risiken und die Notwendigkeit von Forschung an infektiösen Viren und den strukturellen Maßnahmen zur Kontrolle, Überwachung und Risikoreduzierung dieser Arbeiten haben

- Gain-of-Function (GoF) ist ein wichtiger Bestandteil der virologischen Forschung
- In den meisten Fällen führt GoF nicht zu erhöhter Pathogenität
- GoF ist in Deutschland durch das Gentechnik-Gesetz streng reguliert
- GoF-Projekte werden auf vielen Ebenen sicherheitsbewertet
- GoF ist für die Erforschung antiviraler Medikamente und Impfstoffe unerlässlich

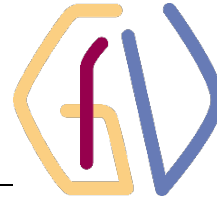
während der SARS-CoV-2 Pandemie deutlich zugenommen. Dabei wird insbesondere der Begriff „Gain-of-Function“ häufig in wenig differenzierter Form verwendet und der fälschliche Eindruck vermittelt, diese Methode würde vorwiegend gezielt von Forschern angewendet, um die Pathogenität von Krankheitserregern zu erhöhen.

Die Gesellschaft für Virologie (GfV) e.V. begrüßt das große öffentliche Interesse an der virologischen Forschung. Die Fachgesellschaft

wendet sich mit diesem Positionspapier an Medienvertreter*innen, Wissenschaftler*innen sowie interessierte Personen und fasst das bewährte regulative Rahmenwerk für Gain-of-Function (GoF) Forschung zusammen. Gleichzeitig wirbt die GfV für einen rationalen und sachlichen Diskurs über die Risiken und Chancen von GoF in der virologischen Forschung.

Was bedeutet GoF in der virologischen Forschung?

In der virologischen Forschung steht dieser Begriff für eine wissenschaftliche Methodik, bei der Veränderungen in das Erbmateriale eines Virus eingeführt werden, um die Bedeutung des veränderten Genabschnitts für die Eigenschaften des Krankheitserregers zu studieren. Diese genetischen Veränderungen können folgenlos bleiben oder bestimmte Eigenschaften des Virus abschwächen oder verstärken. Dies kann prinzipiell in zwei unterschiedlichen experimentellen Ansätzen erfolgen. Entweder durch gezielte Veränderungen des Erbmateriale mittels molekularbiologischer Verfahren der Gentechnik oder aber durch adaptive Verfahren, wie z.B. durch Kultivieren des Virus in einer veränderten Umgebung, wodurch bestimmte Mutationen selektiert werden. GoF-Ansätze sind daher nicht notwendigerweise mit einer Anwendung von gentechnischen Methoden verknüpft. Ein Beispiel wäre die Selektion von viralen Resistenzen gegen antivirale Medikamente oder von Immunfluchtvarianten durch das Vermehren eines Virus in Gegenwart eines neutralisierenden Antikörpers (z.B. nach erfolgter Impfung). Um zu verstehen, wie sich Viren an das menschliche Immunsystem anpassen oder Resistenzen gegen antivirale Therapien entwickeln können und welche Maßnahmen dagegen schützen können, ist diese Art der Forschung wichtig. Anders als die verbreitete Annahme führt die Nutzung von GoF-Methoden an Viren nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung der Pathogenität, sie bietet der Wissenschaft aber viele verschiedene Vorteile. Ein Beispiel dafür ist das



Einfügen von Genen für Fluoreszenzproteine in ein Virusgenom, wodurch infizierte Zellen im Laborversuch einfacher zu identifizieren sind. Dabei wird die Pathogenität nicht erhöht.

Darum brauchen wir GoF-Forschung

Viren haben die natürliche Fähigkeit, sich durch Mutationen in ihrem Erbgut ständig zu verändern. Dies ist Teil ihrer natürlichen Evolution, um sich beispielsweise an neue Wirte anzupassen, dem Immunsystem zu entgehen oder Resistenzen gegen antivirale Medikamente zu entwickeln. Der Erwerb von GoF-Mutationen, die sich positiv auf die Virusvermehrung auswirken, ist somit eine intrinsische Fähigkeit von Viren. Das Ziel der virologischen Forschung ist es, die vielfältigen und komplexen Mechanismen, die Viren in der Natur für diese Prozesse anwenden, aufzuklären. Dieses Wissen wird genutzt, um bestehende Therapien zu verbessern, neue Medikamente und Impfstoffe zu entwickeln sowie die Früherkennung und Prävention von Pandemien zu ermöglichen. Im Labor werden für notwendige GoF-Experimente gemäß ihrer Risikostufe hohe Sicherheitsstandards eingehalten, um mögliche Risiken zu reduzieren. Ohne diese Forschung wären heute viele Medikamente oder Impfstoffe nicht verfügbar und es wäre nicht möglich, das pandemische Potential von Viren einzuschätzen, die in der Natur bereits zirkulieren.

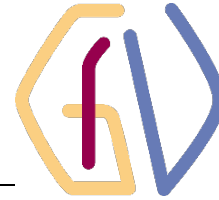
GoF wird vielseitig in der virologischen Forschung eingesetzt

Virologische Studien mit GoF-Aspekten werden u.a. auch im Kontext von Fragestellungen der viralen Pathogenität, des Zelltropismus oder der Übertragungsmechanismen von Viren durchgeführt. Dafür können Viren z.B. genetisch so verändert werden, dass sie an einen anderen Rezeptor der Zelle binden und somit bevorzugt andere Zelltypen infizieren können. In der Zoonosenforschung hilft diese Methode dabei herauszufinden, welche Änderung in der Rezeptorbindestelle eines tierpathogenen Virus den Sprung vom Tier auf den Menschen ermöglicht. In vielen Laboren wird so z.B. erforscht, wie in der Natur auftretende Mutationen pathogenitätsverändernde Eigenschaften beeinflussen, was eine Einschätzung darüber erlaubt, ob diese in der freien Wildbahn zirkulierenden Viren ein Risiko für den Menschen darstellen können. Diese Forschung ist auch entscheidend bei der internationalen Vorbereitung auf zukünftige Pandemien („Pandemic preparedness“). Häufig geht die Verstärkung oder das Hinzufügen von Eigenschaften (Gain) jedoch zu Lasten der viralen Vermehrungsfähigkeit. Sollten Veränderungen eingefügt werden, die möglicherweise das Risikopotential eines Erregers aufgrund veränderter Übertragbarkeit, geringerer Sensitivität gegenüber Medikamenten oder die Pathogenität erhöhen können, fällt diese Forschung in den Bereich der regulierten „Sicherheitsrelevanten Forschung“, die strikten Sicherheitsstandards unterliegt.

Diese Forschung wird eingesetzt, um antivirale Medikamente und Impfstoffe herzustellen und sicherer zu machen. So ist das gezielte Einbringen oder Erzeugen von Mutationen, die Resistenzen gegen diese Wirkstoffe bei Viren vermitteln wichtig, um ihre klinische Wirksamkeit besser einschätzen zu können.

GoF-Forschung kann nicht vollständig durch alternative Methoden ersetzt werden

Ein signifikanter Anteil von Fragestellungen zu Pathogenen kann und wird in alternativen und vereinfachten experimentellen Modellen (Surrogatmodellen) oder durch bioinformatische Simulationsstudien (in silico-Analysen) untersucht, die Experimente mit pathogenen Viren ersetzen. Oft sind z.B. eng verwandte Viren oder Replikationsmodelle verfügbar, die eine niedrigere Pathogenität aufweisen oder keine infektiösen Viruspartikel bilden und deswegen nicht in einem Hochsicherheitslabor bearbeitet werden müssen. Aber gerade die ganzheitliche Aufschlüsselung der



komplexen Pathogenitätsmechanismen ist mit alternativen Methoden nicht immer möglich. Bestimmte Fragestellungen z.B. zum Beitrag einzelner viraler Aktivitäten zur Übertragbarkeit oder zu bestimmten Krankheitsbildern können nur durch Experimente mit infektiösen Viren in einem Labor mit erhöhter Sicherheitsstufe beantwortet werden. Die Entwicklung des Ebola-Impfstoffs war nur mit GoF-Experimenten in einem Sicherheitslabor der höchsten Stufe möglich.

GoF-Forschung wird zur Bekämpfung von Krankheiten und der Prävention/Früherkennung von Pandemien eingesetzt

Viren, die GoF-Veränderungen aufweisen, dienen zur Bekämpfung von Krebs und anderen Erkrankungen (Masemann et al. 2017). Ein gentechnisch verändertes Herpesvirus wird z.B. bei der Behandlung von schwarzem Hautkrebs verwendet (Robinson et al. 2022). Auch in der Diagnostik oder als risikoarme Werkzeuge in der Forschung und zur Herstellung und Entwicklung von Medikamenten sind gentechnisch veränderte Viren fest etabliert. Sie dienen als Vektoren (Gen-Taxis) in der Gen- und Zelltherapie, um Erbkrankheiten zu behandeln.

Auch bei der Pandemiebekämpfung und der Prävention kann GoF sicher und zielführend eingesetzt werden. Bei neuauftretenden Mutationen im Genom zirkulierender Viren von Mensch und Tier kann die Auswirkung dieser Mutationen auf die Pathogenität des Virus durch GoF-Forschung untersucht werden. Aufgrund einer möglichen Pathogenitätserhöhung werden solche experimentellen Arbeiten in Sicherheitslaboren der nächsthöheren Stufe durchgeführt. Die Erkenntnisse können dazu beitragen, eine Erhöhung des pandemischen Potentials eines Erregers frühzeitig einzuschätzen wie z.B. derzeit bei den hochpathogenen Influenzaviren in Vögeln.

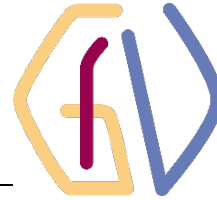
Sicherheitsrelevante Forschung an Viren wird engmaschig reguliert

Jede wissenschaftliche Forschungsarbeit oder Diagnostik mit Krankheitserregern (auch gentechnisch veränderten) unterliegen in Deutschland einer Melde- bzw. Genehmigungspflicht. Dies gilt, im Gegensatz zu den USA, auch für die industrielle (privat finanzierte) Forschung.

In Deutschland als auch international werden Krankheitserreger anhand ihres Gefährdungspotentials für den Menschen, aber auch für Tiere und die Umwelt in Risikogruppen eingeteilt. Daraus ergeben sich die Sicherheitsstufen 1-4 (international = Biosafety Levels 1-4). Ein Labor für sicherheitsrelevante Forschung muss die baulichen und sicherheitstechnischen Anforderungen erfüllen, um für die Sicherheitsstufen 3 und 4 eine Genehmigung der Aufsichtsbehörde zu bekommen. In diesen Laboren sind die Sicherheitsstandards so hoch, dass bei sachgemäßem Umgang ein unabsichtliches Entweichen der Erreger sicher verhindert wird. Zusätzlich gelten für diese Labore sehr strikte Zugangsregelungen.

Alle experimentellen Arbeiten müssen von fachkundigen Personen überwacht werden und es gibt strenge Regularien zu den notwendigen fachlichen Qualifikationen, die Forschende für Untersuchungen von Krankheitserregern im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes erwerben müssen. Zuverlässigkeit und Arbeitserfahrung sind die entscheidenden Kriterien. Nur entsprechend geschultes Personal, das regelmäßig über die einzuhaltenden Sicherheitsstandards belehrt wird, darf in Sicherheitslaboren tätig sein.

Jedes gentechnische Forschungsprojekt in Sicherheitslaboratorien sowie der Umgang mit humanpathogenen Erregern muss von den jeweils zuständigen Landesbehörden vor Beginn der Arbeiten genehmigt werden. Diese überwachen, ob die Sicherheitsstufe angemessen ist und prüfen



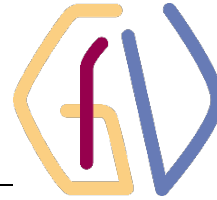
regelmäßig, ob die Labore alle Sicherheitsanforderungen erfüllen. Neue Erreger und der rapide technologische Fortschritt gentechnischer Verfahren erfordern jedoch eine Einzelfallbewertung der sicherheitsrelevanten Forschungsvorhaben und führen ggf. auch zu einer Anpassung der Sicherheitsmaßnahmen. Ab der Sicherheits- oder Schutzstufe 3 wird grundsätzlich das bundesweit anerkannte interdisziplinäre Expertengremium, die Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS) hinzugezogen. Die ZKBS gibt auch Empfehlungen und Stellungnahmen zu den erforderlichen Sicherheitsmaßnahmen beim Umgang mit verschiedenen Erregern heraus. Die Landesbehörden folgen in der Regel diesen Empfehlungen.

Welche Verantwortung tragen Wissenschaftler*innen und Forschungsinstitutionen?

Die initiale Feststellung der Notwendigkeit zur Durchführung von sicherheitsrelevanten GoF-Experimenten zur Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung und die Einschätzung des damit verbundenen Risikopotentials obliegt zunächst der/dem projektleitenden Wissenschaftler*in. Beim Einsatz von Gentechnik muss das aktuelle Gentechnikgesetz mit seinen Verordnungen (GenTG) eingehalten werden, für welches der/die Projektleiter*in einer nachweislichen Schulungspflicht unterliegt. Darüber hinaus ist zu prüfen, ob Alternativverfahren genutzt werden können und welche Maßnahmen zur Risikoreduzierung getroffen werden müssen. Diese Risikoanalyse ist auch bei der Beantragung von Forschungsgeldern erforderlich, wenn sicherheitsrelevante Experimente geplant werden. Die Einschätzungen des Antragstellers unterliegen i.d.R. der Begutachtung von Expert*innen des Forschungsgebiets. Bei Dissens in der Risikoeinschätzung kann von den Antragstellenden bzw. Drittmittelgebenden eine Prüfung durch institutsinterne oder externe Kommissionen für Ethik in der Forschung (KEF) beauftragt werden. In Deutschland gibt es solche oder vergleichbare Kommissionen zur Bewertung von sicherheitsrelevanter Forschung verschiedener Fachbereiche bereits an 120 Einrichtungen. Zwischen 2020 und 2021 wurden 35 sicherheitsrelevante Fälle quer durch verschiedene Fachdisziplinen in KEFs diskutiert, 17 davon wurden ohne Einschränkungen positiv bewertet, während in 11 Fällen vorsorglich zusätzliche Maßnahmen zur weiteren Risikoreduzierung empfohlen wurden. In mindestens 2 Fällen wurde von einem Forschungsvorhaben abgeraten (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina und Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), 2022). Die Tätigkeiten der KEFs werden durch regelmäßige Veranstaltungen (KEF-Forum), auf denen sicherheitsrelevante Projekte und deren Beurteilungen vorgestellt und diskutiert werden, durch die DFG und die Leopoldina begleitet.

Die Sicherheitsregularien für Risikoforschung haben sich bewährt

Nach Auffassung der GfV sind die derzeit bestehenden Sicherheitsstandards und Regulationsmechanismen für die GoF-Forschung an Viren angemessen und ausreichend. Eine grundsätzliche Verschärfung der Richtlinien zur Regulation und Bewertung von sicherheitsrelevanter Forschung hält die GfV für nicht zielführend, sondern erkennt die Gefahr einer Blockade und Verlangsamung von notwendiger translationaler und Grundlagenforschung in der Virologie, die den Schutz und den Erhalt der Gesundheit von Mensch und Tier zum Ziel hat. Im Gegensatz dazu empfiehlt die GfV, an der bewährten Evaluierung von sicherheitsrelevanten Forschungsprojekten auf Einzelfallebene durch KEFs und zuständigen Behörden einschließlich der Beteiligung der ZKBS festzuhalten.



Links:

- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAUA):
<https://www.baua.de/DE/Themen/Arbeitsgestaltung-im-Betrieb/Biostoffe/Einstufung.html>
- Zentrale Kommission für Biologische Sicherheit (ZKBS):
https://www.zkbs-online.de/ZKBS/DE/Home/home_node.html
- Bayerisches Amt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL Bayern):
https://www.lgl.bayern.de/rubrikenuebergreifende_themen/gentechnik/gentechnische_arbeiten.htm#sicherheitsstufen
- Gemeinsamer Ausschuss zum Umgang mit sicherheitsrelevanter Forschung (AG):
<https://www.sicherheitsrelevante-forschung.org>

Referenzen:

1. Masemann D, Boergeling Y, Ludwig S. (2017) Employing RNA viruses to fight cancer: novel insights into oncolytic virotherapy. *Biol Chem.* 398(8):891-909. doi: 10.1515/hsz-2017-0103
2. Robinson C, Xu MM, Nair SK, Beasley GM, Rhodin KE. (2022) Oncolytic viruses in melanoma. *Front Biosci.* 27(2):63. doi: 10.31083/j.fbl2702063.
3. Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina und Deutsche Forschungsgemeinschaft (2022): Gemeinsamer Ausschuss zum Umgang mit sicherheitsrelevanter Forschung – Vierter Tätigkeitsbericht zum 1. November 2022. Halle (Saale), 86 Seiten.