

A HUN-REN Természettudományi Kutatóközpontra vonatkozó határozat-tervezet, a géntechnológiával módosított szervezettel kapcsolatos adatok, valamint a tevékenység kockázatértékelésének összefoglalása:

A HUN-REN Természettudományi Kutatóközpont (1117 Budapest, Magyar Tudósok Körútja 2., törzskönyvi azonosító szám (PIR): 329497, a továbbiakban: Kérelmező) ügyében, géntechnológiával módosított szervezetek 2. biztonsági elszigetelési osztályba sorolt zárt rendszerben történő felhasználását – a Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottság (a továbbiakban: Bizottság) GA-2024-8. számú véleményének, valamint a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Törzskönyvezési Főosztály (a továbbiakban: egészségügyi szakhatóság) NNGYK/GYSZ/7005-3/2024. számú szakhatósági állásfoglalásának figyelembevételével – a vonatkozó jogszabályokban, valamint a kérelemben foglaltak, betartása mellett

e n g e d é l y e z e m .

Jelen engedély 2034. március 8. napjáig érvényes.

A géntechnológiával módosított szervezetek zárt rendszerű felhasználása a BGMF/14-10/2024. ügyiratszámú határozattal engedélyezett 2. biztonsági elszigetelési szintű géntechnológiai módosítást végző létesítményekben engedélyezett.

Zárt rendszerben az alábbi géntechnológiai tevékenységek engedélyezettek:

- replikációra képtelen lenti-, adeno- és retrovíruspartikulumok előállítása, melyeket a célsejtek és organoidok „fertőzésére” és célféhérjék kifejlesztésére vagy a célsejtekben a CRISPR/Cas rendszerek felhasználásával különböző genetikai módosítások létrehozására használnak fel;
- a létrehozott génmódosított sejtvonalak további felhasználása különböző betegségek modellezésére, valamint az adott betegségekre releváns diagnosztikai, terápiás módszerek kifejlesztésére.

[*Géntechnológiával módosított szervezetek: Immortalizált emlős sejtvonalak HEK293, Neuro2a; humán és egér embrionális őssejtvonalak (HUES9, C2-FS)*]

Az egészségügyi szakhatóság 2024. február 13. napján kelt, NNGYK/GYSZ/7005-3/2024. iktatószámú szakhatósági állásfoglalásának rendelkező része szerint:

„A kérelemben megjelölt 2. fokozatú elszigetelési szintű géntechnológiai tevékenységek engedélyezéséhez hozzájárulok.”

Az egészségügyi szakhatóság állásfoglalása ellen önálló jogorvoslatnak helye nincs, az a jelen döntéssel szembeni jogorvoslat keretében támadható meg.

A döntés ellen fellebbezésnek helye nincs, az a közléssel véglegessé válik. A döntéssel szemben – jogsérelemre hivatkozással – a közléstől számított 30 napon belül a Fővárosi Törvényszék előtt közigazgatási per kezdeményezhető. A keresetlevelet a Fővárosi Törvényszéknek kell címezni, azonban az Agrárminisztériumhoz kell benyújtani, vagy ajánlott küldeményként az Agrárminisztérium részére postára adni (1860 Budapest, Pf. 1.). A

jogi képviselő nélkül eljáró felperes a keresetlevelet jogszabályban meghatározott nyomtatványon is előterjesztheti. A jogi képviselővel eljáró fél, valamint a belföldi székhellyel rendelkező gazdálkodó szervezet az űrlapbenyújtás támogatási szolgáltatás igénybevételével köteles benyújtani a keresetlevelet az elektronikus ügyintézés és a bizalmi szolgáltatások általános szabályairól szóló 2015. évi CCXXII. törvény alapján. ***A keresetlevél benyújtására szolgáló űrlap elérhető az Agrárminisztérium központi e-ügyintézési portálon megtalálható elektronikus ügyintézési felületén, a https://magyarorszag.hu/szuf/fooldal#kereses_talalatok,amper címen.*** Ha törvény eltérően nem rendelkezik, a keresetlevél benyújtásának a döntés hatályosulására halasztó hatálya nincs, de a keresetlevélben azonnali jogvédelem kezdeményezhető. Ha egyik fél sem kéri tárgyalás tartását, és azt a bíróság sem tartja szükségesnek, a bíróság az ügy érdemében tárgyaláson kívül határoz. Tárgyalás tartása a keresetlevélben kérhető, ennek elmulasztása miatt igazolásnak nincs helye. A bíróság egyszerűsített perben bírálhatja el a pert, ha a felperes ezt a keresetlevélben kéri és az alperes a védiratban nem ellenzi. Az illetékekről szóló 1990. évi XCIII. törvény (a továbbiakban: Itv.) 5. § (1) bekezdésének c) pontja alapján a Kérelmezőt személyes illetékmentesség illeti meg a bírósági eljárás során.

A Kérelmező az igazgatási szolgáltatási díj megfizetése alól mentesül, egyéb eljárási költség nem merült fel.

A jelen határozattal engedélyezett tevékenység ellenőrzése érdekében, véglegessé vált határozatom másolati példányait tájékoztatásul megküldöm a földművelésügyi hatósági és igazgatási feladatokat ellátó szervek kijelöléséről szóló 383/2016. (XII. 2.) Korm. rendelet 28. § (2) bekezdésében meghatározott hatóságoknak.

I n d o k o l á s

A Kérelmező a Kognitív Idegtudományi és Pszichológiai Intézete útján 2024. január 23. napján géntechnológiával módosított szervezet 2. biztonsági elszigetelési osztályba sorolt zárt rendszerben történő felhasználása tárgyában kérelmet (a továbbiakban: kérelem) nyújtott be Hatóságomhoz.

Az engedély iránti kérelmet a géntechnológiai tevékenységről szóló 1998. évi XXVII. törvény (a továbbiakban: Gtv.) 8. §-a, valamint a géntechnológiai tevékenység engedélyezési eljárási rendjéről, valamint az eljárás során az Európai Bizottsággal való kapcsolattartásról szóló 132/2004. (IV. 29.) Korm. rendelet (a továbbiakban: Rendelet) 2. §-a alapján megvizsgáltam, és megállapítottam, hogy a Kérelmező által benyújtott dokumentáció megfelel a jogszabályi előírásoknak.

Az engedélyezés iránti dokumentációt szakhatósági állásfoglalás céljából az egészségügyi szakhatóság részére BGMF/15-1/2024. ügyiratszámom 2024. január 31. napján, hivatali kapun, valamint bizottsági véleményezés céljából a Bizottság részére BGMF/15-2/2024. ügyiratszámom 2024. január 31. napján megküldtem.

Tárgyi ügyben az egészségügyi szakhatóság NNGYK/GYSZ/7005-3/2024. ügyiratszámú 2024. február 14. napján érkezett szakhatósági állásfoglalásában a kérelemben jelölt 2. biztonsági elszigetelési szintű géntechnológiai tevékenység engedélyezéséhez előírások nélkül hozzájárult. A szakhatósági állásfoglalás a tevékenység leírását követően indokolásában az

alábbiakat állapította meg: „A Természettudományi Kutatóközpont kérvényezi BSL-2-es kategóriájú zártkörű GMO tevékenység engedélyezését. A tevékenységek jellege alap kutatás és kutatás-fejlesztés, amely során különböző nem replikálódó vírusvektor konstrukciók létrehozása az első cél. Ezek további felhasználásának célja fehérjék kifejeztetése vagy a CRISPR/Cas rendszer alkalmazásával további különböző (a Kérelmező által ismertetett) genetikai módosítások létrehozása sejtvonalakban és organoidokban. Az ily módon létrehozott génmódosított sejtvonalakat és organoidokat a továbbiakban különféle betegségek modellezésére, valamint az adott betegségre releváns diagnosztikai, terápiás módszerek kifejlesztésére használná a Kérelmező. A tervezett tevékenységekben használni kívánt baktérium és eukarióta sejtek nem toxikusak, nem allergének, nem patogének, humánegészségügyi kockázatuk minimális. Az alkalmazott vírusok és vektorrendszerek azok módosított tulajdonságai (számos járulékos virulencia-gén törlése, a vírusrészecskék minimális genomja, nem reprodukálódó és öninaktíváló tulajdonságai) miatt a fertőzést követően / a gazdasejtbe jutott vírusrészecskék képtelenek replikációra. Személyes védőfelszerelés használata mellett, mikrobiológiai biztonsági fülkében történő munkavégzés során, valamint a munka során az aeroszolképződés kockázatának minimalizálása révén, illetve a Kérelmező által leírt további óvintézkedések betartása mellett a humán egészségügyi kockázat gyakorlatilag nulla. A beillesztett genetikai anyagnak lehet génműködést befolyásoló természete (melynek jellege a pontos felhasználási cél függvénye), azonban a beillesztett genetikai anyag közvetlen felhasználásból eredő káros hatások minimálisak a laboratóriumi biztonsági előírások betartása mellett. Az alkalmazandó baktériumtörzs, sejtvonalak és vírusok a környezeti kockázata elhanyagolható. A BSL-2 tevékenységre az engedély kiadható.”

A Bizottság 2024. február 22. napján arról tájékoztatta Hatóságomat, hogy a kérelem bizottsági véleményezése folyamatban van, azonban véleményének kialakítása érdekében tényállás tisztázása szükséges.

Hatóságom a tényállás tisztázása érdekében – rövid úton, 2024. február 26. napján elektronikusan küldött – a Bizottság kérése szerinti tartalommal BGMF/15-6/2024. iktatószámú levelében az alábbiak tekintetében hívta fel a Kérelmezőt:

- tisztázza, hogy az emeletek között történik-e géntechnológiával módosított szervezetek szállítása;
- részletezze a bevitt vagy vizsgálni kívánt géneket;
- pontosítsa, hogy milyen állatok génmódosítását tervezik végezni, ezt mely helyiségekben és milyen körülmények között;
- adja meg a használni kívánt baktériumok megnevezéseit is;
- részletezze az adenovírusok esetében a használni kívánt vektor fő jellemzőit;
- részletezze, hogy mely helyiségben végzik a gázsterilizálást;
- pontosítsa a HEK-293 sejtvonal használatára vonatkozó biztonsági szintet, így a kockázatot is;
- javítsa az egyes sejtvonalak és a vektor rendszerek kockázati szintjét a gyakorlatilag kockázatmentes szintről a közepes-alacsony kockázati szintre; valamint
- indokolja az 1-es osztályú biztonsági fülke használatát.

A Kérelmező 2024. február 26. napján érkezett, fentiekre vonatkozó – BGMF/15-7/2024. számon iktatott – válaszát Hatóságom rövid úton továbbította a Bizottság felé.

A Bizottság az eredeti kérelmet és a Kérelmező megküldött válaszát 2024. február 29. napján elektronikusan megtartott ülésén megtárgyalta, és az alábbiakat állapította meg GA-2024-8. számú véleményében: „A kérelmet a GEVB [Bizottság] áttekintette, aminek az elbírálásához további információkra volt szüksége. Kérdéseket fogalmazott meg a kérelmező részére, melyeket az eljáró hatóságon keresztül küldött meg a kérelmezőnek. A válaszokat a GEVB megvitatta, és megállapította, hogy a 2-es szintű kockázati besorolást igénylő sejtvonalakhoz (például HEK 293) a GMM kockázatértékelés hiányzik a beadványból.”

Hatóságom 2024. március 14. napján BGMF/15-9/2024. iktatószámú levelében kérte a Kérelmezőt, hogy tegyen eleget a Bizottság kérésének, miszerint a HEK293 sejtvonallal vonatkozásában készítse el a 2-es kockázati besorolást igénylő (közepes-alacsony) kockázatértékelést.

A Kérelmező 2024. április 17. napján érkezett, fentiekre vonatkozó – BGMF/15-10/2024. számon iktatott – válaszában pótolta a hiányosságokat.

Tekintettel arra, hogy a Kérelmező a jelen kérelemben szereplő géntechnológiával módosított szervezetek zárt rendszerű felhasználását a BGMF/14-10/2024. ügyiratszámú határozattal engedélyezett 2. biztonsági elszigetelési szintű géntechnológiai módosítást végző létesítményben tervezi végezni, ennek megfelelően jelen engedélyben meghatározott ideig, azaz 2034. március 8. napjáig érvényes.

Mindezek alapján a rendelkező részben foglaltak szerint döntöttem.

A Kérelmező az Itv. 5. § (1) bekezdésének c) pontja, valamint a géntechnológiai tevékenység engedélyezéséért fizetendő igazgatási szolgáltatási díjakról szóló 138/2004. (IX. 23.) FVM rendelet 7. §-ának b) pontja alapján mentesül az igazgatási szolgáltatási díj megfizetése alól.

Határozatomat a Gtv. 3. § (1) bekezdése, 6. §-a, 8-9. §-ai, a Rendelet 1. § (1) bekezdése b) pontja, 2-7. §-ai, a géntechnológiai tevékenységre vonatkozó nyilvántartás és adatszolgáltatás rendjéről, valamint a géntechnológiai tevékenységhez szükséges engedély iránti kérelemhez csatolandó dokumentációról szóló 82/2003. (VII. 16.) FVM rendelet 1. § (1) bekezdésének c) pontja, a humán-egészségügy, humán gyógyszergyártás területén, és az emberi testtel közvetlenül érintkező vegyi anyagok esetében géntechnológiai tevékenység végzését engedélyező géntechnológiai hatóság, valamint a mezőgazdaság és az élelmiszeripar területén, illetve egyéb ipari célú felhasználás esetében géntechnológiai tevékenység végzését engedélyező eljárásban közreműködő géntechnológiai szakhatóság kijelöléséről szóló 14/2008. (IV. 17.) EüM rendelet 1. § (1) bekezdése, továbbá az általános közigazgatási rendtartásról szóló 2016. évi CL. törvény (a továbbiakban: Ákr.) 80. § (1) bekezdése és 81. § (1) bekezdése alapján hoztam meg.

A jogorvoslatról szóló tájékoztatás az Ákr. 55. § (4) bekezdésén, 82. § (1) bekezdésén, 112. § (1) bekezdésén, 113. § (1) bekezdésén, 114. § (1) bekezdésén, valamint 116. § (1) bekezdésén és (4) bekezdésének a) pontján, továbbá a közigazgatási perrendtartásról szóló 2017. évi I. törvény 12. § (1) bekezdésén, 13. § (1) bekezdésének b) pontján, 39. § (1)-(2) és (6)

bekezdésén, 50. § (1) bekezdésén, 77. § (1)-(2) bekezdésén, 124. § (3) bekezdésén, valamint a bíróságok elnevezéséről, székhelyéről és illetékességi területének meghatározásáról szóló 2010. évi CLXXXIV. törvény 3/A. §-án és 4. mellékletén alapul.

Hatáskörömet és illetékességemet a Gtv. 4. § (1) bekezdés b) pontja, a Rendelet 1. § (3) bekezdése, valamint a Kormány tagjainak feladat- és hatásköréről szóló 182/2022 (V. 24.) Korm. rendelet 54. §-ának 9. pontja alapozza meg.

Kiadmányozási jogom a központi államigazgatási szervekről, valamint a Kormány tagjai és az államtitkárok jogállásáról szóló 2010. évi XLIII. törvény 5. § (3) bekezdésének b) pontján, valamint az Agrárminisztérium Szervezeti és Működési Szabályzatáról szóló 1/2023 (VI. 30.) AM utasítás 1. mellékletének 73. § (1) bekezdésén és 2. függelékének 4.1.3. pont 3. alpont a) pontján alapul.

A génállomány forrásai, a használt recipiens, donor, illetve szülő mikroorganizmusok, a használt gazda-vektor rendszer, a munka célja, a kockázatértékelés összefoglalása, valamint a hulladékkezelés módja:

Befogadó, donor szervezetek és vektorok:

A használt recipiens vagy szülő szervezet(ek):

Immortalizált emlős sejtvonalak (HEK293, Neuro2a), humán és egér embrionális őssejtvonalak (HUES9, C2-FS).

Plazmid vektorok fenntartásához, azokról rekombináns fehérje *in vitro* expressziójához standard laboratóriumi *Escherichia coli* baktériumtörzseket (DH5a, NEB Stable, BL21, GM2929, RosettaTM) használnak, esetleg igény esetén egyéb speciális törzseket.

Donor szervezet(ek) és ahol értelmezhető, a használt gazda-vektor rendszer(ek):

A használni kívánt módosított lentivírus a *Vesicular stomatitis vírus* (VSV-G) burkával rendelkezik, amely a gazdasejt LDL receptorát használja a sejtbe jutáshoz, lehetővé téve ezzel a lentivírus számára a vad típusánál jóval szélesebb gazdaspecifitást. Az *in vitro* víruslaboratóriumban E1/E3 deletált C fajba tartozó 5-ös szerotípusú adenovírus használata szintén történik.

A munka célja:

- Replikációra képtelen lenti-, adeno- és retrovíruspartikulumok előállítás, melyeket a célsejtek és organoidok „fertőzésére” és célfehérjék kifejllesztésére vagy a célsejtekben a CRISPR/Cas rendszerek felhasználásával különböző genetikai módosítások létrehozására használnak fel.
- A létrehozott génmódosított sejtvonalak további felhasználása különböző betegségek modellezésére, valamint az adott betegségekre releváns diagnosztikai, terápiás módszerek kifejllesztésére.

Kockázatértékelés összefoglalása:

Olyan nem virulens törzsekkel történik a munkavégzés, melyek évtizedek óta szolgálják a molekuláris biológusokat. Laboron kívül nem maradnak életben, tenyésztésükhöz mesterséges körülmények kellene. A baktériumokba bevitt géneket plazidokba juttatják be, ami azt jelenti, hogy nem épül be véglegesen a baktériumok genomjába. A bevitt gének általában egy-egy fehérjét, illetve annak részletét kódolja, így a baktériumot nem ruhazza fel semmilyen veszélyesnek gondolt tulajdonsággal. A plazmid vektorok fenntartására, valamint fehérjeexpresszióra használt standard laboratóriumi *Escherichia coli* baktériumtörzsek BSL1 biztonsági besorolásúak.

A BSL2 besorolású humán eredetű immortalizált sejtvonalakot vagy embrionális őssejteket a megfelelő biztonsági szintű laborokban használják az adott laborokra vonatkozó szabályok betartásával. Az ilyen sejtvonalakokkal a munka a sejtek tisztaságát megőrzendő, és a kutatók egészségét megóvó módon csak megfelelő védőöltözet használata mellett, és 2-es osztályú biztonsági fülkében történik.

A víruslaboratóriumban használt vírusrendszerek többféle biztonsági jellemzővel bírnak. Az előállított részecskék replikáció-inkompetensek, és a 3'LTR U3 részének delécioja megszünteti a promóter-erősítő régiót, ami tovább csökkenti a vírus replikációjának

lehetőségét. A rendszerből eltávolították azokat a virulencia géneket is, amelyek nem szükségesek a víruscsomagoláshoz.

Hulladékkezelésre vonatkozó információk:

A hulladékkezelés esetében elmondható, hogy mind a bakteriális, mind a sejtes munka során alkalmazott egyszer használatos eszközöket (pipetta hegyek, műanyag csészék) fertőtlenítő szerekkel kezelik, majd szelektív gyűjtést követően a Központ veszélyes hulladékkezelési szabálya szerint, erre szakosodott céggel semmisítik meg. Az újrahasználató eszközök esetében is fokozott figyelemmel kísérik az eszközök sterilizálását (mosószeres tisztítást követően az *in vitro* víruslaboratórium helyiségében található autoklávban, illetve az emeleten található mosogatószobában lévő autoklávban, vagy hőlégmentalizálóban történik). A víruslaborban keletkezett folyékony hulladék több lépéses tisztítási folyamaton esik át (hypo és autoklávos inaktiválás), mielőtt a lefolyóba kerülne.