

Unterrichtung

durch die Bundesregierung

Vorschlag der Kommission der Europäischen Gemeinschaften für ein mehrjähriges Forschungs- und Entwicklungsprogramm der Gemeinschaft auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie (indirekte Aktion 1981 bis 1985) »EG-Dok. Nr. 4460/80«

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung des Gemeinschaftsprogramms auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie	3
1. Einführung	4
1.1. Erarbeitung des Programmvorschlags	4
1.2. Allgemeines Anliegen des Programmvorschlags	4
1.3. Mutmaßliche mit molekularbiologischer Technologie verbundene Risiken	4
1.4. Stellungnahme der europäischen Industrie	4
2. Derzeitiger Wissensstand und Entwicklungsmöglichkeiten der Forschung im Bereich molekularbiologischer Technologie	5
2.1. Enzymtechnologie	5
2.2. Genmanipulation	6
2.3. Beziehung zwischen Enzymtechnologie und Genmanipulation	6
2.4. Probleme	6
2.4.1. Technische Probleme	6
2.4.2. Strukturelle und organisatorische Probleme	7
2.4.3. Finanzielle Probleme	7
3. Die Notwendigkeit einer Ausweitung der Forschungsarbeit auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie durch die Mitgliedstaaten und Motivationen für ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm der Gemeinschaft	7
3.1. Die Notwendigkeit einer Ausweitung der Forschungsarbeit	7

	Seite
3.2. Motivationen für ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm der Gemeinschaft auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie	8
3.2.1. Mobilisierung der Kompetenzen und des Potentials	8
3.2.2. Stimulierung, Planung und Koordinierung der Vorhaben	8
3.2.3. Integration von Schutzmaßnahmen gegen Biorisiken	8
3.2.4. Unterstützung der Politik der Kommission in bestimmten Bereichen	8
4. Verfahren zur Durchführung des Forschungsprogramms	9
4.1. Art der Durchführung	9
4.2. Dauer	9
4.3. Organisation der Forschungsarbeit	9
4.4. Prinzipien des Managements	9
4.5. Mittel	10
5. Informationsweitergabe und ihre Beziehung zum Schutz des geistigen Eigentums	10
Anhang I	12
Detaillierte Beschreibung des Forschungsprogramms	12
Projekt 1: Entwicklung und Auswertung neuer Reaktoren, bei denen immobilisierte Multienzymsysteme eingesetzt werden unter Einschluß solcher, die eine Mehrphasenumgebung und Kofaktorregeneration benötigen	12
Projekt 2: Entwicklung von Bioreaktoren zur industriellen und menschlichen Entgiftung	13
Projekt 3: Übertragung von Genen unterschiedlicher Herkunft in das Bakterium <i>Escherichia coli</i> , in die Hefe <i>Saccharomyces cerevisiae</i> und andere geeignete Mikroorganismen	13
Projekt 4: Entwicklung von Klonierungsvehikeln	14
Projekt 5: Neue Genübertragungsmethoden bei für die biologische Industrie wichtigen Arten	14
Projekt 6: Erforschung genetischer Stabilität und verbesserter Methoden zur Entdeckung von Verunreinigungen	14
Anhang II	16
Entwurf für einen Ratsbeschluß	16
Anhang A: Beschreibung des Forschungsgebiets	17
Anhang B: Leitlinien und Zusammensetzung des Beratungsausschusses für das Management des Forschungs- und Entwicklungsprogramms auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie	17

Gemäß Artikel 2 Satz 2 des Gesetzes vom 27. Juli 1957 zugeleitet mit Schreiben des Chefs des Bundeskanzleramts vom 8. Februar 1980 – 14 – 680 70 – E – Fo 28/80.

Dieser Vorschlag ist mit Schreiben des Herrn Präsidenten der Kommission der Europäischen Gemeinschaften vom 22. Januar 1980 dem Herrn Präsidenten des Rates der Europäischen Gemeinschaften übermittelt worden. Die Anhörung des Europäischen Parlaments und des Wirtschafts- und Sozialausschusses zu dem genannten Kommissionsvorschlag ist vorgesehen.

Mit der alsbaldigen Beschlußfassung durch den Rat ist zu rechnen.

Zusammenfassung

Der vorliegende Vorschlag betrifft ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie. Diese zielt auf die Beherrschung der Gene und ihrer Produkte ab.

Die Motivationen für dieses Programm finden sich im wesentlichen in der Notwendigkeit, eine optimale Nutzung der Grundlagen der modernen Biologie durch den Menschen zu ermöglichen und in der Gemeinschaft Entwicklungen auf dem Gebiet der Anwendungstechnik zu stimulieren, auf welchem Nationen wie die USA oder Japan bereits über einen beträchtlichen Vorsprung verfügen. Zwei Hauptthemen bilden die Grundlage des integrierten Forschungsprojekts, welches für ein Gemeinschaftsvorhaben vorgeschlagen wird. Das erste befaßt sich mit der Entwicklung einer zweiten Enzymreaktorgeneration, d. h. mit der Nutzung komplexer enzymatischer Reaktionen zur Synthese komplizierter, für die europäische Industrie wichtiger Produkte. Das zweite Thema betrifft die Anwendung von Verfahren der Gentechnologie auf Organismen, welche für die europäische Industrie von Bedeutung sind. Hierbei wird der Entwicklung geeigneter Wirt-Trägersysteme und der Lösung der erheblichen praktischen Probleme, welche die Kontrolle der Expression fremder DNA unterbinden, eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

Das Programm setzt sich aus den folgenden sechs integrierten Projekten zusammen:

1. Entwicklung und Auswertung neuer Reaktoren, bei denen immobilisierte Multienzymsysteme eingesetzt werden unter Einschluß solcher, die Mehrphasenumgebung und Kofaktorregeneration benötigen.
2. Entwicklung von Bioreaktoren zur industriellen und menschlichen Entgiftung.

3. Übertragung von Genen unterschiedlicher Herkunft in das Bakterium *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* und andere geeignete Mikroorganismen.
4. Entwicklung von Klonierungsvehikeln.
5. Neue Genübertragungsmethoden bei für die biologische Industrie wichtigen Arten.
6. Erforschung genetischer Stabilität und verbesserter Methoden zur Entdeckung von Verunreinigungen.

Diese sechs Projekte sind von durchgehendem Interesse für Industrie und Landwirtschaft und fallen in den Bereich der Zweckforschung. In diesem Sinne befassen sie sich mit der Aufdeckung und Untersuchung einer Reihe von „Engpässen“, welche gegenwärtig eine Übertragung von der molekularbiologischen Technologie betreffenden Ideen und Techniken auf industrielle und landwirtschaftliche Probleme einschränken.

Das Programm soll als eine indirekte Aktion mittels Kostenteilungsverträgen mit privaten und öffentlichen Organisationen in den Mitgliedstaaten durchgeführt werden. Für den Fall patentfähiger Entdeckungen soll die Bestimmung des Rats (EWG Nr. 2380/74), welche Vorschriften zum Schutz des geistigen Eigentums enthält, uneingeschränkt zur Anwendung kommen. Unter der Mitwirkung eines CCMGP wird ein Konsultationsverfahren eingerichtet, welches für eine kontinuierliche Anpassung des Programms an die spezifischen Bedürfnisse der europäischen Industrie und Landwirtschaft sorgen wird.

Die globalen Mittel für die gesamte Programmdauer (1981 bis 1985) werden auf einen Betrag von 26 Mio ERE und sechs Personalstellen veranschlagt.

Vorschlag für ein mehrjähriges Forschungs- und Entwicklungsprogramm der Gemeinschaft auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie (Indirekte Aktion: 1981 bis 1985)

1. Einführung

1.1. Erarbeitung des Programmvorschlages

Die diesem Vorschlag zugrunde liegenden Prinzipien sind vorher von der Kommission auf dem Mailänder Symposium, 1976, „A science and technology policy for the European Community“ definiert und CREST im Dokument COM (77) 283 am 8. Juli 1977 vorgelegt worden.

Später wurde CREST die erste Beschreibung einer möglichen Aktion der Gemeinschaft auf dem Gebiet der Angewandten Molekularbiologie (Dokument XII/207/77) unterbreitet. CREST beauftragte die Kommission am 7. Dezember 1977, ihre die Molekular- und Zellbiologie betreffenden Studien im Jahre 1978 zu intensivieren. Daraufhin vertiefte die Kommission den seit 1975 bestehenden Dialog mit nationalen Experten und bat um die Erstellung von zwei Studien:

- Genetische Manipulation in der Angewandten Biologie; Forschungsvertrag 346-77-7 ECI NL mit Prof. A. RORSCH (Universität Leiden, Niederlande); EUR 6078, 1978.
- Herstellung biologischer Katalysatoren, Stabilisierung und Nutzung; Forschungsvertrag 345-77-6 ECI F mit Prof. D. THOMAS (Université de Technologie de Compiègne, Frankreich); EUR 6079, 1978.

Diese beiden Studien und das von der Kommission verbreitete Ausgangsdokument (XII/207/77) liefern eine detaillierte Bewertung des gegenwärtigen Wissensstandes im Bereich molekularbiologischer Technologie, ihrer Bedeutung im Bereich der landwirtschaftlichen und industriellen Entwicklung sowie der weiterhin notwendigen Forschungsarbeit zur Erzielung eines bedeutenden Durchbruches. Diese drei Dokumente, die mit zahlreichen Fachleuten eingehend diskutiert und in Arbeitsgruppen analysiert worden sind, stellen die Grundlage des vorliegenden Programmvorschlages auf dem Gebiete der molekularbiologischen Technologie dar.

1.2. Allgemeines Anliegen des Programmvorschlages

Die Kommission hat die allgemeinen Ziele der Forschungs- und Technologiepolitik der Gemeinschaft definiert¹⁾. Diese sind:

- Langzeitbereitstellung der Ressourcen (Rohstoffe, Energie, Landwirtschaft und Wasser);
- Förderung von international wettbewerbsfähigen wirtschaftlichen Entwicklungen;
- Verbesserung der Lebens- und Arbeitsbedingungen;
- Umwelt- und Naturschutz.

¹⁾ Dok. COM (77) 283 final, „The Common policy in the field of science and technology“, 30. 6. 1977.

Das Anliegen des vorliegenden Programms für molekularbiologische Technologie erstreckt sich auf folgende Punkte:

- Beitrag zur Verbesserung und Nutzung der modernen Techniken, welche die Produktion von Organismen mit neuen, für die Bio-Industrie wichtigen genetischen Eigenschaften ermöglichen;
- Anregung der Entwicklung und Anwendung moderner industrieller Produktions- und Entgiftungsmethoden, welche sich auf den Einsatz immobilisierter Enzyme, immobilisierter Zellen oder spezialisierter Organismen zur Katalyse spezifischer chemischer Reaktionen stützen;
- Folglich eine Verminderung des erheblichen Defizits in dem die Biotechnologie betreffenden Handel und Patentwesen, welches gegenwärtig die Beziehungen zwischen der Gemeinschaft der Mitgliedstaaten und anderen Industrienationen charakterisiert;
- Somit ebenfalls Schutz der Umwelt in den Mitgliedstaaten durch die Einführung von Verfahren, die eine Abnahme der Produktion von Abfallstoffen bedeuten oder zu neuen Entgiftungsmethoden führen.

1.3. Mutmaßliche mit molekularbiologischer Technologie verbundene Risiken

Im Hinblick auf die Sicherheit und Reinheit ihrer Produkte genießt die europäische biologische Industrie einen ausgezeichneten Ruf. Dessen unbeschadet ist sich die Kommission jedoch der möglichen Konsequenzen für Gesundheit und Sicherheit bewußt, die sich in den Mitgliedstaaten durch eine Ausweitung der molekularbiologischen Technologieforschung ergeben können. Sie hat daher parallel zur Vorbereitung dieses Vorschlags die Initiative ergriffen, die mit einer derartigen Entwicklung verbundenen möglichen Risiken abzuschätzen. Von den Herrn Dr. K. Sargeant und Dr. C. Evans wurde im Biological Research Establishment, Porton Down, Vereinigtes Königreich, ein Forschungsvertrag vorbereitet (Nr. 430-78-5 ECI), welcher sich mit der Aufstellung europäischer Normen und möglicher Bestimmungen befaßt und Forschungsgebiete umreißt, die stimuliert werden sollten, um der Industrie neue Methoden zur Entdeckung von Schadstoffen und zur Kontrolle der Variabilität von industriell verwerteten Organismen in die Hand zu geben (EUR 6349, 1979).

Besonders hinsichtlich der mutmaßlichen Risiken, die mit der genetischen Manipulation einhergehen, wurde der Entwurf einer Richtlinie des Rats zur Regulierung der Arbeiten mit rekombinanter DNA vorbereitet (Dok. XII/698/78, Dok. XII/278/78, welche CREST 1978 unterbreitet wurden).

1.4. Stellungnahme der europäischen Industrie

Am 18. und 19. September 1979 hielt die Kommission in Brüssel eine Tagung für die Vertreter der meisten

größeren europäischen Industrieunternehmen ab, welche einen aktiven Anteil an Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie haben.

Es bestand allgemeine Übereinstimmung hinsichtlich des durchgehenden Interesses dieses Programms für die Industrie und dahin gehend, daß die Vorschlagspunkte in den Bereich der Zweckforschung fielen. In diesem Sinne befaßte man sich mit der Aufdeckung und Untersuchung einer Reihe von „Engpässen“, welche gegenwärtig eine Übertragung von der molekularbiologischen Technologie betreffenden Ideen und Techniken auf industrielle Probleme einschränken. Es wurde erwartet, daß die Ergebnisse eines solchen Programms von untereinander in Beziehung stehenden Projekten im mittel- bis langzeitlichen Rahmen von direktem Nutzen für die Industrie sein werden. Die Tagung legte einen erheblichen Nachdruck auf den Umstand, daß die Wichtigkeit dieses Programms für die europäische Industrie eine zügige Durchführung erfordert. Einige der Projekte wurden in Übereinstimmung mit auf der Tagung gemachten Anregungen modifiziert.

2. Derzeitiger Wissensstand und Entwicklungsmöglichkeiten der Forschung im Bereich molekularbiologischer Technologie

Die moderne Biologie ist außerordentlich vielseitig. Sie stellt wahrscheinlich die Naturwissenschaft mit der größten Anzahl von Unterdisziplinen dar (Biochemie, genetische Mikrobiologie, Zellbiologie, Physiologie, Morphogenese, Systematik, Anatomie der Pflanzen und der Tiere, Ökologie, Ethologie, Paläontologie usw.). Sie besitzt die weitestreichenden Möglichkeiten, zusätzlich zum Wohlergehen der Menschheit oder zum Schutz gegen Gefahren für ihre Überlebens- und Expansionsbedingungen beizutragen. Diese zunehmende Bedeutung der Biologie – sie findet heute in Bezeichnungen wie „Neue Biologie“ oder Biologische Revolution Ausdruck – hat sich seit dem Ende des Zweiten Weltkriegs im wesentlichen dadurch ergeben, daß verschiedene Wissenschaften wie die Physik und die Chemie in die klassische Biologie Eingang gefunden haben. Dies führt nicht nur zu einer Beschreibung der Lebensvorgänge auf zellulärer und molekularer Ebene, sondern liefert auch das nötige Rüstzeug zur Beherrschung und Veränderung der Grundeigenschaften von für den Menschen wichtigen lebenden Organismen.

Obwohl das neu erworbene biologische Wissen aufgrund eines Mangels an Zeit, Investition und einer in sehr großem Maßstab durchgeführten konzertierten Planung noch keine tatsächliche Anwendung im täglichen Leben des Menschen gefunden hat, ist es bereits möglich, zwei der Grundbausteine zu definieren, auf denen wichtige Anwendungen aufbauen werden:

1. Die Entwicklung der Enzymtechnologie, d. h. die Verwendung biologischer Einheiten zur Herstellung chemischer Produkte („enzyme engineering“).

2. Die in jüngster Zeit erlangte Fähigkeit des Menschen, die biologische Isolation zu durchbrechen und genetische Information zwischen nicht verwandten Organismen auszutauschen („genetic engineering“).

Enzymtechnologie und Genmanipulation sind zwei sehr eng verwandte Arbeitsgebiete, die sich mit der Beherrschung der Gene und ihrer Produkte befassen. Sie stellen verschiedene Phasen in dem Bemühen dar, die kontinuierlich erfolgenden Entdeckungen der Molekulargenetiker und Enzymologen optimal zu nutzen. Für alle praktischen Zwecke können Enzymtechnologie und Genmanipulation – so wie sie nachstehend definiert werden – unter dem Begriff „Molekularbiologische Technologie“ zusammengefaßt werden.

2.1. Enzymtechnologie

Dieses Arbeitsgebiet stützt sich auf die Möglichkeit, Enzyme zu produzieren, zu isolieren, zu reinigen und zu immobilisieren und ihre einzigartige Fähigkeit zu nutzen, hochspezifische chemische Reaktionen zu katalysieren. Durch die Immobilisierung von Enzymen oder Zellen auf einer geeigneten Matrix oder durch Zirkulation des Substrats durch ein Bett von immobilisiertem Enzym ist es möglich geworden, kompakte und spezifisch wirkende Molekularkonverter (Bioreaktoren) zu entwickeln, welche die Fähigkeit besitzen, in großem Umfang und mit minimalem Energieverlust oder geringster Umweltbelastung eine Reihe komplexer Produkte zu liefern, die vom Menschen benötigt werden und die früher nur mit umweltverschmutzenden und erhebliche Energie verbrauchenden, vom Menschen geschaffenen Maschinen herzustellen waren.

Besonders in Japan und den USA existieren bereits industrielle Anwendungen (der Forschungsvertrag mit D. THOMAS enthält eine detaillierte Aufstellung, 345–77–6), welche die Herstellung von L-Aminosäuren (aus Acyl-DL-Aminosäuren durch Aminoacylase), von hoch angereichertem Fruktosesirup (aus Maisstärke durch Glykoamylase und Glukoseisomerase) und von halbsynthetischem Penicillin (unter Verwendung von Penicillinacylase und Penicillinamylase) gestatten. Berechnungen für Fruktosesirup haben ergeben, daß die Kosten des gegenwärtig in den USA eingesetzten Verfahrens zehnmal niedriger sind als die der konventionellen, diskontinuierlichen Methode, bei der native Enzyme verwendet werden. Viele andere industrielle Entwicklungen, und besonders solche, die die Synthese neuer Produkte einschließen im Gegensatz zu einfachen Abbau- und Transformationsprozessen, sind abzuwarten. Forschungsergebnisse zeigen beispielsweise, daß durch enzymatische Synthese die Herstellung wichtiger Polypeptidantibiotika möglich ist. Weitere Beispiele für zukünftige Anwendungen sind die Synthese von Steroiden, Vitaminen und organischen Säuren, die Umwandlung petrochemischer Produkte und heterocyclischer Verbindungen, die Synthese oder Umwandlung von Gewürz- und Aromastoffen, die Beseitigung von Pestizidrückständen aus Nahrung und Wasser, die Erschließung neuer Nahrungs-

mittelquellen wie Einzellerprotein sowie kontinuierliches Malzen und kontinuierliche Stickstofffixierung mit immobilisierten Zellen. Alle diese Errungenschaften können erwartet werden, falls eine intensive Forschungsarbeit zur Entwicklung stabilisierter Multienzym-Multiphasensysteme betrieben wird, die hochspezifische Synthesen unter Einbeziehung von Kofaktormolekülen zur Herstellung von Verbindungen mit einem hohen Wertzuwachs durchführen können.

Darüber hinaus kann die molekularbiologische Technologie durch die Entwicklung von Enzymelektroden, Enzymmembranen und enzymdotierten Papieren wesentlich zur Herstellung neuer analytischer Geräte beitragen, die sich besonders für Nachweise und Messungen eignen. Ein auf einer Glukoseelektrode beruhender Apparat wird in den USA bereits kommerziell vertrieben, und diagnostische Teststreifen, die aus mit Enzymen dotierten und mit geeigneten Indikatoren impregnierten Filterpapieren bestehen, sind im Handel zum Harnstoff- und Glukosenachweis erhältlich.

2.2. Genmanipulation

Moderne Techniken, und dabei ganz besonders der Einsatz der kürzlich entdeckten sogenannten Restriktionsenzyme, gestatten inzwischen Neukombinationen genetischen Materials, die gegenwärtig unter natürlichen Bedingungen nicht existieren. Allgemein wird bei der verwendeten Methode DNA aus dem Donororganismus isoliert und durch Restriktionsenzyme in Gruppen von einem oder mehreren Genen fragmentiert. Die selektierten Fragmente werden an einen Träger angekoppelt (gewöhnlich ein Virus oder ein Bestandteil der als Wirt benutzten Zelle) und in eine Wirtszelle übertragen, die sich vermehrt und eine Population von identischen Zellen, sogenannte Klone, bildet.

Vorausgesetzt, daß sich das auf diese Weise übertragene genetische Material repliziert und in der neuen Umgebung exprimiert, sind der Anzahl von Organismen mit neuen Eigenschaften, die durch den Einsatz der Technologie rekombinierender DNA hergestellt werden können, theoretisch keine Grenzen gesetzt. Die Verwendung geeigneter Plasmide, die als Genüberträger zwischen verschiedenen Spezies eingesetzt werden, hat im Zusammenhang mit industriell wichtigen Bakterien wie den Actinomyceten die Möglichkeit eröffnet, neue pharmazeutische Produkte, beispielsweise Antibiotika, zu produzieren. In der Praxis ist das Klonieren und die Expression von fremder DNA in nicht verwandten Wirtsorganismen jedoch nur schwer zu verwirklichen und in einigen Fällen wahrscheinlich unmöglich.

Allerdings sind DNA-Sequenzen, die das menschliche Plazentalaktogen und menschliche Wachstumshormone kodieren, in *Escherichia coli* (einem in Experiment vielfach verwendeten Bakterienstamm) kloniert worden. In mehreren Fällen (die Expression in *E. coli* von einem chemisch synthetisierten Gen für das Hormon Somatostatin und einem aus Hefe gewonnenen Strukturgen für das Enzym Imidazol-

Glycerophosphatdehydratase) zeigte es sich, daß das Problem der Expression bewältigt werden konnte.

Die ersten Schritte für einen praktischen Erfolg müssen sich auf die Spezifizierung des zu übertragenden genetischen Materials konzentrieren, seine Einführung und Vermehrung in geeigneten Zellen ebenso wie die Regenerierung der Protoplasten zu reifen Organismen.

Unter Berücksichtigung dieser Aussichten und Ergebnisse ist es offensichtlich, daß die Technologie rekombinierender DNA neue Wege für die Grundlagen- und angewandte Forschung öffnen wird, die sicherlich zu einer Vertiefung unseres Wissens über genetische Strukturen und Funktionen führen werden und welche auf lange Sicht bestimmte landwirtschaftliche und industrielle Produktionsverfahren revolutionieren könnten. Das Wachstumshormon wie auch das Insulin sind bekannte Beispiele für Präparate, die in industriellem Maßstab durch manipulierte Bakterien hergestellt werden konnten, und es besteht die Wahrscheinlichkeit, daß etliche andere Substanzen (Calcitonin, Prolactin, Neurotransmitter, Antikörper usw.) sich auf gleiche Weise produzieren lassen.

2.3. Beziehung zwischen Enzymtechnologie und Genmanipulation

Selbstverständlich macht die biochemische Technologie direkten Gebrauch von Genprodukten für industrielle Zwecke, und die Benutzung von Gentechniken zur Verbesserung der Arteigenschaften ist bestens eingeführt. Die Erfolge von Programmen zur Artenauslese und -verbesserung sind ein direktes Ergebnis der engen Zusammenarbeit zwischen dem Biochemiker und dem Genetiker. Diese Beziehung wird zukünftig noch an Bedeutung gewinnen bei der Formulierung spezifischer Eigenschaften gewünschter Genprodukte oder Organismen (z. B. zur Immobilisierung der gesamten Zelle erforderliche bestimmte Zelleigenschaften, Enzymspezifitäten in Entgiftungsverfahren).

2.4. Probleme

Bevor die molekularbiologische Technologie so ausgerichtet werden kann, daß sie insgesamt einen Beitrag zum Wohlergehen der Menschheit darstellt, müssen noch erhebliche Hindernisse überwunden werden. Diese Schranken, die bei der Beschreibung der Ziele des vorliegenden Forschungsvorhabens näher definiert werden, sind unterschiedlicher Natur und lassen sich in drei verschiedene Gruppen einordnen.

2.4.1 Technische Probleme

Während die Theorie, die den Projekten zum Austausch genetischer Information zwischen nicht verwandten Organismen und zur Entwicklung von Bioreaktoren zugrunde liegt, in den meisten Fällen bekannt und verstanden ist, bestehen immer noch Schwierigkeiten bei der Anwendung und Durchführung. Analyse, Kontrolle, Manipulation und Umgestaltung molekularer Strukturen können nur durch den Einsatz von Techniken, die sich auf einen hohen Präzisionsstand befinden erzielt werden.

Diese Techniken existieren nicht immer und müssen unter Einsatz erheblicher Anstrengungen entwickelt werden.

Beträchtliche Wissenslücken müssen im Arbeitsbereich Genetik über die Regulierung der Genfunktion und der Zelldifferenzierung und im biochemischen Arbeitsgebiet über die Kontrolle der Kofaktorregeneration und die Immobilisierung von Multienzymen und komplexen eukaryotischen Zellen noch geschlossen werden, ehe große Durchbrüche möglich sind.

2.4.2 Strukturelle und organisatorische Probleme

In den meisten Fällen bedeutet die Anwendung der Molekular- und Zellbiologie in Landwirtschaft und Industrie eine Übertragung der Forschungsarbeit von gut definierten Labortestsystemen auf für den Menschen wichtige Organismen, die – der Erforschung häufig unzugänglich – früher nicht so intensiv analysiert worden sind wie die gebräuchlichen Laborarten *Escherichia coli*, *Drosophila melanogaster*, *Arabidopsis thaliana*. Die zur molekularen Beherrschung der Natur notwendige Forschung erfordert außerdem die Mitarbeit von Fachleuten verschiedener Disziplinen, die das Fachwissen der zahlreichen Aspekte des Projekts (Chemie, Mikrobiologie, Ingenieurwesen, Fermentationstechnologie, Genetik, Cytologie usw.) vereinen und die in der Lage sind, die Ausrichtung des Projekts auf die spezifischen Zielsetzungen für Landwirtschaft und Industrie zu garantieren. Einer derartigen Koordinierung der Arbeit multidisziplinärer Gruppen wird in dem vorgeschlagenen Programm eine hohe Priorität eingeräumt.

2.4.3 Finanzielle Probleme

Schließlich sei erwähnt, daß angewandte Molekularforschung teuer ist. Sie ist – ohne von den hohen Kosten der biologischen und physikalischen Sicherheitsmaßnahmen zu sprechen, die bei bestimmten Manipulationen mit rekombinierender DNA erforderlich sind – durch die Anforderungen an Einrichtungen, Räumlichkeiten und Spezialisten gekennzeichnet, die bedeutender als in vielen anderen Bereichen biologischer Forschung sind. Das Budget, das zur vollständigen Durchführung eines detaillierten und umfangreichen Forschungsvorhabens im Bereich der Molekularbiologie erforderlich ist, übersteigt heute meist die Möglichkeiten einzelner Institute und in manchen Fällen sogar kleiner Nationen.

3. Die Notwendigkeit einer Ausweitung der Forschungsarbeit auf dem Gebiet der molekulargenetischen Technologie durch die Mitgliedstaaten und Motivationen für ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm der Gemeinschaft

3.1. Die Notwendigkeit einer Ausweitung der Forschungsarbeit

Einige der bedeutendsten Probleme, denen die Mitgliedstaaten sich heute konfrontiert sehen, sind bestens bekannt und betreffen

- die Warenproduktion (Kostenminderung und Verbesserung der Qualität),
- die Energieversorgung,
- den Umweltschutz.

In Anbetracht der Bedeutung dieser Probleme und des Potentials von Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der molekulargenetischen Technologie zu ihrer Lösung wurden in den Mitgliedstaaten Forschungsvorhaben durch private Unternehmen und staatliche Laboratorien eingeleitet. Die Hauptarbeiten umfassen im wesentlichen Anwendungsprojekte bedeutender europäischer Firmen auf dem Gebiet der Enzymtechnologie und der Bioreaktoren. (Eine detaillierte Bestandsaufnahme der Aktivitäten privater und nationaler Laboratorien findet sich in der Studie 345-77-6 ECI F von D. THOMAS). Außerdem versuchen führende europäische Universitäten und nationale Laboratorien, sich von einer molekulargenetischen Grundlagenforschung auf eine an landwirtschaftlichen und industriellen Bedürfnissen orientierte Forschung umzustellen. Trotz ihres Umfangs haben diese Bemühungen bisher zu keiner Reduzierung des Defizits im Handel und in der Patentbilanz für einige der wesentlichen Güter und Produktionsmethoden aus der Biotechnologie geführt. Die Mitgliedstaaten können sich beispielsweise absolut noch nicht selbst mit Sojabohnen versorgen und importieren weiterhin jährlich enorme Mengen an Pflanzenprotein zur tierischen Ernährung. Im Zeitraum von 1969 bis 1975 wurden in Europa auf dem Gebiet der Enzymtechnologie nur 25 Patente vergeben gegenüber 40 in Japan und 65 in den USA. Hinsichtlich der Herstellung von Chemikalien durch Fermentationsprozesse stammen von den 4539 Patentanmeldungen zwischen 1969 und 1977 67 v. H. aus Japan, 18 v. H. aus den USA und 15 v. H. aus den Mitgliedstaaten der EWG. Die Bilanz ist für die Gemeinschaft etwas weniger ungünstig, wenn man Patente betrachtet, die sich mit Fermentation im allgemeinen befassen; dies schließt Techniken, Geräte sowie die Produktion von Substanzen ein. Indes übertrifft Japan in dem in diesem Zusammenhang analysierten Zeitraum (1970 bis 1977) die Produktivität aller Mitgliedstaaten zusammen um den Faktor 3. Im Hinblick auf das so spezifische und hochentwickelte Arbeitsfeld der Enzymimmobilisierung, welches hier für ein Gemeinschaftsvorhaben vorgeschlagen wird, hat die Patentabteilung des Unternehmens Smith Kline-RIT folgende Abschätzung der Verteilung der letztausgegebenen 194 Patente in den Jahren 1977, 1978 und 1979 nach Nationen abgegeben:

Japan: 124; USA: 39; Vereinigtes Königreich: 1; Italien: 3; Frankreich: 7; Bundesrepublik Deutschland: 8; UdSSR: 9; Dänemark: 1; nicht einzuordnen: 2.

Eine andere interessante Statistik wird von der Beecham Pharmaceuticals UK Division geliefert. Sie zeigt, daß, wenn man die Patente im gleichen geographischen Gebiet aus den Jahren 1967 bis 1971 betrachtet, zum Zeitpunkt als ein Großteil des Grundlagenwissens für heutige Entwicklungen zusammengetragen wurde, 30 v. H. aus dem Vereinig-

ten Königreich kamen. 1975 stammte keins der betrachteten Patente aus dem V. K. Das übrige Europa befindet sich in einer ähnlichen Lage. Klar gesagt muß die große in Europa existierende, natürliche Innovationsfähigkeit revitalisiert werden.

3.2. Motivationen für ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm der Gemeinschaft auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie

Gemeinsames Handeln der Mitgliedstaaten in der Forschung auf den Gebieten der Enzymtechnologie und der Genmanipulation ist heute notwendig, da ein Bedarf besteht nach

- Zusammenlegung und Verknüpfung der Kompetenzen und Entwicklungsmöglichkeiten,
- Stimulierung, Planung und Koordination der Vorhaben,
- Integrierung der Schutzmaßnahmen gegen Biorisiken,
- Unterstützung der Politik der Kommission in bestimmten Bereichen.

3.2.1 Mobilisierung der Kompetenzen und des Potentials

Die Aufgabe, und dabei besonders die Beherrschung biologischer Moleküle, erfordert einen beträchtlichen wissenschaftlichen und technischen Aufwand und daher den Einsatz aller Möglichkeiten in den Mitgliedstaaten. Man wird mit Sicherheit keinen Erfolg erzielen, wenn die wenigen überragenden Fachleute und die wenigen für die Durchführung der hochspezifischen und schwierigen Forschungsarbeiten benötigten Einrichtungen in der Gemeinschaft nicht voll genutzt werden. In der Gemeinschaft bestehen nur wenige Zentren oder werden gerade gebaut, die so eingerichtet und organisiert sind, daß spezielle Aufgaben der modernen angewandten Biologie ausgeführt werden können, wie beispielsweise die Arbeiten mit rekombinierter DNA unter starken Sicherheitsmaßnahmen oder die Bereitstellung großer Mengen bakterieller Produkte. Diese Zentren sollten in einem kooperativen System mobilisiert und organisiert werden, um einen besseren Gesamtwirkungsgrad zu erzielen und einen für optimale Produktivität notwendigen kritischen Umfang zu erlangen.

3.2.2 Stimulierung, Planung und Koordination der Vorhaben

Um Aktionen in großem Maßstab auf dem Gebiet der Enzymtechnologie und der Genmanipulation einzuleiten und die für eine industrielle Nutzung derzeit noch notwendige vorbereitende Forschungsarbeit durchzuführen, müssen die Aufgaben in bezug auf Raum und Zeit sorgfältig verteilt werden. Es ist z. B. offensichtlich, daß einige industrielle Ziele nicht erreicht werden können, ehe nicht bestimmte organische Substanzen durch die Enzymtechnologie verfügbar gemacht werden. Dies wiederum wird davon abhängen, ob neue Genotypen in Mikroorganismen, pflanzlichen oder tierischen Zellen durch Genmanipulation geschaffen werden. Somit werden viele Laboratorien unterschiedlichen Zuschnitts in der Gemeinschaft einen gewissen Grad von Abhängigkeit

erreichen und werden ihre Aktivitäten aufeinander abzustimmen haben. Eine integrierte Aktion der Gemeinschaft, die speziell darauf abgestellt ist, die Bedürfnisse der europäischen Industrie und Landwirtschaft zu befriedigen und einige der kürzlich eingeleiteten Forschungsvorhaben in den Mitgliedstaaten in einem umfassenden Programm zu kombinieren, sollte den Anreiz zu industrieller Innovation und die Mittel zu einem erfolgreichen Wettbewerb mit fremden Ländern liefern.

3.2.3 Integration von Schutzmaßnahmen gegen Biorisiken

Die Anwendung der molekularen Biologie in Landwirtschaft und Industrie sowie die Versuche des Menschen, die Verantwortung für das Leben auf diesem Planeten auf sich zu nehmen, werden das gesellschaftliche Leben mit der Zeit notwendigerweise verändern und unter Umständen bedeutsame Umgestaltungen unserer Umwelt verursachen. Ein Forschungs- und Entwicklungsvorhaben der Gemeinschaft auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie sollte bei guter Integration und vorsichtiger Planung in Europa eine einheitliche und harmonische Entwicklung von Bestimmungen und Schutzeinrichtungen erleichtern, welche bei weitreichenden und ökonomisch bedeutenden Veränderungen stets in Betracht gezogen werden sollten. Wie oben bereits erwähnt, sollte die Annahme eines Programms der Gemeinschaft im Bereich der molekularbiologischen Technologie zudem die Möglichkeit eröffnen, bestimmte Phasen mutmaßlich gefährlicher Aktivitäten, wie beispielsweise die Produktion bestimmter Formen rekombinierender DNA in größeren Mengen, in den wenigen Einrichtungen innerhalb der Gemeinschaft zu zentralisieren, in denen ein adäquater Schutz gegen eventuelle Risiken gewährleistet ist. In diesem Zusammenhang – und das gleiche gilt auch für mehrere andere Forschungs- und Entwicklungsvorhaben in der Molekularbiologie – erscheint es unumgänglich, am selben Ort Forschungsgruppen einzusetzen, die nicht nur die Möglichkeiten moderner Techniken und Verfahren untersuchen, sondern gleichzeitig auch auf die möglichen Risiken achten, die diese einzeln oder in ihrem Zusammenwirken verursachen könnten (z. B. bakterielle Verseuchung industrieller Produkte und die immunologische Reaktion bei Arbeitern, die mit großen Mengen mikrobiellen Proteins umgehen).

3.2.4 Unterstützung der Politik der Kommission in bestimmten Bereichen

Die Anregung neuer Entwicklungen auf dem Gebiet genetischer und biochemischer Technologie wird zu einer Unterstützung bestimmter gegenwärtiger Bereiche der Politik der Kommission, wie in Abschnitt 3.1. ausgeführt wurde, beitragen, die sich mit der Optimierung der Lebensmittelproduktion, der Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Industrie sowie der Verbesserung des gesellschaftlichen Lebens befassen. Der vorliegende Vorschlag ergänzt unmittelbar die Programme, die gegenwärtig von der Kommission durchgeführt werden zur Stimulierung und Koordinierung von Forschungsarbeiten,

die direkt in der Landwirtschaft zur Verbesserung der Lebensqualität, im Gesundheits- und Umweltschutz sowie zur Nutzung der Sonnenenergie eingesetzt werden. Hierbei soll mit Hilfe der Technologie und der Beherrschung biologischer Moleküle ein Ansatz geliefert werden, die Probleme der Gemeinschaft zu lösen. Das vorgeschlagene Programm ist keine Alternative zu den gegenwärtigen Forschungs- und Entwicklungsprojekten der Kommission, sondern stellt im Gegenteil die notwendige Matrix dar, die es erlaubt, neues biologisches Material, wie beispielsweise neue Formen rekombinierender DNA und immobilisierter Multienzymsysteme, wie auch neue Produktionskonzepte den Forschungszentren und der Industrie innerhalb der Europäischen Gemeinschaft zur Verfügung zu stellen.

4. Verfahren zur Durchführung des Forschungsprogramms

4.1. Art der Durchführung

Zur Durchsetzung der diesem Programm gesetzten Ziele sind Anregung und Integration von Forschungsvorhaben notwendig. Das Programm soll daher als eine indirekte Aktion mit Hilfe von Kostenteilungsverträgen durchgeführt werden, die mit öffentlichen oder privaten Organisationen in den Mitgliedstaaten abgeschlossen werden. Eine Teilnahme von Nicht-Mitgliedstaaten könnte in einem späteren Stadium auf dem Wege des COST-Mechanismus in Betracht gezogen werden.

4.2. Dauer

Dieses erste Programm auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie wird für einen Zeitraum von fünf Jahren (1981 bis 1985) vorgeschlagen. Falls nötig wird eine schrittweise Anpassung an neue Anforderungen der Forschung während dieses Zeitraums erfolgen.

4.3. Organisation der Forschungsarbeit

Jedes der sechs Projekte, die die Gesamtheit des Programms darstellen, wird durch eine Forschungsgruppe ausgeführt, die aus drei bis zwölf Forschungseinheiten bestehen könnte, je nach der Komplexität des Projekts und den zu seiner Durchführung erforderlichen Bedingungen. (Beispielsweise würde die hier vorgeschlagene untere Grenze den für Projekt 6 erforderlichen Aufwand widerspiegeln.) Eine Forschungseinheit setzt sich aus Personen zusammen, die am gleichen Ort arbeiten und umfaßt im Durchschnitt:

- 3 Forscher,
- 2 Techniker,
- 1 Laborhilfe,
- Schreibkräfte.

(Die Anzahl der Forschungseinheiten und ihre Zusammensetzung sind der unter 4.5. durchgeführten Budgetschätzung zugrundegelegt.)

4.4. Prinzipien des Managements

Das Management des Forschungsprogramms wird von den Dienststellen der Kommission übernommen werden unter Mithilfe eines Beratungsausschusses für das Programmanagement auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie. Die Aufgabe dieses Ausschusses wird im wesentlichen darin bestehen, die Kommission in allen Fragen zu beraten im Zusammenhang mit:

- der Auswahl der Forschungseinheiten nach öffentlicher Ausschreibung, die an einem oder mehreren der sechs im Anhang I beschriebenen Projekte mitarbeiten werden;
- der Integration dieser Forschungseinheiten in Forschungsgruppen (eine pro Projekt), die durch eine rationelle Verteilung der Aufgaben und Verantwortlichkeiten für die Durchführung des Programms haften;
- der Ernennung von Projektkoordinatoren, die nach ihren wissenschaftlichen und organisatorischen Fähigkeiten ausgewählt werden;
- der Koordination der Aktivitäten der sechs Forschungsgruppen, besonders derer, die auf eng verwandten Gebieten arbeiten, und mit der kontinuierlichen Weitergabe von Information innerhalb der Gruppen und untereinander;
- der regelmäßigen Bewertung der Fortschritte, die die Forschungsgruppen hinsichtlich der Programmpunkte erzielen und, wenn nötig, mit der Modifikation der Ansätze und Orientierungen je nach den erzielten Ergebnissen und den neuen Erfordernissen von Landwirtschaft und Industrie;
- der Einrichtung eines ständigen Dialogs mit Vertretern der Landwirtschaft und Industrie, um neue Forschungsziele zu definieren und die von den Forschungsgruppen erzielten Ergebnisse optimal zu nutzen. In Anbetracht der Tatsache, daß Forscher aus Industrielaboratorien selten von dem üblichen nationalen und internationalen Stipendienwesen profitieren, wird in diesem Zusammenhang vorgeschlagen, daß die an dem Programm der Gemeinschaft beteiligten Laboratorien ihre Türen weiten Kreisen von Industrieforschern öffnen und sie einladen, für kurze Zeiträume an der Arbeit der Forschungsgruppen teilzunehmen. Neue Techniken und Methoden, wie solche, die sich mit dem Klonieren oder der Hybridisierung somatischer Zellen befassen, könnten auf diese Weise an die Industrie weitergegeben werden. Diese wiederum würde dadurch dazu angeregt, neue Verfahren aus Forschung und Entwicklung zu berücksichtigen und den an dem Programm der Gemeinschaft beteiligten Laboratorien regelmäßig über ihre Schwierigkeiten und Bedürfnisse zu berichten.
- der Organisation von Sommerseminaren, die speziell auf Forscher aus der Privatindustrie zugeschnitten sind und einen kontinuierlichen Informationsaustausch ermöglichen sollen.

4.5. Mittel

Die Kommission schlägt vor, den Höchstbetrag ihrer Beteiligung an dem Programm für den Zeitraum 1981 bis 1985 auf 26 Mio ERE festzusetzen.

Diese Gelder sollen für eine partielle Finanzierung (in der Regel 50 v. H.) der sechs Forschungsprojekte eingesetzt werden, die in Anhang I aufgeführt sind, und die Kosten des Managements und der Koordination des Programms sowie einer sehr begrenzten Anzahl von Personalstellen der Kommission decken.

	Ungefähre Anzahl der Forschungseinheiten	Gesamtkosten Mio ERE/5 Jh.	Maximale Beteiligung der EG in Mio ERE/5Jh.
Vertragsforschung	43	47	23,5
Management und Koordination Ausgaben für Experten Honorare, Tagungen, Seminare usw.			0,7
Personal der Kommission (3 A 1 B, 2 C)			1,8
Gesamt			26,0

5. Informationsweitergabe und ihre Beziehung zum Schutz des geistigen Eigentums

Hinsichtlich der Durchführung des vorliegenden Programmvorschlags sind sich die Dienststellen der Kommission einer dreifachen Notwendigkeit bewußt:

- der Schutz des geistigen Eigentums und die Verhinderung vorzeitiger Veröffentlichung patentfähiger Entdeckungen: Schutz.
- Beistand für die Wissenschaftler der Gemeinschaft bei der Auffindung derartiger patentfähiger Entdeckungen und wenn notwendig Hilfestellung bei der Eigentumszuschreibung von patentfähigen Erfindungen: Beistand.
- Wenn immer die Notwendigkeit besteht, Förderung eines kontinuierlichen Austauschs von Information und Wissen zwischen allen Wissenschaftlern, die unter verschiedenen Aspekten des Gesamtbereichs arbeiten: Verbreitung.

Zur Befriedigung dieser Bedürfnisse schlagen die Dienststellen der Kommission folgende Maßnahmen vor:

Schutz

Zur Verhinderung einer vorzeitigen Veröffentlichung von Information, welche im Interesse des Vertragspartners geheim bleiben muß, wird zur Durchführung des Programms die Anwendung der Ratsbestimmung (EWG Nr. 2380/74) vorgeschlagen. Diese Bestimmung enthält Vorschriften hinsichtlich der Informationsweitergabe im Zusammenhang mit Forschungsprogrammen der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft. Auf der Grundlage dieser Ratsbestimmung wurde ein Katalog allgemeiner Regeln aufgestellt (XII 105/76), welcher in anderen Programmen der Kommission Anwendung findet. Es sei hier besonders auf den ersten Paragraphen des Artikels B 1 hingewiesen, in welchem festgelegt ist, daß die Erfindung, sei sie nun patentfähig oder nicht,

das Eigentum des Vertragspartners ist, wenn er dies wünscht. Dies bedeutet die Garantie einer vertraulichen Behandlung patentfähiger Erfindungen zumindest bis zum Einreichen des ersten Patentgesuchs. Betreffs nicht patentfähiger Erfindungen ist es klar, daß die Kommission auch hier das Eigentum und die entsprechenden Rechte des Vertragspartners respektiert. Es sei an dieser Stelle jedoch angemerkt, daß die in 1.4. erwähnte Tagung der Industrievertreter die Ansicht vertrat, daß die wenigen Probleme, die sich auf diesem Gebiet durch eine strikte Anwendung der Bestimmungen in XII/105/76 ergeben könnten, sich in solchen Fällen durch individuelle Vertragsabschlüsse innerhalb des Rahmens der Ratsbestimmungen lösen ließen.

Beistand**— Patentfähigkeit von Erfindungen**

Die Kommission wird durch die Anwendung bestgeeigneter Methoden systematisch die Patentfähigkeit der durch die Vertragspartner gemachten und verlaublichen Erfindungen beurteilen. Auf Antrag wird sie weiterhin den Vertragspartnern zum Zeitpunkt der Eingabe des ersten Patentgesuchs mit Rat und Hilfe zur Seite stehen und, wenn nötig, auf der Grundlage vertraglicher Bestimmungen oder auf andere Weise mit den zuständigen nationalen Institutionen Abkommen treffen, zu einer permanenten Beratung über bestimmte Probleme im Zusammenhang mit der Nutzung von Erfindungen und dem Schutz von Gemeinschaftsinteressen.

— Nutzung, industrielle Anwendung und Marketing von Erfindungen

Obwohl die Nutzung, industrielle Anwendung und das Marketing jedweder durch den Vertragspartner gemachten Erfindung in erster Linie dessen Aufgabe ist, kann die Kommission Ansichten und Ratschläge zu den verschiedenen Schritten und Maßnahmen formulieren, die der Vertragspartner zu befolgen hat.

Verbreitung

Zu einer einwandfreien Durchführung des Programms und seiner harmonischen Entwicklung ist es von wesentlicher Bedeutung, einen kontinuierlichen Informationsfluß zwischen den Vertragspartnern, der Kommission und Drittparteien (z. B. nicht direkt in die Verträge mit einbezogenen Industrieunternehmen) zu garantieren. Dieser Informationsaustausch ist insbesondere notwendig zur

- Definition spezifischer Ziele des Forschungsprogramms und der Mittel und Verfahren, die zur Erreichung dieser Ziele notwendig sind;
- Auswertung der Forschungsdaten und Ergebnisse.

Zu diesem Zwecke

- wird die Kommission dauerhafte Beziehungen zu den Industrievertretern in den Mitgliedstaaten aufbauen und ohne Unterlaß Rat und Hilfe zur Vorbereitung von Programmen und deren Auswertung suchen. Ein Weg zur Bildung dieser Beziehung (und dies ist offensichtlich der einzige offizielle und formale Weg) wäre die Teilnahme an jeder Tagung der CCMGP von durch die Mitgliedstaaten beauftragten nationalen Experten, die die Ansichten der Industrie vertreten. Dies

aber kann durch die Kommission nur angeregt werden, da die Mitgliedschaft in den CCMGP-Delegationen in der alleinigen Verantwortung der Mitgliedstaaten liegt. Andere Möglichkeiten, wie inoffizielle beratende Expertengruppen, werden genutzt werden. Darüber hinaus könnte ebenfalls die Übernahme bestimmter Beurteilungsaufgaben durch die Mitarbeit von Institutionen auf vertragsmäßiger Basis ins Auge gefaßt werden, welche über eine einzigartige Kompetenz im Hinblick auf spezielle Bereiche des Programms verfügen. So könnte zum Beispiel EMBO eine beratende Funktion bei der Beurteilung von Anwendungsprojekten übernehmen, welche sich mit Arbeiten über rekombinierende DNA in Mikroorganismen befassen.

- wird die Kommission die Einrichtung eines dauerhaften Kontakts zwischen seinen Vertragspartnern und Forschern aus nicht beteiligten Industrieunternehmen durch Symposien, Sommerseminare, Reise- und Forschungsstipendien anregen. Besonderer Nachdruck wird hierbei auf die Förderung des Austauschs von Fähigkeiten, Methoden und biologischen Materials wie auch der kontinuierlichen Überprüfung der spezifischen Bedürfnisse der europäischen Industrie gelegt.

ANHANG I

Detaillierte Beschreibung des Forschungsprogramms**Zielsetzungen des Programms**

Die Enzymtechnologie hat ihr ökonomisches und industrielles Potential durch die besonders in Japan und den USA erfolgreiche Entwicklung der „ersten Generation“ immobilisierter Enzyme bereits unter Beweis gestellt. Dies sind einfache abbauende Enzyme, die durch Hydrolyse oder Oxidation Produkte mit verhältnismäßig geringer Wertschöpfung wie Aminosäuren, Zucker, alkoholische Getränke, Fruchtsäfte oder Käse liefern. Das langfristige Ziel dieses Programmteils besteht darin, für die europäische Wissenschaft und Industrie die vorbereitenden Arbeiten zur Entwicklung einer „zweiten Generation“ von Enzymreaktoren zu leisten, welche einen Einfluß einer Reihe von Entgiftungsverfahren haben und die Synthese komplizierter Chemikalien mit hoher Wertschöpfung katalysieren können. Eine Anzahl von Vorschlägen darüber, zu welchen Zwecken Produkte untersucht werden sollten, findet sich in dem Bericht von THOMAS (EUR, 6079), doch sollte in diesem Stadium die Auswahl nicht eingeschränkt werden, da man sich darüber bewußt ist, daß eines der wesentlichen Ergebnisse der Arbeit die Beschreibung und Analyse von Modellsystemen und innovativer Entwicklungen sein wird. Die Industrie wird jedoch, wie in Abschnitt 4.4: vorgesehen, bei der endgültigen Auswahl konsultiert.

Die gegenwärtige Situation in diesem Bereich in Europa ist besonders günstig zu Einleitung eines erfolgreichen Forschungs- und Entwicklungsvorhaben. Einerseits ist in der Vergangenheit genügend Wissen angesammelt worden, die erfolgversprechende Investitionen in der Forschung erwarten lassen, und andererseits ist es offensichtlich, daß die europäische Industrie ohne einen kräftigen zusätzlichen Anstoß seitens der Forschung nicht in der Lage sein wird, im Wettbewerb mit Japan und den USA erfolgreich Schritt zu halten.

Das allgemeine für die Gentechnologie vorgeschlagene Forschungsziel ist im Langzeitrahmen die Verbesserung der mikrobiellen und pflanzlichen Zellproduktivität und die Versorgung des Biochemikers und Chemieingenieurs mit neuen Genprodukten.

Die kurzfristigen Ziele des Programms sind jedoch enger gefaßt und betreffen in den meisten Fällen die Ausführung vorbereitender Arbeiten, die durchgeführt werden müssen, ehe irgend ein bedeutendes Ergebnis als erreichbar angesehen werden kann. Allgemein lassen sich diese kurzfristigen Ziele folgendermaßen definieren:

- Spezifizierung der genetischen Elemente in landwirtschaftlich oder industriell wichtigen Organismen, die Arbeiten mit rekombinierender DNA unterworfen werden sollen;
- Entwicklung von Übertragungsmethoden (einschl. selektiver Überträger), die dem verfügbaren Material angepaßt sind;

- Kontrolle der Expression nach Inkorporation und Selektion;
- Regeneration der Empfängerzellen zu ausgewachsenen Organismen im Falle von Arbeiten mit rekombinierender DNA in vielzelligen Organismen.

Ausgewählte Forschungsprojekte

Projekt 1: Entwicklung und Auswertung neuer Reaktoren, bei denen immobilisierte Multienzymsysteme eingesetzt werden, unter Einschluß solcher, die eine Multiphasenumgebung und Kofaktorregeneration benötigen

Dieses Projekt soll die Entwicklung neuer Lösungen fördern, mit deren Hilfe die technischen und theoretischen Engpässe überwunden werden können, die die Entwicklung einer weiten industriellen Anwendung der zweiten Generation komplizierter Enzymreaktoren hemmen. Die Schlüsselgebiete, auf denen eine solche Forschung erforderlich ist, lassen sich folgendermaßen identifizieren und begründen:

- während bereits verschiedene Reaktoren für unterschiedliche Formen einzelner immobilisierter Enzyme in Einphasensystemen entwickelt worden sind, existieren nur vorbereitende Arbeiten zur Reaktionskinetik und Reaktorgeometrie von Multienzym- und Multiphasenreaktoren. Daher werden zusätzliche Untersuchungen zur Kinetik und zur Optimierung des Materialflusses in Multienzymreaktoren gefördert;
- bisher gibt es nur wenige befriedigende Verfahren zur Immobilisierung von Multienzymen und zur Kofaktorregenerierung für biosynthetische Enzyme. Besonders die Entwicklung neuer Träger und neuer Verfahren zur Fixierung wie auch zur Kompartimentierung der Multienzymreaktoren ist erforderlich. Gleichzeitig besteht ein offensichtliches Bedürfnis zur Entwicklung neuer wirksamer Systeme zur Regenerierung von Kofaktoren, die in den neuen Enzymreaktoren eingesetzt werden sollen.
- viele für die Industrie potentiell interessante Enzyme sind unter „in vivo“-Bedingungen in hydrophobe Lipidmembranen eingebettet. Um diese Enzyme einsetzen zu können, müssen die Stabilisierung der lipidabhängigen Enzyme erforscht und neue Multiphasenreaktoren entwickelt werden, in denen die enzymatischen Reaktion an einer hydroorganischen Zwischenphase ablaufen;
- nur wenig ist über die Stabilisierung der Zellorganellen bekannt. Einige von ihnen katalysieren äußerst komplexe, multienzymatische Reaktionen von großem ökonomischen Interesse wie beispielsweise die Umwandlung von Kohlendioxid in Kohlenwasserstoffe mit Hilfe der durch isolierte Chloroplasten übertragenen Lichtenergie. Daher sollten Versuche zur Immobilisierung

von Zellorganellen wie Mitochondrien, Chloroplasten und Peroxisomen sowie von membran- gebundenen Enzymkomplexen wie Mikrosomen, Thylakoiden inneren Mitochondrien- oder Plasmamembranen gefördert werden;

- andererseits besteht jedoch auch ein wachsendes Interesse an der Immobilisierung ganzer Zellen, da die Kosten der Reindarstellung von Enzymen sehr hoch liegen. Das durch Studien zur Immobilisierung verhältnismäßig einfacher Bakterienzellen bereits erworbene Spezialwissen sollte es nun gestatten, Arbeiten zur Immobilisierung komplexer eukaryotischer, insbesondere pflanzlicher, Zellen mit der genetischen Information für die Synthese verschiedener chemischer Verbindungen mit einzigartigen industriellen Möglichkeiten in Angriff zu nehmen. Die Immobilisierung von Hefezellen ist ebenfalls von erheblichem potentiellen Interesse, da kürzlich die Möglichkeit nachgewiesen werden konnte, daß Hefe als Träger zur Expression exogener eukaryotischer, zuvor in Bakterien amplifizierter Gene eingesetzt werden kann. Untersuchungen zur Fixierung intakter eukaryotischer Pflanzen- und Hefezellen sowie ihrer Permeationseigenschaften gegenüber geeigneten Substraten muß daher angeregt werden.

Projekt 2: Entwicklung von Bioreaktoren zur industriellen und menschlichen Entgiftung

Dieses Projekt wurde ausgewählt, um die europäische Industrie auf sehr praktische Art und Weise in eine Position zu bringen, aus der heraus sie in der Nutzung der „zweiten Generation“ der Enzymtechnologie mit Japan und USA konkurrieren kann. Zur Überwindung einiger der Schwierigkeiten, die nur zu einer beschränkten Entwicklung der „ersten Generation“ enzymatischer Anwendungen in Europa geführt haben (nämlich der Mangel an auf die Biologie gerichteter Tradition in der Industrie, die Schwierigkeit, geeignete neue Industrieprojekte zu identifizieren sowie der im Augenblick herrschende Widerstand, in langfristiger Forschung zu investieren), müssen Projekte von hoher sozialer Relevanz, wie beispielsweise die Entwicklung von Bioreaktoren zur industriellen und menschlichen Entgiftung, gefördert werden. Im Falle eines Erfolges werden diese Verfahren den Wirkungsgrad klassischer Entgiftungsmethoden steigern und deren gegenwärtige Kosten senken.

Da ein weiter potentieller Markt besteht, wird die Industrie wahrscheinlich in die Lage versetzt, wenn sie einmal mit Hilfe öffentlicher Mittel die Grundkenntnisse erworben haben wird, ohne weiteren Anstoß eine Reihe mehr oder weniger verwandter Enzymreaktoren zu schaffen. Die Entwicklung neuer Enzymreaktoren zur Entgiftung erfordert koordinierte Forschung auf folgenden Gebieten:

- Entwicklung von unlöslichen bioverträglichen Matrices für Multienzyme unter spezieller Berücksichtigung der Thrombo- und Immunoverträglichkeit, der biologischen Abbaubarkeit und der Nichttoxizität.

- Entwicklung von Carriers, die mit spezifischen Tropismen zur gezielten Aufnahme exogen eingebrachter Enzyme ausgestattet sind.
- Entwicklung von Systemen zur enzymatischen Entgiftung von Giftstoffen industriellen, landwirtschaftlichen, umweltrelevanten oder pharmazeutischen Ursprungs, die sich enzymatisch verändern lassen. Neben der Nutzung spezifischer Enzyme wäre die Verwendung von Mikroorganismen (einschließlich gemischter Kulturen und genetisch künstlich hergestellter Stämme) von erheblichem Wert.

Projekt 3: Übertragung von Genen unterschiedlicher Herkunft in das Bakterium Escherichia coli, in die Hefe Saccharomyces cerevisiae und andere geeignete Mikroorganismen

Auf breiter Basis hergestellte menschliche Proteine würden einen großen potentiellen Markt haben und von großem pharmazeutischen und medizinischen Interesse sein. In der Therapie werden Hormone bei einem Versagen der endokrinen Organe eingesetzt, während in der klinischen Chemie verhältnismäßig große Mengen spezifischer Proteine zur Durchführung von Versuchen benötigt werden.

Neben dem gut bekannten Wachstumshormon und dem Insulin wäre die industrielle Herstellung vieler anderer menschlicher Polypeptide wünschenswert. Diese Proteine umfassen Hormone (Calcitonin, Parathormon, Prolaktin, Erythropeitin, TSH, LH, FSH usw.), Wachstumsfaktoren (Somatomedine, Nervenzellwachstumshormone usw.), Neurotransmitter (Gastrin, Endorphine usw.) und Proteine für Abwehrreaktionen (Interferon, Antikörper).

Die chemische Synthese dieser Proteine in industriellem Maßstab wurde nur bei relativ kurzen Polypeptiden (z. B. ACTH) für durchführbar gehalten. Der Einsatz genetischer Rekombinanten könnte dieses Problem lösen, da einerseits kein technischer Hinderungsgrund besteht, Teile jedes beliebigen Strukturgens in Plasmide tragende E. coli zu übertragen und zu klonieren, und andererseits Trennungs- und Identifikationsmethoden existieren für Bakterienklone, die jedes beliebige Gen enthalten können, welches ein Protein codiert, für das ein Antikörper vorhanden ist. Tatsächlich sind DNA-Sequenzen, die das menschliche Plazentalaktogen und menschliche Wachstumshormon codieren, bereits kloniert worden.

Das Problem der Expression eukaryotischer Gene in Prokaryota hat noch keine generelle Lösung gefunden. Die Ausrichtung dieses Projekts wird sich besonders auf folgende Punkte richten:

- Überwindung der Expressionsbarrieren für spezielle Proteine, beispielsweise zur Entwicklung von Anti-Virusimpfstoffen;
- Chemischer Aufbau „synthetischer Gene“;
- Entwicklung von Mutationsinstrumenten (z. B. spezifische lokalisierte Mutagenese), welche beispielsweise zur Herstellung harmloser Impfstoffe oder stabilisierter Enzyme herangezogen werden können;

- Modifizierungen, welche die Zersetzung von Enzymen in fremder Umgebung aufhalten sollen, durch entsprechende Techniken wie die Unterdrückung der proteolytischen Aktivität der Wirtszelle oder durch die Verknüpfung des gewünschten Proteins mit einem anderen, welches außerhalb der Zelle abgeschieden wird;
- Entwicklung von „Bibliotheken“ exprimierter genetischer Information und schneller Aussortiertechniken zu deren Identifizierung.

Möglicherweise sind andere gut erforschte Mikroorganismen besser geeignet als *E. coli*. So gestattet es zum Beispiel unter Umständen die Verwendung von Hefe, mögliche Hindernisse bei der Expression zu beseitigen, wenn DNA von anderen eukaryotischen Quellen kloniert werden soll. Darüber hinaus sind Hefezellen seit langen Jahren gefahrlos in der Industrie eingesetzt worden und werden deshalb eventuell leichter als Wirt im Rahmen einer groß angelegten Nutzung akzeptiert.

Projekt 4: Entwicklung von Klonierungsvehikeln

Obwohl das Klonieren fremder Gene im Bakterium *Escherichia coli* heute in vielen Laboratorien routinemäßig ausgeführt wird, ist hinsichtlich der Klonierung anderer Organismen, die wahrscheinlich für die europäische Industrie von größerer Bedeutung sind, noch sehr wenig Arbeit geleistet worden. Der erste Schritt ist die Entwicklung von praktisch verwendbarem Trägermaterial für derartige Bakterien (z. B. Actinomyceten, Pseudomonaden, Bazillen), Pilze (z. B. Penizillium) und Algen unter Verwendung von Plasmiden, Viren und mitochondrischer DNA.

Hinsichtlich pflanzlicher Zellen wird sich das Projekt im wesentlichen auf die Verwendung potentieller Vehikel konzentrieren wie die Plasmide des Agrobakteriums, Viren aus Pflanzen-DNA wie CoMV, wofür einige vorbereitende Forschungsarbeit schon geleistet wurde, sowie Chloroplasten und Mitochondrien.

Projekt 5: Neue Genübertragungsmethoden bei für die biologische Industrie wichtigen Arten

Es ist das langfristige Ziel der Industrie, Zellen mit neuen oder verbesserten Eigenschaften zu kultivieren, sowohl im Sinne der eigentlichen Zellen oder Organismen wie auch der durch sie produzierten wertvollen primären oder sekundären Stoffwechselprodukte. Jedoch fordert die Verwendung genetisch veränderter, hybridischer mikrobieller, pflanzlicher oder säugetierischer Zellen in industriellen Produktionsverfahren eine genetische Stabilität des Kulturmaterials in einer anderen Größenordnung als der, die man durch ausschließliches Klonieren erreichen kann. Somit besteht das Bedürfnis nach Erforschung der Stabilität, Regulierung und Expression dieser übertragenen Gene. Auch wenn das Klonieren der DNA von wirtschaftlich wichtigen Organismen erfolgreich außerhalb der Organismen durchgeführt wurde (z. B. *E. coli*), so wird man darüber hinaus doch mit Wahrscheinlichkeit auf viele Probleme

stoßen bei dem Versuch, die klonierte DNA in den ursprünglichen Organismus wieder einführen. Diese Forderung wird sich erwartungsgemäß ergeben, wenn die Kultur-, Extraktions-, Sicherheitsverfahren usw. des Originalstamms erst einmal charakterisiert und optimiert sind.

Die Methoden zur Durchführung von Übertragungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Vehikelübertragung a) zwischen Prokaryoten, b) von Prokaryoten zu Eukaryoten und c) von Eukaryoten zu Prokaryoten.
- Hybridisierung somatischer Zellen.
- Andere Übertragungsmethoden (z. B. Hybridoma, Verwendung ganzer Chromosomen) mit offensichtlich vielversprechender Zukunft.

Schließlich soll, im Hinblick besonders auf Pflanzenzellen, den folgenden Punkten eine spezielle Aufmerksamkeit zugewendet werden:

- Nutzung der enormen Variabilität der Phänotypen in in vitro-Kulturen, zur Herstellung wertvoller Stoffwechselprodukte in Fermentern.
- In Vitro-Regenerierung, d. h. die Produktion ausgewachsener Organismen aus in vitro kultivierten isolierten Zellen, was offensichtlich eine der ersten Erfolgsbedingungen eines jeden Projekts ist, welches sich auf die Technologie rekombinierender DNA oder somatische Hybridisierung zur Verbesserung von Kulturpflanzen stützt. Was in diesem Zusammenhang gebraucht wird und was mit allen Mitteln angeregt werden sollte, ist die Entwicklung der Regenerationsfähigkeit der Wirtszellen in für die europäische Industrie wichtigen Arten (Protoplasten, Mikrosporen usw.) zu ausgereiften Organismen oder geeigneten Erstgenerationen für Großkulturen.

Projekt 6: Erforschung genetischer Stabilität und verbesserter Methoden zur Entdeckung von Verunreinigungen

Es ist bestens bekannt, daß phänotypische und genotypische Veränderungen in industriell wichtigen Mikroorganismen schwerwiegende negative Auswirkungen auf Fermentationsprozesse und folglich die Nutzbarkeit des Produkts zeitigen können. Daneben wurde von Sargeant und Evans (EUR 6349) hervorgehoben, daß eine derartige Variabilität eine potentielle Gefahrenquelle in biotechnologischen Anlagen darstellt. Darüber hinaus gibt alleine die Möglichkeit, daß selbst geringe Mengen gefährlicher Mikroorganismen ein Produkt verunreinigen könnten, zu Besorgnis Anlaß.

Insgesamt jedoch bieten gegenwärtig die von der Industrie vorgenommenen Verfahrenskontrollen via Fermentationsüberwachung einen ausreichenden Schutz. Jedoch wird mit dem breit angelegten Programm in Biotechnologie und besonders angesichts der Nutzung künstlich hergestellter Zellen die Verwendung beschränkter Mittel für Forschung auf diesem Gebiet für wünschenswert gehalten. Falls sich die Notwendigkeit zur Aufstellung anerkannter Gemeinschaftsnormen und -verfahren für neue Fermentationsprodukte ergibt, könnte diese Art von Arbeit wertvolle Hintergrundinformation bieten.

Die Bedeutung genetischer Stabilität für die Industrie (und die Möglichkeit zusätzlicher Probleme mit künstlichen Stämmen) kann nicht genügend hervorgehoben werden. Dieser Teil steht in engem ergänzenden Zusammenhang mit der in Projekt 3 und 5 angegangenen Arbeit.

ANHANG II

Entwurf für einen Ratsbeschluß zur Annahme eines mehrjährigen Forschungs- und Entwicklungsprogramms der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft auf dem Gebiet der molekulargenetischen Technologie (Indirekte Aktion 1981 bis 1985)

DER RAT DER EUROPÄISCHEN
GEMEINSCHAFTEN —

unter Berücksichtigung des Vertrags zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft und besonders des Artikels 235 dieses Vertrages,

unter Berücksichtigung des Vorschlages der Kommission,

unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Europäischen Parlaments,

unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Sozial- und Wirtschaftsausschusses,

in Anbetracht des Artikels 2 des Vertrages zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft, welcher der Gemeinschaft die Aufgabe zuweist, innerhalb der Gemeinschaft eine harmonische Entwicklung wirtschaftlicher Aktivitäten, eine kontinuierliche und ausgewogene Ausweitung und ein beschleunigtes Anheben des Lebensstandards zu fördern,

in Anbetracht seiner Resolution vom 14. Januar 1974 zu einem ersten Aktionsprogramm der Europäischen Gemeinschaft auf dem Gebiet der Wissenschaft und Technologie, in welchem der Rat feststellt, daß die gesamten zur Verfügung stehenden Mittel in zweckmäßiger Weise eingesetzt werden sollten, unter Einschluß indirekter Aktionen,

in Anbetracht der Tatsache, daß ein Forschungsprogramm der Gemeinschaft auf dem Gebiet molekularer Technologie wirksam zum Erreichen der oben genannten Ziele, besonders zur Entwicklung neuer Technologien, beitragen könnte, welche die

- Erarbeitung verbesserter landwirtschaftlicher und bio-industrieller Produkte,
- Aufstellung wirksamerer und weniger schädlicher Produktionsmethoden,
- die Reduzierung des Energieverbrauchs und der Devisenausfuhr.

zur Folge haben werden,

in Anbetracht der Tatsache, daß der Vertrag zur Gründung der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft die notwendigen Befugnisse nicht vorsieht,

unter Berücksichtigung der Stellungnahme des Ausschusses für Wissenschaftliche und technische Forschung (CREST) zum Vorschlag der Kommission —

HAT WIE FOLGT ENTSCHIEDEN:

Artikel 1

Vom 1. Januar 1981 an wird die Europäische Wirtschaftsgemeinschaft über einen Zeitraum von 5 Jahren ein Forschungs- und Entwicklungsprogramm auf dem Gebiet der molekulargenetischen Technologie durchführen, so wie es in Anhang A zu dieser Entschließung beschrieben wird. Anhang A bildet einen integralen Bestandteil dieser Entschließung.

Artikel 2

Die Gesamtkosten für die Dauer des Programms werden auf 26 Mio ERE veranschlagt nach der Definition des Artikels 10 der Finanzordnung vom 21. Dezember 1977. Darüber hinaus werden voraussichtlich sechs Personalstellen benötigt. Diese Zahlen haben ausschließlich indikativen Charakter.

Artikel 3

Die Verantwortung für die Durchführung des Forschungs- und Entwicklungsprogramms wird bei der Kommission liegen. Um ihr bei dieser Aufgabe zur Seite zu stehen, wird hiermit ein Beratungsausschuß für das Management des Forschungs- und Entwicklungsprogramms auf dem Gebiet der molekulargenetischen Technologie berufen. Anhang B zu dieser Entschließung definiert die Leitlinien und die Zusammensetzung dieses Ausschusses.

Artikel 4

Das Programm wird im Laufe des dritten Jahres überprüft; aufgrund dieser Überprüfung kann nach geeigneten Verfahren eine Programmrevision vorgenommen werden, nachdem der Beratende Programmausschuß gehört worden ist. Das Europäische Parlament wird über die Ergebnisse einer solchen Revision unterrichtet.

Artikel 5

Aus der Durchführung des Programms resultierende Information wird in Übereinstimmung mit der Bestimmung des Rats (EWG) Nr. 2350/74 vom 17. September 1974 weitergegeben, welche Vorschriften zur Weitergabe von Information im Zusammenhang mit Forschungsprogrammen der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft aufstellt¹⁾.

¹⁾ ABl. EG Nr. L 255 vom 20. September 1974, S. 1

ANHANG A

Beschreibung des Forschungsgebiets

Ziel des Programmes ist die Beseitigung von Hemmnissen, welche die Anwendung moderner genetischer und biochemischer Methoden in der Industrie und in der Landwirtschaft verhindern.

Es konzentriert sich im wesentlichen auf die Entwicklung einer zweiten Generation von Enzymreaktoren, d. h. die Möglichkeit der Nutzung komplexer enzymatischer Reaktionen zur Synthese komplizierter neuer Produkte, und auf die Verbesserung von Techniken der direkten Genübertragung und der Modifizierung genetischer Eigenschaften wirtschaftlich wichtiger Organismen. Das Programm enthält sechs integrierte Projekte:

1. Entwicklung und Auswertung neuer Reaktoren; bei denen immobilisierte Multienzymsysteme

eingesetzt werden unter Einschluß solcher, die Mehrphasenumgebung und Kofaktorregeneration benötigen.

2. Entwicklung von Bioreaktoren zur industriellen und menschlichen Entgiftung.
3. Übertragung von Genen unterschiedlicher Herkunft in das Bakterium *Escherichia coli*, die die Hefe-*Saccharomyces cerevisiae* und andere geeignete Mikroorganismen.
4. Entwicklung von Klonierungsvehikeln.
5. Neue Genübertragungsmethoden bei für die biologische Industrie wichtigen Arten.
6. Erforschung genetischer Stabilität und verbesserter Methoden zur Entdeckung von Verunreinigungen.

ANHANG B

Mandat und Zusammensetzung des beratenden Programmausschusses des Forschungs- und Entwicklungsprogramms auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie

1. Unbeschadet der Verantwortung der Kommission für die Durchführung des Programms hat der Ausschuß als Beratungsorgan die Aufgabe, zu einer optimalen Ausführung des Forschungs- und Entwicklungsprogramms auf dem Gebiet der molekularbiologischen Technologie beizutragen. Dies gilt besonders im Hinblick auf:

- die Auswahl der Forschungseinheiten nach öffentlicher Ausschreibung, die an einem oder mehreren der sechs in Anhang 1 beschriebenen Projekte mitarbeiten werden;
- die Integration dieser Forschungseinheiten zu Forschungsgruppen (eine pro Projekt), die durch eine vernünftige Verteilung der Aufgaben und Verantwortlichkeiten die des Projekts garantieren;
- die Ernennung von Projektkoordinatoren, die nach ihren wissenschaftlichen und organisatorischen Fähigkeiten zu wählen sind,
- die Koordination der Aktivitäten der sechs Forschungsgruppen, besonders derer, die auf eng verwandten Gebieten arbeiten, sowie die kontinuierliche Weitergabe von Information innerhalb der Gruppen und untereinander;
- die regelmäßige Beurteilung des Fortschritts, den die Forschungsgruppen hinsichtlich der Programmziele erreichen und nötigenfalls die Modifizierung der Versuchsprogramme und Orientierungen je nach den erzielten Ergebnissen bzw. den neuen Erfordernissen von Landwirtschaft und Industrie;
- die Einrichtung eines ständigen Dialogs mit Vertretern der Landwirtschaft und Industrie

zu Definition neuer Forschungsziele und maximalen Nutzung der von den Forschungsgruppen erzielten Ergebnisse.

2. Der Ausschuß formuliert Stellungnahmen, die durch das Sekretariat vorbereitet und dem Ausschuß zur Zustimmung vorgelegt werden. Jedes Ausschußmitglied kann die Berücksichtigung seiner Ansicht in diesen Stellungnahmen verlangen. Diese Stellungnahmen werden der Kommission und in einer Kopie dem Rat übermittelt. Der AWTF und sein Unterausschuß werden in regelmäßigen Abständen von der Arbeit des Ausschusses unterrichtet.
3. Der Ausschuß umfaßt:
 - je drei Vertreter der Mitgliedstaaten, die von ihrer Regierung für die Dauer des Programms aufgrund ihrer Fachkunde ernannt werden. Falls es für nötig erachtet wird, kann sich jede Delegation von Sachverständigen begleiten lassen.
 - drei Beamte der Kommission, die von ihr bestellt werden.

Ausnahmsweise und mit der Zustimmung aller vertretenen Parteien kann abgewichen werden von diesen Bedingungen.

4. Im Falle der Vertreter der Mitgliedstaaten endet die Amtszeit eines Ausschußmitgliedes durch seinen Tod oder Rücktritt oder falls die berufende Regierung seine Ablösung verlangt. Der Nachfolger wird für die restliche Dauer der ursprünglichen Amtszeit ernannt.
5. Der Ausschuß benennt seinen Vorsitzenden auf Vorschlag der Delegation der Kommission für einen Zeitraum von einem Jahr.
6. Die Sekretariatsgeschäfte für den Ausschuß werden von der Kommission übernommen.

Finanzbogen**1. Haushaltslinie**

- Posten: Haushaltslinie 3368
- Bezeichnung: Molekularbiologische Technologie

1.1. Bezeichnung des Vorhabens:

Forschungs- und Entwicklungsprogramm der Europäischen Gemeinschaften im Bereich molekularbiologischer Technologie (1981 bis 1985).

2. Rechtsgrundlage

Artikel 235 des EWG-Vertrags
Beschluß des Rats

3. Beschreibung des Vorhabens**3.1. Beschreibung**

Molekularbiologische Technologie

Ein auf dem Wege von Kostenteilungsverträgen mit Forschungsorganisationen in den Mitgliedstaaten auszuführendes Forschungsprogramm, welches die sechs folgenden Forschungsprojekte umschließt:

1. Entwicklung und Auswertung neuer Reaktoren, bei denen immobilisierte Multienzymsysteme eingesetzt werden unter Einschluß solcher, die Mehrphasenumgebung und Kofaktorregeneration benötigen.
2. Entwicklung von Bioreaktoren zur industriellen und menschlichen Entgiftung.
3. Übertragung von Genen unterschiedlicher Herkunft in das Bakterium *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* und andere geeignete Mikroorganismen.
4. Entwicklung von Klonierungsvehikeln.
5. Neue Genübertragungsmethoden in für die biologische Industrie wichtige Arten.
6. Erforschung genetischer Stabilität und verbesserter Methoden zur Entdeckung von Verunreinigungen.

3.2. Zielsetzungen

Beschleunigte Erarbeitung und Bereitstellung für Industrie und landwirtschaftliche Forschungszentren von Daten, biologischem Material und Verfahren der Gentechnologie, die für die Beherrschung und Um-

wandlung der grundlegenden Eigenschaften der für den Menschen nützlichen lebenden Organismen erforderlich sind.

4. Begründung des Vorhabens

Innerhalb der Gemeinschaft muß die Auswertung der grundlegenden Erkenntnisse der modernen Biologie auf dem Wege von gezielten Forschungsarbeiten gefördert werden; auf diese Weise muß im Rahmen integrierender Bemühungen die Fähigkeit der Mitgliedstaaten verstärkt werden, mit der übrigen Welt in den Bereichen der Verbesserung der landwirtschaftlichen und bio-industriellen Erzeugnisse in Wettbewerb zu treten. Ziel des vorgeschlagenen Programms ist nicht nur eine Verringerung des Handels- und Patentdefizits der Gemeinschaft, sondern auf längere Sicht müßte eine Senkung des Energieverbrauchs und der Abfallerzeugung ebenfalls möglich sein. Ferner wird dieses Programm eine einheitliche und harmonische Entwicklung der Vorschriften und Schutzmaßnahmen der Gemeinschaft erleichtern, die bereits vom Beginn ihrer Anwendung mit den in wirtschaftlicher Hinsicht wichtigen neuen Betriebsverfahren einhergehen müssen. Angesichts des Rückstandes, den die Gemeinschaft auf diesem Gebiet hat, und der Trennung, die nur zu häufig zwischen der Grundlagenforschung und der industriellen Forschung besteht, können diese Ergebnisse nur im Rahmen einer immer wieder erneuerten Globalanalyse des Bedarfs der Gemeinschaft und durch Anregung gemeinschaftlicher Tätigkeiten erzielt werden, die eine Zusammenfassung der Kompetenzen und der Forschungsinstrumente ermöglichen.

5. Finanzielle Auswirkungen des Vorhabens auf die Ausgaben

(einschließlich der Personalausgaben und der Ausgaben für den administrativen und technischen Betrieb).

5.1. Gesamtkosten während der gesamten voraussichtlichen Laufzeit 49,5 Mio ERE

5.2. Anteil bei der Finanzierung

— des gemeinschaftlichen Haushalts	26,0 Mio ERE
— der nationalen Haushalte	
— anderer Sektoren auf nationaler Ebene	23,5 Mio ERE

5.3. Mehrjähriger Ausgabenplan**5.3.1.1. Verpflichtungsermächtigung**

in Mio ERE

Art der Ausgaben	1981	1982	1983	1984	1985
Personal	0.32	0.34	0.36	0.38	0.40
Verwaltung und Techn. Betrieb	0.12	0.13	0.14	0.15	0.16
Verträge	19.74	3.76	—	—	—
Insgesamt	20.18	4.23	0.50	0.53	0.56

5.3.1.2. Zahlungsermächtigung

in Mio ERE

Art der Ausgabe	1981	1982	1983	1984	1985	1986
Personal	0.32	0.34	0.36	0.38	0.40	—
Verwaltung und Techn. Betrieb	0.12	0.13	0.14	0.15	0.16	—
Verträge	1.65	4.00	4.70	4.94	5.41	2.8
Insgesamt	2.09	4.47	5.20	5.47	5.97	2.8

5.3.2. Berechnungsweise

a) Personalausgaben

Die Vorausschätzungen wurden aufgrund des Mindestbedarfs an Personal erstellt, das für die Durchführung des Programms erforderlich ist, nämlich:

- 3 Bedienstete der Laufbahngruppe A,
- 1 Bediensteter der Laufbahngruppe B,
- 2 Bedienstete der Laufbahngruppe C.

Bei diesem Bedarf ist der Notwendigkeit Rechnung getragen, die administrative und wissenschaftliche Abwicklung von ca. 50 Verträgen zu gewährleisten und die Koordinierung und die Arbeit von sechs verschiedenen Forschungsgruppen zu fördern. Das Verhältnis zwischen der Anzahl der mit der Durchführung des Programms befaßten nationalen Forscher und der Zahl der Bediensteten der Laufbahngruppe A (C.N./A.C.) beläuft sich schätzungsweise auf 50 : 1. Der Bedarf an Personalstellen der Laufbahngruppen B und C wurden proportional dazu bestimmt.

b) Ausgaben für den administrativen und technischen Betrieb

Diese Ausgaben umfassen die Kosten für Dienstreisen und für die Veranstaltung von Tagungen sowie die Kosten für jegliche wissenschaftliche und technische Unterstützung, die sich für die Durchführung des Programms als erforderlich erweisen sollte.

c) Ausgaben für Verträge

Da die Art der Arbeit und die Qualifikation der Vertragspartner unterschiedlich sind, kann ein

einheitliches Berechnungsverfahren nicht angewandt werden. Die mittleren Kosten von 57 000 ERE im Jahre 1979 pro Forscher/Jahr und eine Steigerung der Forschungskosten von 6 v. H. jährlich wurden als Vorausschätzungsbasis zugrundegelegt. Desgleichen geht hier die Kostenübernahme der Kommission in Höhe von 50 v. H. mit in die Berechnung ein. Der Beratende Programmausschuß wird jedoch in jedem Falle über die Verteilung der Mittel konsultiert.

6. Finanzielle Auswirkungen auf die laufenden Personal- und Verwaltungsmittel

(siehe Punkt 5.)

7. Finanzierung der Ausgaben

In künftigen Haushaltsplänen einzusetzende Mittel

8. Finanzielle Auswirkungen auf die Einnahmen

- Gemeinschaftsteuern auf die Dienstbezüge der Beamten,
- Beitrag der Beamten zum Pensionsfonds.

9. Art der vorgesehenen Kontrolle

- Wissenschaftliche Kontrollen:
 - Beratender Programmausschuß,
 - Delegierte Bedienstete der GD XII.
- Administrative Kontrollen:
 - Haushaltsdurchführung: GD Finanzkontrolle
 - Ordnungsmäßigkeit der Ausgaben: GD Finanzkontrolle und Vertragsabteilung der GD XII.

