

**A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Nemzeti Biztonsági Laboratóriumra vonatkozó határozat-tervezet, a géntechnológiával módosított szervezettel kapcsolatos adatok, valamint a tevékenység kockázatértékelésének összefoglalása:**

A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Nemzeti Biztonsági Laboratórium (1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6., PIR szám: 598789, a továbbiakban: Kérelmező) kérelmére, géntechnológiával módosított szervezetek 4. biztonsági elszigetelési szintbe sorolt zárt rendszerben történő felhasználását – a Géntechnológiai Eljárásokat Véleményező Bizottság (a továbbiakban: Bizottság) GA-2024-17. számú véleményének, valamint a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ, Gyógyszer-engedélyezési Igazgatóság (a továbbiakban: egészségügyi szakhatóság) NNGYK/GYSZ/26518-4/2024. 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 .**

Az engedély 2031. február 1. napjáig érvényes.

Jelen határozat 4. biztonsági elszigetelési szintű géntechnológiai tevékenység végzését engedélyezi, géntechnológiával módosított **Krími-kongói vérzések vírus elleni heterológ vakcina hatásosságának vizsgálatához kifejlesztett interferon- $\alpha/\beta$  receptor knock-out (IFNAR-/-) egér** zárt rendszerben történő felhasználásával az alábbiak szerint:

**A tevékenység során interferon- $\alpha/\beta$  receptor knock-out (IFNAR-/-) egerek immunizálását végzik Krími-kongói vérzések vírus (CCHFV) két, immunológiailag fontos fehérjéjét kódoló DNS plazmid tartalmú oltóanyaggal, majd ezt követően ugyanezen fehérjéket kódoló génszekvenciával ellátott módosított Ankara vakcina vírussal (MVA), a hatékony védőképesség kialakítása érdekében. Az immunizálás megvédi az egereket a vad típusú homológ és heterológ Krími-kongói vérzések vírusfertőzéssel szemben.**

**A jelen határozattal engedélyezett tevékenység kizárólag a BGMF/52-6/2021. ügyiratszámú határozattal engedélyezett 4. biztonsági elszigetelési szintű géntechnológiai módosítást végző létesítményben folytatható, azaz a tevékenység kizárólag a Nemzeti Népegészségügyi Központ, Nemzeti Biztonsági Laboratórium 4. biztonsági elszigetelési szintű „H” épületében végezhető.**

Az egészségügyi szakhatóság 2024. július 30. napján kelt, NNGYK/GYSZ/26518-4/2024. iktatószámú szakhatósági állásfoglalásának rendelkező része szerint:

**„A kérelemben megjelölt 4. 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 portálján megtalálható elektronikus ügyintézési felületén, a [https://magyarorszag.hu/szuf/fooldal#kereses\\_talalatok,amper](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 védíratban 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 példányaikat 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 2024. május 10. napján, elektronikus formában géntechnológiával módosított szervezet 4. biztonsági elszigetelési szintbe 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/414-1/2024. ügyiratszámom 2024. május 14. napján, hivatali kapun, bizottsági véleményezés céljából a Bizottság részére BGMF/414-2/2024. ügyiratszámom 2024. május 14. napján megküldtem.

Tárgyi ügyben az egészségügyi szakhatóság NNGYK/GYSZ/26518-4/2024. ügyiratszámú 2024. július 31. napján érkezett állásfoglalásában a kérelemben megjelölt 4-es biztonsági

elszigetelési szintű géntechnológiai tevékenység engedélyezéséhez előírások nélkül hozzájárult. A szakhatósági állásfoglalás a tevékenység leírását követően indoklásában az alábbiakat állapította meg: „A Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ genetikailag módosított attenuált Ankara vakcinia vírus (rMVA) eredetű vakcinák hatásosságát tervezi tesztelni egereken. A vakcinák hordozzák a krími-kongói vérzések láz vírusának (CCHFV) vagy a nukleoproteinjét kódoló génjét (rMVA-NP) vagy a glikoproteinjeit (rMVA-GPC) kódoló nyitott leolvasási keretet. A vakcinákkal legyengített immunrendszerű egereket (interferon  $\alpha$  receptor KO mutáns egerek, homozigóta genotípus, IFNAR -/-) fognak kezelni. Az első vakcinázás 100  $\mu$ g CCHFV nukleoproteint (NP) vagy GPC (Gn és Gc ektodomén) génjét tartalmazó DNS vakcinával fog történni. A második oltás (booster) fog az attenuált módosított rekombináns Ankara vakcinia vírus (rMVA) vakcinákkal (rMVA-CCHFV-NP vagy rMVA-CCHFV-GPC) megvalósulni. A vakcinációk hatásosságát a kezelést követően a fertőzőképes CCHFV-vel folytatott fertőzéssel tervezik vizsgálni, ehhez szükséges a BSL-4 elszigetelés. A használni tervezett vakcinákat nem a Kérelmező állítja elő, hanem csak felhasználja, Spanyolországból szállíttatja őket. A hordozott NP és GPC szekvenciák nem képesek rekombinálódni, kifejezésük immunválaszt vált ki. Sem a rMVA-CCHFV-NP sem a rMVA-CCHFV-GPC genetikailag módosított vírus vakcina nem jelent veszélyt emberre, állatra és a környezetre. Nem képes szaporodni és a környezeti stabilitása alacsony. A tevékenység a kérelemben szereplő GMO szempontjából engedélyezhető.”

A Bizottság 2024. május 23. 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. május 24. napján elektronikusan küldött – a Bizottság kérése szerinti tartalommal BGMF/414-5/2024. iktatószámú levelében az alábbiak tekintetében hívta fel a Kérelmezőt:

- tisztázza, a létesítményben tervezett géntechnológiai tevékenység jellegét;
- részletezze, hogy a megadott hulladék mennyisége várhatóan milyen időtartalomra vonatkozik.

A Kérelmező 2024. május 26. napján érkezett, fentiekre vonatkozó – BGMF/414-6/2024. számon iktatott – válaszát Hatóságom rövid úton továbbította a Bizottság felé.

A Bizottság az eredeti kérelmet és a Kérelmező megküldött válaszát 2024. május 30. napján elektronikusan megtartott ülésén megtárgyalta, és az alábbiakat állapította meg GA-2024-17. 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, valamint a kérelmezőt is meghallgatta. A válaszokat a GEVB megvitatta, és minden tekintetben kielégítőnek találta. Ennek alapján az engedély megadását, mint a GMV-re, mind a GMA-ra javasoljuk.”

Tekintettel arra, hogy a Kérelmező a jelen kérelemben szereplő géntechnológiával módosított szervezetek zárt rendszerű felhasználását a BGMF/52-6/2021. ügyiratszámú határozattal

engedélyezett 4. biztonsági elszigetelési szintű géntechnológiai módosítást végző létesítményben tervezi végezni, ennek megfelelően jelen engedélyben meghatározott ideig, azaz 2031. február 1. 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):*

DNS plazmid: a CCHFV NP, eGc vagy eGn proteinjét kódoló DNS szakaszt tartalmazó pHLsec/pOPIN-E plazmidban.

rMVA: A CCHFV NP, GPC szekvenciák kerülnek beillesztésre különböző pMVA- $\beta$ GusHus plazmidba, amelyek előzőleg EcoRI és BamHI enzimekkel kerülnek emésztésre, így létrehozva a pMVA-NP, pMVA-GPC plazmidokat. A pMVA transzfer plazmidok az MVA F13L génjét és a kívánt gént egy vaccinia vírus korai/késői promóterének irányítása alatt tartalmazzák. A rekombináns MVA-NP és MVA-GPC úgy kerülnek előállításra, hogy a DF-1 sejteket MVA- $\Delta$ F13L-vel megfertőzik, majd transzfektálják őket a transzfer plazmidokkal. A sejt kultúrák 48 órával később begyűjtésre kerülnek. Ezt követően a rekombináns MVA-k négyszer kerülnek szelektálásra és klónozásra plakk-izolációs próbával. Az MVA-attenuált vírusokat 36%-os szacharózpárnával tisztítják, és  $10E+07$  pfu/ml-re kerül hígításra steril PBS-ben.

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

A krími-kongói vérzések láz orthonairovírus (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, CCHFV; új nevén *Orthonairovirus haemorrhagica*); *Orthonairovirus* nemzetség, *Nairoviridae* család, *Bunyavirales* rend) a Balkán régióban, Kelet- és Dél-Európában, a Közel-Keleten, Afrikában és Ázsiában endémiás kórokozó. Különböző kullancsfajokat írtak le potenciális vírus hordozóként, elsődleges vektora a *Hyalomma* nemzetség kullancsfajai. A fertőzés kullancscsípés útján, fertőzött állatokkal való közvetlen érintkezés útján vagy nozokomiális fertőzésként terjed. A kullancsvektorok növekvő földrajzi elterjedése, az éghajlatváltozás és a költöző madarak, valamint a gerinces állatok, mint potenciális vírusgazdák vándorlása növelik a vírusterjedés kockázatát és új földrajzi területen való megjelenését.

A tünetek a fertőzéstől számított 2-13 nap múlva hirtelen jelentkeznek: láz, izomfájdalom, szédülés, nyaki fájdalom és merevség, hátfájás, fejfájás, szemfájdalom és fényérzékenység. Továbbá előfordulhat hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom és torokfájás, bizonyos esetben vérzések tünetek. A CCHFV a legmagasabb biológiai biztonsági szintű laboratóriumokban (BSL-4) kezelendő. A vad CCHFV az emberhez és a majmokhoz hasonlóan az interferon- $\alpha/\beta$  receptor knock-out (IFNAR $^{-/-}$ ) egér is érzékeny, így modellállatként használható a vírus patogenezisének tanulmányozására, vakcinák hatékonyságának vizsgálatára.

A munka célja:

A Krími-kongói vérzések láz vírus elleni heterológ vakcina hatásosságának vizsgálata IFNAR $^{-/-}$  egereken.

### Kockázatértékelés összefoglalása:

A kockázatértékelés alapján a heterológ vakcinálás során sem a DNS plazmidok, sem az rekombináns attenuált Ankara vírusvektor (rMVA) nem jelent veszélyt az alkalmazott immungyengített egértörzsre, laboratóriumi dolgozókra és a környezetre. Az alkalmazott DNS plazmid és rMVA vakcina fejlesztésekben használatosak kedvező tulajdonságaik miatt. Az rMVA nem képes szaporodni a gazdaszervezetben, környezeti stabilitása burkos vírus lévén alacsony. A CCHFV NP és GPC génjei nem képesek a szervezetben rekombinálódni, kifejeződésük immunválaszt vált ki, káros hatással nem rendelkeznek. A kísérlet helyszíne BSL-4-es laborkörnyezet, ahol az alkalmazott elszigetelés (légmentesen lezárható laboratórium, kötelező fertőtlenítő zuhanyzás) és speciális védőruházat mellett a kiszabadulás valószínűsége gyakorlatilag nulla. A genetikailag módosított anyag megsemmisítése autoklávozással történik.

### Hulladékkezelésre vonatkozó információk:

A laboratóriumi géntechnológiával módosított szervezeteket tartalmazó hulladék, valamint, a Nemzeti Biztonsági Laboratórium bármely egységében keletkező mindenfajta hulladék (GMO vagy nem GMO) minden esetben autoklávozáson esik át. A folyékony laboratóriumi hulladék (használt PBS puffer, tápfolyadék), a szilárd laboratóriumi hulladék (pipettahely, centrifuga cső), a kiürült ketrec és tartozékai, a használt alom és ivóvíz, külön-külön kerül gyűjtésre. A BSC-2-es fülkében lévő folyékony laboratóriumi hulladék gyűjtőedényébe (1 literes műanyag kanna) annak használatának megkezdése előtt 50ml Betadine oldatot, míg a használt ivóvíz gyűjtőbe (10 literes kanna) 5 hipo tablettát tesznek. Ez utóbbi esetében az utolsó használat után újabb 5 hipo tablettát tesznek majd leghamarabb 24 óra állás után lehet autoklávozni. A kísérlet során elhullott állatokat  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároljuk, duplán becsomagolva és jól záródó edényzetben. A kísérlet során elhullott állatokat külön autoklávozzák, soha nem az alommal vagy egyéb műanyag áruval. Autoklávozás előtt 1 nappal kiveszik (szobahőmérsékletre melegedjen), és ezt követően autoklávozzák. Az állatoknál használt bonceszközöket legalább 24 órán át Domestos vízben áztatják, majd öblítik és utána autoklávozzák. Az autokláv kétajtós autokláv, a fertőző oldalon bepakolt laboratóriumi hulladékot, csak sikeres autoklávozási ciklust követően lehet a tiszta oldalon lévő ajtó lenyitása után kivenni. Minden autoklávozás monitorozva van (fizikai, kémiai és rendszeres időközönként biológiai indikátorral), az autoklávozott hulladék típusa, autoklávot indító, leállító személy neve, autoklávozás ideje, használt program) formanyomtatványon feljegyzésre kerül. Az autoklávból kikerülő eszközök és többször felhasználható áruk (műanyag tartók) az autoklávval szemben lévő mosogatóba kerülnek egy fertőtlenítőszeres áztatóba. Az egyszer használatos anyagok további hulladék ártalmatlanítás céljából elszállításra kerülnek az egészségügyi intézményekben keletkező veszélyes hulladékok kezelésére szakosodott cég által, amely felelősséget vállal a hulladék szakszerű elszállítására és megsemmisítésére/ártalmatlanítására. Bár a Nemzeti Biztonsági Laboratóriumból kikerülő hulladék már nem fertőző, ennek ellenére veszélyes hulladékként kezeljük, biztonsági okokból. A veszélyes hulladékot szerződéses partner szállítja el.