

Risikoabschätzung auf dem Prüfstand

Besitzen gentechnisch veränderte Pflanzen ein - möglicherweise erhöhtes - toxisches und allergenes Risiko? Dies ist eine zentrale Frage in der Debatte zur Gentechnik in der Landwirtschaft. Im Rahmen des hier beschriebenen Forschungsprojektes wurde untersucht, wie sich die Risikoabschätzung in der Praxis darstellt.

Armin Spök

Bis dato wurde für 35 gentechnisch veränderte Pflanzen (GVP) eine Risikoabschätzung im Rahmen des Zulassungsverfahrens für das Inverkehrbringen nach Richtlinie 90/220/EWG (ab Oktober 2002 durch Richtlinie 2001/18/EG ersetzt) durchgeführt, die auch mögliche toxische oder allergene Eigenschaften der GVP berücksichtigt. 15 GVP wurden auch bereits zugelassen. Konkretere Anforderungen an die Abschätzung des toxischen und allergenen Potentials fehlten jedoch bislang, wodurch weite Spielräume für die Praxis der Risikoabschätzung vorhanden waren und nach wie vor vorhanden sind (siehe Kasten "Toxische und allergene Aspekte von Gentechnikprodukten im EU-Recht"). Die detaillierten Erfordernisse wurden bislang erst im jeweiligen Anlassfall im Rahmen des Zulassungsverfahrens zwischen nationalen zuständigen Behörden, der Europäischen Kommission und ihren wissenschaftlichen Komitees sowie dem Antragsteller konkretisiert. Diese Rahmenbedingungen sind wenig geeignet, eine einheitliche Praxis bei der Risikoabschätzung zu entwickeln und schaffen Unsicherheit und Mehraufwand sowohl für Antragsteller als auch für die begutachtenden Behörden. Zudem haben einige bisher bekannt gewordene Praktiken in der Risikoabschätzung heftige Kritik auf sich gezogen. So kritisierte zum Beispiel der Umweltverband Greenpeace bereits 1996 die Risikountersuchungen zu einer gentechnisch veränderten Soja-Sorte des Agrar-Konzerns Monsanto.⁽¹⁾ Diese Situation bildete Hintergrund und Motivation für das Projekt "Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten", das ein zweifaches Ziel verfolgte: zu untersuchen, wie toxische und allergene Risiken im Rahmen der Richtlinie 90/220/EG in der Praxis abgeschätzt werden und, darauf aufbauend, Vorschläge für eine Konkretisierung und Standardisierung der Risikoabschätzung zu formulieren.

Die Praxis der Risikoabschätzung ist in Dossiers dokumentiert, die im Zuge des Zulassungsverfahrens angelegt werden und im Wesentlichen aus den sicherheitsrelevanten Informationen des Antragstellers, den Stellungnahmen von zuständigen Behörden und wissenschaftlichen Komitees und allfälligen Nachreichungen des Antragstellers bestehen. Diese Dossiers sind weder explizit vertraulich (mit Ausnahme weniger Passagen) noch sind sie explizit öffentlich zugänglich. Diese eingeschränkte Zugänglichkeit und der zum Teil erhebliche Umfang einzelner Dossiers von mehreren tausend Seiten mögen

mit ein Grund sein, warum eine Untersuchung der vollständigen Dossiers erstmals im Zuge des hier präsentierten Projekts durchgeführt wurde. Die Untersuchung bezog sich auf eine Auswahl von 11 Dossiers,(2) die neun verschiedene GVP, die in der Produktion von Lebensmitteln, Futtermittel, technischen Produkten oder als Zierpflanzen eingesetzt werden und ein weites Spektrum an unterschiedlichen Verwendungszwecken umfassen, wie Anbau, Import, Verarbeitung. Weil in den Anträgen oftmals auf die Feststellung von Substanzieller Äquivalenz (3) Bezug genommen wurde, wurde die Handhabung dieses Konzepts ergänzend zur Toxikologie und Allergologie ebenfalls untersucht.

Viele Annahmen, wenige Daten

Die Toxikologieteile der Anträge sind generell ziemlich kurz gefasst. Die Strukturierung folgt keinem klaren und einheitlichen Konzept und erschwert damit die Bewertung der Anträge. Systematisch aufgebaute Risikobewertungen, die von der Bewertung des Gefahrenpotentials der transgenen Pflanze einerseits und der Exposition andererseits ausgehen, fehlen. Toxikologische Untersuchungen wurden nur in geringem Umfang durchgeführt: am ehesten als akute Toxizitätsstudien mit Nagern, vereinzelt auch Studien an Insekten und Vögeln. Darüber hinausgehende Studien sind nur im Falle von Bt-Pflanzen zum Bt-Toxin dokumentiert, deren Erstellung vermutlich eher mit der Zulassung als Insektizid zusammenhängt. Die Toxizität der ganzen GVP (oder deren Teile) wurde in keinem Fall untersucht. Die beschriebenen Fütterungsstudien zielen durchwegs auf Futtermittelverwertung ab, wodurch nur sehr massive toxische Wirkungen erkannt werden würden. Neben der geringen Toxizität des Genprodukts werden vor allem die substanzielle Äquivalenz der GVP mit konventionellen Pflanzen und geringe Exposition als weitere Argumente angeführt. Dabei werden häufig kaum nachvollziehbare und umstrittene Annahmen gemacht, zum Beispiel dass ausschließlich das neu eingefügte Protein für mögliche toxische Eigenschaften der GVO relevant sei (und somit toxikologisch relevante sekundäre Effekte nicht auftreten können) oder, dass die Prüfung akuter Toxizität ausreichen würde, das gesamte Spektrum toxischer Wirkungen abzudecken.

Die Problematik indirekter Evidenz

Die Abwesenheit eines allergenen Potentials wird ausschließlich argumentativ und indirekt durch Verdauungstests und Sequenzhomologie-Untersuchungen begründet. Bei letzteren werden die Sequenzen der Enzym-Bausteine (Aminosäuresequenzen) des neu eingefügten Proteins mit denen von bekannten Allergenen verglichen. Die Untersuchungen beziehen sich also nur auf das in die GVP neu eingefügte Protein. Direkte allergologische Untersuchungen fehlen und sekundäre Effekte der genetischen Veränderung, etwa die verstärkte Ausprägung von anderen Allergenen in der GVP, werden überhaupt nicht erwogen. Die Hauptargumentationslinien sind in

nebenstehender Tabelle dargestellt und kritisch kommentiert. Demnach sind die genannten Argumente als alleinige Basis der Abschätzung des allergenen Potentials der gesamten Pflanze nicht als hinreichend zu betrachten. Zudem wird der Aufnahme möglicher Allergene durch die Atemwege generell wenig Beachtung geschenkt, obwohl diese über Pollenflug und Staubentwicklung bei Verarbeitungsprozessen häufig gegeben ist.(4) Dies ist auch deshalb von Bedeutung, da die primäre Sensibilisierung bei pflanzlichen Nahrungsmittelallergien meist über die Atemwege erfolgt.

Die Tücke liegt im Detail

In jedem Antrag wird die Feststellung der Substanziellen Äquivalenz als wesentliches Argument für die Sicherheit der jeweiligen Pflanze angeführt. Die jeweils gewählten Parameter sind aber in keinem Fall umfassend genug, um die postulierte wesentliche Gleichwertigkeit tatsächlich valide zu untermauern und/ oder mögliche Sekundäreffekte verlässlich aufzuspüren.

Inhaltsstoffanalysen und -vergleiche sind - mit Ausnahme der Nelken - in jedem Antrag dokumentiert. Im Wesentlichen beschränken sich diese Analysen auf Makrokomponenten und bekannte pflanzenspezifische Antinutritiva beziehungsweise toxische Inhaltsstoffe. Signifikante Unterschiede, die in jedem Antrag auftraten, führten nicht zu einer Wiederholung der Versuche mit einer Verbreiterung der Parameter, um die Feststellung der Substanziellen Äquivalenz abzusichern, sondern werden nur argumentativ (zum Beispiel unter Verweis auf natürliche Schwankungsbreiten, Rückkreuzungseffekte, Klimaverhältnisse) behandelt. Detaillierte Anbau- und Versuchsbeschreibungen, Einzelauswertungsblätter, Angaben zur Probenlagerung und -aufbereitung und detaillierte Analysedaten fehlen großteils. Die Dokumentation ist daher oftmals für die Nachvollziehbarkeit der festgestellten Substanziellen Äquivalenz nicht hinreichend. Aufgrund des durchwegs gewählten Vergleichs von Mittelwerten verschiedener Standorte ergibt sich eine nicht unbeachtliche Streubreite der jeweiligen Analysewerte, durch welche mögliche - zum Beispiel durch den Einbau eines Gens entstandene - Zusammensetzungsver-schiebungen oder Stoffwechseleränderungen nicht mehr erkannt werden (können). Ernährungswissenschaftliche Überlegungen generell und speziell im Zusammenhang mit der Substanziellen Äquivalenz (zum Beispiel Vitaminprofile, Ballaststoffcharakterisierung, Eiweißtypisierung etc.) spielen in keinem Antrag eine Rolle und werden in den Inhaltsstoffvergleichen nur vereinzelt berücksichtigt.

Resümee und Empfehlungen

In allen Anträgen finden sich Bewertungen der Antragsteller, die häufig nicht oder nur eingeschränkt nachvollzogen werden können, weil keine oder unvollständige Daten oder nur Kurzfassungen von Untersuchungsberichten beigelegt wurden. Ebenso wenig ist eine übersichtliche und einheitliche

Strukturierung der Anträge gegeben. Unterschiedliche Expositionspfade, wie sie sich aus den verschiedenen angestrebten Anwendungen ergeben, spielen keine wesentliche Rolle für die Ausgestaltung der Risikoabschätzung, die Exposition von Mensch und Tier wird generell als gering oder vernachlässigbar eingeschätzt. Allfällige sekundäre Effekte der gentechnischen Veränderung auf die gesamte GVP haben im Allgemeinen keinen Platz in der Risikoabschätzung. Die Anbauversuche und Inhaltsstoffanalysen, die die Substanzielle Äquivalenz der GVP mit konventionellen Pflanzen belegen sollen, werden sehr unterschiedlich ausgestaltet. Herbizidresistente GVP wurden – soweit ersehbar – nicht unter Herbizideinwirkung gezüchtet, was jedoch wichtig wäre, da dies der kommerziellen Anbausituation entspricht und Herbizideinwirkung die Pflanzeninhaltsstoffe beeinflussen kann. Auch fällt auf, dass die dargestellten sicherheitsrelevanten Untersuchungen zumeist nicht unter Einhaltung des Qualitätssicherungssystems der Guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt wurden, wie dies in anderen regulatorischen Kontexten üblich ist. Die Ergebnisse der Untersuchung der Anträge bestätigten den dringenden Bedarf nach Konkretisierung und Standardisierung der Risikoabschätzung von Gentechnikprodukten. Aufbauend auf diese Ergebnisse wurde eine Reihe von allgemeinen Vorschlägen formuliert, die sich an der Praxis der Zulassung von anderen Produkten orientieren, und die darauf abzielen, die Anträge besser bearbeiten und die Vollständigkeit und Akzeptanz der einzelnen Untersuchungen systematischer beurteilen zu können. Ferner wurden spezifische Empfehlungen (siehe Kasten) für die Abschätzung eines möglichen toxischen und allergenen Potentials von GVP sowie für Anbauversuche und Inhaltsstoffuntersuchungen, wie sie zur Feststellung der Substanziellen Äquivalenz durchgeführt werden, ausgearbeitet.

Dr. Armin Spök ist wissenschaftlicher Mitarbeiter und Leiter des Projektbereichs "Neue Biotechnologien" am Interuniversitären Forschungszentrum für Technik, Arbeit und Kultur (IFF/IFZ) in Graz und ist Hauptautor der Publikationen des zweiteiligen Projekts "Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten".

Der Endbericht zum hier vorgestellten Projekt (Teil 1) kann online unter www.ubavie.gv.at in der Rubrik Publikationen/Bestellinformationen, unter der Faxnummer +43-1-31304-3211 oder schriftlich beim Umweltbundesamt Wien/Bibliothek, z. Hd. Hrn. Gröger, Spittelauer Lände 5, A-1090 Wien bestellt werden.

Vollständiger Titel:

Spök, A.; Hofer, H.; Valenta, R.; Kienzl-Plochberger, K.; Lehner, P. und Gaugitsch, H.: Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten. Empfehlungen zur Standardisierung der Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Produkten auf Basis der Richtlinie 90/220/EWG (2001/18/EG). Monographien, Band 109. Umweltbundesamt Wien, 2002.

Die Risikoabschätzung von GV-Lebensmitteln im Rahmen von Zulassungsverfahren nach der Novel Food-Verordnung (258/97/EG) wurde als Teil 2 des Projekts "Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten" realisiert. Dieser Teil wurde vor kurzem abgeschlossen und seine Ergebnisse werden demnächst in zwei Bänden der Reihe "Monographien" des Umweltbundesamts Wien und im Rahmen der "Roten Reihe" des Österreichischen

Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen publiziert. Die Durchführung beider Teile des Projekts erfolgte im Auftrag und aus Mitteln des Österreichischen Bundesministeriums für Wirtschaft und Arbeit und des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen.

Fußnoten:

(1) Greenpeace 1996: Roundup Ready Soybean. Schwerwiegende Mängel der Monsanto-Risikoeinschätzung zu den Gefahren durch die Freisetzung genmanipulierter Sojabohnen mit Glyphosat-Resistenz, die der EU für die Zulassung vorgelegt wurden; vergleiche auch Millstone, E.; Brunner, E.; Mayer, S. (1999): Beyond "substantial equivalence". *Nature*, 401: 525-526.

(2) GVP, bei denen im Rahmen des hier vorgestellten Forschungsprojektes die Risikoabschätzung untersucht wurde (GVP/ Genehmigungsstatus in der EU): Nelke 66/ Genehmigung 10/'98; Nelke 959A etc/ Genehmigung 10/'98; Mais Bt 11 (Anbau)/ nicht abgeschlossen (n.a.); Bt Baumwolle 531/ n.a.; RR(RoundupReady)-Baumwolle 1445/ n.a.; RR-Mais GA21 (Anbau und Futtermittel)/ n.a.; RR-Futtermittel A5/ 15/ n.a.; Kartoffel EH92-527-1/ n.a.; RR-Mais GA 21 (Import, Futtermittel) / Antrag zurückgezogen; Mais Bt 11 (Import, Lebensmittel, Futtermittel)/ n.a.; Raps Topas 19/2 (Anbau, Lebensmittel, Futtermittel) / eingeschränkte Genehmigung 10/'98 (Import, Lebensmittel, Futtermittel)

(3) Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz vergleicht die GVP mit konventionellen Pflanzen auf der Basis von morphologischen, agronomischen Merkmalen und Inhaltsstoffanalysen und ist als Entscheidungsinstrument in der Risikoabschätzung von GVO-Lebensmittel verankert.

(4) Vergl. auch Royal Society: Genetically modified plants for food use and human health – an update. Policy Document 4/02. February 2002.

Tabelle:

Argumentationsweise und ihre Grenzen in der Abschätzung allergener Risiken von gentechnisch veränderten Pflanzen (GVP)

Argument Einschränkung/Kommentar

Keine Sequenzhomologien des neu eingefügten Proteins zu bekannten Allergenen

Proteine mit hoher Sequenzhomologie werden zur Zeit als hypoallergene Allergenderivate gerade aufgrund ihrer stark reduzierten allergenen Wirkung für die Immuntherapie diskutiert und klinisch bereits evaluiert. Es ist deshalb nicht möglich, durch einen Sequenzvergleich die allergene Wirkung eines Proteins vorherzusagen oder auszuschließen

Das neu eingefügte Protein wird nur in geringen Mengen in der GVP exprimiert.

Es sind in der Literatur einige sehr aggressive Allergene beschrieben worden, die nur in relativ geringen Mengen in der Allergenquelle vorkommen, zum Beispiel Calcium-bindende Pollenallergene, während andere stark exprimierte Proteine nicht als Allergene fungieren, zum Beispiel Aktin in Pollen.

Das neu eingefügte Protein wird leicht im Gastrointestinaltrakt verdaut.

Das Hauptallergen des Apfels und ein hochkonserviertes Pflanzenpanallergen, Profilin, lassen sich gut mit Trypsin spalten. Wenn bestimmte Nahrungsmittelallergene Resistenz gegenüber Verdauung zeigen, ist es zudem nicht sicher, ob diese Eigenschaft nun für das isolierte, gereinigte Allergen oder das Allergen im Verbund (Matrixeffekt) mit der Grundsubstanz gilt.

Die Quelle des neu eingefügten Proteins ist nicht als Allergenauslöser bekannt.

Nicht die Quelle, sondern die Art, wie ein Protein dem Immunsystem präsentiert wird, entscheidet, ob es allergen wirken kann. Hier entscheidet einzig die immunogene Wirkung des Proteins, die nur durch Immunisierungsexperimente bestimmt werden kann.

Das neu eingefügte Protein ist nicht glykosyliert.

Viele äußerst potente 'Allergene sind nicht glykosyliert, zum Beispiel Profilin oder Calcium-bindende Allergene.

Das neu eingefügte Protein ist nicht "fremd" Es handelt sich hier um eine grundsätzlich falsche Feststellung, die auch falsch gebraucht wurde. Zum Beispiel ist tierisches Serumalbumin dem menschlichen Albumin sehr ähnlich und ist dennoch eines der stärksten tierischen Allergene.

Kasten:

Anträge zur Risikoforschung bei gentechnisch veränderten Pflanzen - Was muss berücksichtigt werden?

Abschätzung eines möglichen toxischen und allergenen Potentials von gentechnisch veränderten Pflanzen sowie für Anbauversuche und Inhaltsstoffuntersuchungen, wie sie zur Feststellung der Substanziellen Äquivalenz notwendig sind. Die wichtigsten Empfehlungen werden hier nur stichwortartig und unkommentiert aufgelistet:

Allgemeines

Formaler Aufbau, thematische Gliederung, Referenzierung, Darstellung von Untersuchungsergebnissen sollen verbessert und vereinheitlicht werden.

Anträge sollten vollständig sein. Komplette Untersuchungsberichte, Auswertungsblätter und relevante zitierte Literatur sollen beigelegt werden. Bei Bt- oder Herbizid-resistenten-Pflanzen sollten Zulassungen als Insektizid beziehungsweise Herbizid vorliegen. Alle sicherheitsrelevanten Untersuchungen sollten nach den Regeln der Guten Laborpraxis durchgeführt werden.

Toxikologie

Genprodukte: Der Umfang der Prüfung sollte auf subchronische, mutagene, reproduktionstoxische und ökotoxische Wirkungen erweitert werden. Gesamte GVP: Es werden für die gesamte GVP toxikologische Tests gefordert - dafür geeignete Methoden sollen entwickelt werden. Für jede Pflanzenart sollte spezifisch festgelegt werden, welche Tests in jedem Fall durchgeführt werden müssten, und diese sollten dann je nach Exposition erweitert werden.

Allergologie

Genprodukte: vergleichende Immunisierung mit einem bekannten Pflanzenallergen und Test der Reaktivität mit bestimmten Antikörpern - den IgE-Antikörpern - mit Seren von Pflanzenallergikern. Gesamte GVP: vergleichende Immunisierung von Mäusen mit Extrakten aus GVP und Parentaltyp, vergleichende Reaktivität einer bestimmten Antikörper-Gruppe - den IgE-Antikörpern - mit Seren von Pflanzenallergikern. Berücksichtigung von Pollenflug als Expositionspfad im Fall von Anbau.

Substanzielle Äquivalenz

Berücksichtigung aller den Versuch beeinflussenden Faktoren: Düngung, Bodenbearbeitung, Pflanzenschutz, Bewässerung.

Anpassung dieser Faktoren an Realszenario des kommerziellen Anbaus.

Dokumentation der Klimaverhältnisse, Anbau- und Erntezeitpunkte,

Bewirtschaftungsmaßnahmen, Versuchsflächen, Probenentnahme. Anbauversuche über zumindest zwei Vegetationsperioden. Verwendung von isogenen Linien als Vergleichspartner (als isogene Linien werden die Pflanzensorten bezeichnet, die sich von den gentechnisch veränderten Sorten nur durch die nicht-vorhandene genetische Veränderung unterscheiden). Erarbeitung und konsequente Anwendung eines pflanzenartsspezifischen Spektrums von Inhaltsstoffen, die analysiert werden müssen und Festlegung einer zulässigen Bandbreite.

Berücksichtigung von Mikronutrients

Einrichtung von internationalen Datenbanken, die sämtliche verfügbare Informationen über die ernährungsphysiologische Bedeutung einzelner Inhaltsstoffe sowie deren natürliche, durch unterschiedliche Standorte, Klimazonen, Anbautechniken und Sorten induzierten Schwankungen systematisch sowie arten- und sortenspezifisch aufnehmen. Sammlung von Daten über Konsumtion. Weiterentwicklung und Einsatz von neuen Profiling-Methoden (DNA-array, mRNA-fingerprinting, proteomics, chemical-fingerprinting), die darauf abzielen, ein größeres Spektrum an Inhaltsstoffen zu beschreiben.

Analyse und Bewertung der Ergebnisse durch eine unabhängige Institution. Initiierung eines forschungsorientierten Post-Market Monitorings.(rs)