

Studie: Recherche und Analyse von Indizien bezüglich humantoxikologischer Risiken von gentechnisch veränderten Soja- und Mais-Pflanzen

DI Werner Müller eco-risk – Büro für Ökologische Risikoforschung, unter Mitarbeit von: Mag. , Marion Dolezel. Im Auftrag des Landes Oberösterreich. Endbericht, Wien, 31. März 2004

Zusammenfassung und Empfehlung

1.1 ZUSAMMENFASSUNG

Seit 1996 sind sowohl die gentechnisch veränderte Roundup-Ready-Sojabohne (Linie 40-2-3) als auch mehrere gentechnisch veränderte Maissorten: Bt176, Mon810, Bt11, T25 in der EU und anderen Staaten (z.B. USA, Kanada, Mexiko, Japan) für Lebensmittelzwecke zugelassen worden. **Jeder Zulassung ging ein Verfahren voraus, in dem die gesundheitliche Unbedenklichkeit von den Behörden festgestellt wurde.** Bereits andere Autoren haben wesentliche Mängel im Zulassungsverfahren von anderen gentechnisch veränderten Organismen (GVOs) aufgezeigt.¹⁻⁴ Im Rahmen dieser Studie wurde der Zulassungsantrag der Sojabohne kritisch untersucht. Darüber hinaus wurde der aktuelle Kenntnisstand zu gesundheitsrelevanten Effekten von GMO (Soja und Mais) recherchiert. Auf der Basis der zusammengetragenen Ergebnisse lassen sich folgende Aussagen treffen:

1.1.1 DIE SICHERHEIT VON GENTECHNISCH VERÄNDERTEN LEBENSMITTELN IST AUF BASIS DER VORLIEGENDEN DATEN NICHT GARANTIERT.

Die Datenlage zur Abschätzung der Lebensmittelsicherheit ist sowohl für die gentechnisch veränderte Roundup-Ready-Sojabohne als auch für gentechnisch veränderten Bt-Mais unzureichend. Wesentliche Informationen, die die Sicherheit des Lebensmittels belegen sollen (z.B. chronische toxikologische Studien), wurden von den Antragstellern im Rahmen des Zulassungsverfahrens nicht vorgelegt und von den Behörden nicht eingefordert. GMO sind sicher, wenn sie nach dem besten Stand des Wissens vollständig geprüft werden und keine offenen Fragen bestehen. Nicht oder nur unzureichend untersuchte GMOs sind im Sinne des Vorsorgeprinzips als nicht sicher einzustufen. Von vielen Politikern, z.B. EU-Kommissar Byrne, wird der fehlende Nachweis eines Risikos mit dem Fehlen eines Risikos gleichgesetzt. Auf Basis dieser Annahme ließe sich beweisen, dass gentechnisch veränderte Lebensmittel umso sicherer sind, je weniger sie untersucht wurden. Für die Roundup-Ready-Sojabohne wurden nur zwei Studien^{5,6} mit einer Versuchsdauer von 240 Tagen gefunden, die dem Anspruch von chronischen toxikologischen Tests (Versuchsdauer 100 bis 700 Tage) annähernd gerecht werden können. Für Bt-Mais konnte lediglich eine Studie mit einer maximalen Dauer von 101 Tagen gefunden werden. Die Mehrzahl der Studien dauerten lediglich 40 bzw. 70 Tage. Nicht alle der publizierten Studien sind als toxikologische Studien zu werten. Vielmehr handelt es sich häufig um Futtermittlungsstudien, in denen Leistungsparameter (wie Gewichtszunahme) bei Schweinen, Kühen und Hühnern gemessen wurden. Die geringe Zahl an publizierten toxikologischen Studien über GMOs zeigt deutlich das Ausmaß an „Nicht-Wissen“ bezüglich chronischen Gesundheitsrisiken von GMOs auf.

1.1.2 ERSTE HISTOPATHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN WEISEN AUF MÖGLICHE GESUNDHEITSRELEVANTE EFFEKTE HIN.

Fütterungsversuche bei Mäusen mit der gesamten Roundup-Ready-Sojabohne wurden über eine Dauer von 8 Monaten durchgeführt. Histopathologische Befunde weisen auf eine Veränderung der Enzymaktivität in der Bauchspeicheldrüse sowie veränderte Zellkerne in den Leberzellen der Mäuse erst ab einer Versuchsdauer von 120 Tagen bis zum Ende der Versuchszeit auf.^{5,6} Ursache und mögliche Implikationen der veränderten (irreguläre Form und kleinere) Leberzellkerne und der veränderten Enzymaktivität sind bis dato unklar. Dichtgepackte Zellen und vergrößerte Zellkerne weisen auf Vorstadien von Krebszellen hin.⁷ Dies unterstreicht die Notwendigkeit von Tests die chronische und cancerogene Effekte untersuchen. Für das Bt-Toxin konnte gezeigt werden, dass es nicht, wie bisher angenommen,

in wenigen Sekunden bis Minuten im Magen abgebaut wird. Das Toxin ließ sich im gesamten Darmbereich sowie im Kot von Schweinen nachweisen.⁸ Das Bt-Toxin ist in der Lage, an die Epithelzellen der Darmwand zu binden⁹ und löst bei Mäusen eine Immunantwort aus.^{10,11}

1.1.3 NAHRUNGS-DNA/RNA WIRD IN DAS LYMPHSYSTEM UND DIE BLUTBAHN AUFGENOMMEN - BISHER UNBEKANNTE FUNKTION

Bruchstücke von Nahrungs-DNA (GVO Soja, bzw. GVO Mais) sind entgegen den bisherigen Erwartungen in der Lage, den Magen-Darm-Trakt unbeschadet zu überstehen und werden über das Darm-assoziierte-Lymphsystem in die Lymphgefäße und von dort in die Blutbahn und in einzelne Organe von z.B. Mäusen, Kühen, Hühner und Schweinen aufgenommen.¹²⁻¹⁶ Selbst in der Milch^{13,15} und im rohen Schweinefleisch¹⁶ konnten Spuren von Nahrungs-DNA nachgewiesen werden. Bei Nematoden konnte gezeigt werden, dass Nahrungs-RNA in der Lage ist Gene stillzulegen.¹⁷ Zudem zeigen neuere Erkenntnisse, dass nicht freie nicht-zelluläre RNA an Zellpartikel gebunden, vor Abbau durch Enzyme geschützt ist, und so im Blut¹⁸⁻²¹ nachgewiesen werden kann. Diese Befunde weisen darauf hin, dass in der Risikoabschätzung von GVO der bisherige Fokus auf gesundheitliche Wirkungen durch Proteine möglicherweise zu eng gefasst war.

Bisher wurden nur jene Bereiche der DNA als Gene bezeichnet, die für ein Protein codieren. Die Produktion der Proteine erfolgt über ein Zwischenprodukt (RNA), das lange nur als Hilfsbaustein der Zelle ohne eigene Funktion angesehen wurde. Der überwiegende Teil der DNA, der für keine Proteine codiert (nicht codierende DNA) wurde als Müll (junk-DNA) bezeichnet. Dieses Bild hat sich in den letzten Jahren dramatisch gewandelt. Ein großer Teil der nicht codierenden Bereiche der DNA codiert für RNA, ohne dass daraus jemals Proteine entstehen (nicht codierende RNA). Die Bedeutung der RNA dürfte die Bedeutung der Proteine für das Funktionieren eines Organismus übersteigen. Da nicht die Anzahl der (Protein-)Gene (Reis hat ca. 50.000 Gene, der Mensch ca. 30.000 Gene) mit der Komplexität ansteigt, sehr wohl aber der Anteil der nicht codierenden DNA, werden wesentliche regulatorischer Funktionen einem auf RNA basierendem Netzwerk zugeschrieben.²² Dies wird auch durch linguistische Analysen unterstützt, die der nicht codierenden DNA Eigenschaften einer Sprache zusprechen.²³⁻²⁵ Bestätigt wird dies durch erste Funde regulatorische Funktion von kleinen micro RNAs,²⁶⁻²⁸ die bis zu 26 Gene regulieren können.²⁹ Der Mensch ist womöglich die sensibelste Art, die auf Störungen im RNA-Netzwerk reagiert, da er im Vergleich zu anderen Arten den höchsten Anteil 98 % an nicht-codierender DNA und nur 2 % codierende Gene hat. Da transgene Pflanzen neue synthetische RNA bilden (ein unbeabsichtigter Nebeneffekt durch pflanzeigene Umstrukturierungen im Genom nach der Übertragung (Insertion) des synthetischen Gens)³⁰, sind Effekte möglich, die jenseits des derzeitigen „Denkrahmens“ der Risikoabschätzung liegen. Erste Indizien hierfür könnten die beobachteten veränderten Zellkerne sein.

1.1.4 INTERNET-BERICHTE BEZÜGLICH DIREKTER GESUNDHEITSGEFÄHRDUNGEN DURCH GENTECHNISCH VERÄNDERTE ROUNDUP-READY-SOJABOHNEN SOWIE GENTECHNISCH VERÄNDERTEN MAIS KONNTEN NICHT VERIFIZIERT ABER AUCH NICHT FALSIFIZIERT WERDEN.

Viele Internet-Berichte bezüglich direkter Gesundheitsgefährdungen durch gentechnisch veränderte Roundup-Ready-Sojabohnen sowie gentechnisch veränderten Mais beruhen auf „subjektiver Wahrnehmung“ („anecdotal evidence“), wo eine wissenschaftliche Evaluierung noch nicht stattgefunden hat. In den meisten Fällen konnte keine wissenschaftliche Literatur gefunden werden, die den Effekt klar widerlegt oder bestätigt. Ebenso konnten die Urheber der Berichte keine wissenschaftlichen Quellen anführen.

1.1.5 CHEMISCHE VERGLEICHENDE INHALTSSTOFFANALYSEN SAGEN NICHTS ÜBER DIE SICHERHEIT EINES GVOs AUS

Die derzeitige Form der Risikoabschätzung von gentechnisch veränderten Pflanzen erfolgt im Wesentlichen nach dem Prinzip der substanzialen Äquivalenz, welches bisher wissenschaftlich nicht validiert worden ist. Dem Prinzip der substanzialen Äquivalenz liegt die ungeprüfte Hypothese zugrunde, dass auf Basis von vergleichenden chemischen Inhaltsstoffanalysen eine vollständige Aussage über das Fehlen oder Vorhandensein von gesundheitlichen Risiken von

GVOs getroffen werden kann. Doch Beispiele aus der Medizin zeigen, dass Änderungen in der 3-Dimensionalen Struktur von Proteinen von gentechnisch hergestellten Medikamenten, zu unerkannten gesundheitlichen Risiken führen können.³¹ Trotz vieler Kritik,^{32,33} ist das Prinzip der substantiellen Äquivalenz immer noch wesentlicher Bestandteil der aktuellen Risikoabschätzung (siehe positive Entscheidung zum Genmais NK603 im Dezember 2003 durch die European Food Safety Agency (EFSA)).³⁴ Ein vollständiges Überdenken der Risikoabschätzung von GVO scheint dringend geboten.

Das Gesamtbild ist keineswegs befriedigend. Weder für den Nachweis der Gefährdung noch für den Nachweis der Sicherheit von gentechnisch veränderten Sojabohnen und Mais liegen wissenschaftliche Studien vor. Der Mangel an Studien, die die Sicherheit der Roundup Ready-Sojabohne belegen sollten, ist jedoch bedenklich, da die gentechnisch veränderte Roundup-Ready-Sojabohne und gentechnisch veränderte Maissorten als sicher eingestuft und seit ca. 8 Jahren für den Konsum freigegeben sind und täglich konsumiert werden. Neue Erkenntnisse weisen darauf hin, dass ca. 98 % der Risiken (chronische Risiken und Risiken durch RNA) aus der Risikoabschätzung von GVO bisher ausgeblendet wurden.

1.2 EMPFEHLUNGEN

1.2.1 RASCHE NEUBEWERTUNG DER BISHER ZUGELASSENEN GVOs UND DES PESTIZIDS ROUNDUP

Eine Neubewertung der gentechnisch veränderten Roundup Ready-Sojabohne anhand chronisch-toxikologischer Tests ist dringend geboten. Sollte diese Neubewertung nicht rasch durchgeführt werden, wäre ein vorläufiges Importverbot die logische Konsequenz. Verlässliche Aussagen über die gesundheitliche Unbedenklichkeit der gentechnisch veränderten Roundup-Ready-Sojabohne sind derzeit nicht möglich. Zudem scheint eine Neubewertung des Komplementärherbizids der RR-Sojabohne Roundup notwendig, weil der Anbau von gentechnisch veränderten Roundup resistenten Kulturpflanzen mit einem großflächigen Einsatz von des Herbizids Roundup verbunden ist. Schon jetzt ist Roundup das weltweit am meisten verkaufte Herbizid. Zudem hat Roundup mit 90 % den mit Abstand höchsten Anteil am weltweiten Herbizidmarkt.³⁵ Neben der erhöhten Umweltbelastung durch Roundup Rückstände in der Umwelt sind auch erhöhte Rückstände auf den Kulturpflanzen und der Lebensmittelkette insgesamt zu erwarten, wie auch die angehobenen Grenzwerte in den USA deutlich zeigen. Weiters gibt es bereits heute eine Reihe von unabhängigen Studien, die zumindest als Indiz für mögliche negative Gesundheitseffekte interpretiert werden müssen.³⁶⁻³⁸ Zudem hat Dänemark die Zulassung von Roundup bereits aufgehoben.

1.2.2 VORSCHLAG FÜR EINE VERBESSERUNG DER RISIKOABSCHÄTZUNG VON GVO

Folgende Maßnahmen werden zur Verbesserung der Risikoabschätzung vorgeschlagen:

1. Analyse der Stabilität des Inserts
2. Verpflichtende chronische toxikologische Studien mit der gesamten Pflanzen (siehe auch EU-Verordnung 178/2002)
 - Chronische Kanzerogenitätstest für 24 Monate bzw. die gesamte Lebenszeit
 - Reproduktionstoxische Studien über 2 Generationen
 - Neurotoxische Untersuchungen

1.2.3 UNABHÄNGIGE RISIKOFORSCHUNG, NEUZUSAMMENSETZUNG DER EUROPEAN FOOD SAFETY AGENCY

Wissenschaftler der EFSA sind zur Zeit nicht willens strengere Prüfkriterien bei GVOs anzuwenden. Eine Änderung der Zusammensetzung der EFSA scheint aus Sicht der vorliegenden Schwachpunkte des Prüfverfahrens sinnvoll. Zudem ist dringend Risikoforschung vonnöten, die sich mit den bisher unbeantworteten Fragen der Sicherheit von GVO auseinandersetzt. Der Bericht „Late Lessons of Early Warnings“ der European Environment Agency³⁹ zeigt auf, dass Wissenschaftler, die Wirtschaftsinteressen vertreten, geneigt sind, anhand mehrerer methodischer und statistischer Tricks das Ergebnis von Studien wesentlich

zu beeinflussen, und deshalb nachteilige Effekte jahrelang „übersehen“ wurden. Unabhängige Risikoforschung, die eine Frühwarnfunktion ausüben soll, kann nur verlässlich von jenen Institutionen durchgeführt werden, die kein Verwertungsinteresse an transgenen Pflanzen und GVOs allgemein haben und in keinem Interessenskonflikt mit den Zielen der Risikoforschung und der sonstigen Forschungstätigkeit stehen.

Folgende Untersuchungen werden als prioritär angesehen:

- Chronische Toxikologische Studien
- Vergleichende Fütterungsversuche (Fruchtbarkeit, Aufzuchterfolg, Regeneration der Muttertiere)
- Untersuchungen zu Wirkungen von RNA/und DNA Bruchstücken
- Untersuchungen freier Nahrungs-RNA im Lymphsystem
- Erforschung von komplett neuen Ansätzen und Methoden z.B. Biophotonen in der Risikoabschätzung

Literatur

1. Gaugitsch, H. *et al.* Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten. 2003. Roten Reihe des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen - Sektion IV, Band 5/03, ISBN 3-85010-112.
2. Millstone, E. Evaluating Substantial Equivalence: A step towards improving the risk/safety evaluation of GMOs. Spök, A. & Gaugitsch, H. (eds.) (Federal Environment Agency - Austria, IFZ, Conference Papers CP-032, 2002).
3. Mueller, W., Torgersen, H. & Gaugitsch, H. Methods for Risk Assessment of Transgenic Plants III. Ecological risks and prospects of transgenic plants, where do we go from here? A dialogue between biotech industry and science. Ammann, K., Jacot, Y., Simonsen, V. & Kjellsson, G. (eds.), pp. 175-178 (Birkhäuser Verlag, Basel Boston Berlin, 1999).
4. Spök, A. *et al.* Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten - Empfehlungen zur Standardisierung der Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Pflanzen auf Basis der Richtlinie 90/220/EWG (2001/18/EG). 2002. UBA-Monographien M-109.
5. Malatesta, M. *et al.* Ultrastructural analysis of pancreatic acinar cells from mice fed on genetically modified soybean. *J Anat* **201**, 409-15 (2002).
6. Malatesta, M. *et al.* Ultrastructural morphometrical and immunocytochemical analyses of hepatocyte nuclei from mice fed on genetically modified soybean. *Cell Struct Funct* **27**, 173-80 (2002).
7. Backman, V. *et al.* Detection of preinvasive cancer cells. *Nature* **406**, 35-36 (2000).
8. Chowdhury, E.H. *et al.* Detection of corn intrinsic and recombinant DNA fragments and Cry1Ab protein in the gastrointestinal contents of pigs fed genetically modified corn Bt11. *J. Anim Sci.* **81**, 2546-2551 (2003).
9. Vazquez-Padron, R.I. *et al.* Cry1Ac protoxin from *Bacillus thuringiensis* sp. kurstaki HD73 binds to surface proteins in the mouse small intestine. *Biochem Biophys Res Commun* **271**, 54-8 (2000).
10. Vazquez-Padron, R.I. *et al.* Intragastric and intraperitoneal administration of Cry1Ac protoxin from *Bacillus thuringiensis* induces systemic and mucosal antibody responses in mice. *Life Sci* **64**, 1897-912 (1999).
11. Vazquez-Padron, R.I. *et al.* Characterization of the mucosal and systemic immune response induced by Cry1Ac protein from *Bacillus thuringiensis* HD 73 in mice. *Braz J Med Biol Res* **33**, 147-55 (2000).
12. Doerfler, W. *et al.* Foreign DNA integration--perturbations of the genome--oncogenesis. *Ann N Y Acad Sci* **945**, 276-288 (2001).
13. Einspanier, R. *et al.* The fate of forage DNA in farm animals: A collaborative case-study investigating cattle and chicken fed recombinant plant material. *Eur Food Res Technol* **212**, 129-134 (2001).
14. Hohlweg, U. *et al.* On the fate of plant or other foreign genes upon the uptake in food or after intramuscular injection in mice. *Mol Genet Genomics* **265**, 225-233 (2001).
15. Phipps, R.H. *et al.* Detection of transgenic and endogenous plant DNA in rumen fluid, duodenal digesta, milk, blood, and feces of lactating dairy cows. *J Dairy Sci* **86**, 4070-4078 (2003).
16. Reuter, T. Vergleichende Untersuchungen zur ernährungsphysiologischen Bewertung von isogenem und transgenem (Bt) Mais und zum Verbleib von "Fremd"-DNA im Gastrointestinaltrakt und in ausgewählten Organen und Geweben des Schweines sowie in einem rohen Fleischerzeugnis. 2003. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Ernährungswissenschaften (Dr. troph.) vorgelegt an der Landwirtschaftlichen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg verteidigt am 27.10.2003, <http://sundoc.bibliothek.uni-halle.de/diss-online/03/03H312/>.
17. Kamath, R.S. *et al.* Genome-wide RNAi screening in *Caenorhabditis elegans*. *Methods* **30**, 313-321 (2003).
18. Chan, A.K. *et al.* Cell-free nucleic acids in plasma, serum and urine: a new tool in molecular diagnosis. *Ann Clin Biochem.* **40**, 122-130 (2003).
19. Ng, E.K. *et al.* mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. *Proc Natl. Acad Sci U. S. A* **100**, 4748-4753 (2003).
20. Tsui, N.B. *et al.* Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma. *Clin Chem* **48**, 1647-1653 (2002).
21. Hasselmann, D.O. *et al.* Extracellular tyrosinase mRNA within apoptotic bodies is protected from degradation in human serum. *Clin Chem* **47**, 1488-1489 (2001).
22. Mattick, J.S. *et al.* The Evolution of Controlled Multitasked Gene Networks: The Role of Introns and Other Noncoding RNAs in the Development of Complex Organisms. *Mol Biol Evol* **18**, 1611-1630 (2001).
23. Flam, F. Hints of a language. *Science Wash.* **266**, 1320 (1994).
24. Havlin, S. *et al.* Statistical and linguistic features of DNA sequences. *Fractals.* **3**, 269-284 (1995).
25. Stanley, H.E. *et al.* Scaling features of noncoding DNA. *Physica A* **273**, 1-18 (1999).
26. Suess, B. *et al.* A theophylline responsive riboswitch based on helix slipping controls gene expression in vivo. *Nucleic Acids Res.* **32**, 1610-1614 (2004).

27. Epshtein,V. *et al.* The riboswitch-mediated control of sulfur metabolism in bacteria. *Proc Natl. Acad Sci U. S. A* **100**, 5052-5056 (2003).
28. Sudarsan,N. *et al.* An mRNA structure in bacteria that controls gene expression by binding lysine. *Genes Dev.* **17**, 2688-2697 (2003).
29. Winkler,W.C. *et al.* An mRNA structure that controls gene expression by binding S-adenosylmethionine. *Nat Struct. Biol* **10**, 701-707 (2003).
30. Collonier,C. *et al.* Characterisation of commercial GMO inserts: A source of useful material to study genome fluidity? 2003. Poster: International Congress for plant molecular biology n° VII, Barcelona 23-28 June 2003.
31. Jimenez,F. What do our experts tell us about follow-on Biologics? 2003. BIO 2003 Annual Convention, June 22-25 2003, Regulatory Session: The Threat of Generic Biologics: Lessons to Learn from the Implementation of the Hatch-Waxman Act. BIO (Biotechnology Industry Organisation).
32. Millstone,E. *et al.* Beyond 'substantial equivalence'. *Nature* **401**, 525-526 (1999).
33. Schenkelaars,P. Rethinking substantial equivalence. *Nat. Biotechnol.* **20**, 119 (2002).
34. EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference CE/ES/00/01) for the placing on the market of herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Monsanto. *The EFSA Journal* **10**, 1-13 (2003).
35. Barboza,D. Monsanto struggles even as it dominates. *New York Times* . 2003. 31 05 2003.
36. Hardell,L. *et al.* A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* **85**, 1353-1360 (1999).
37. Marc,J. *et al.* Pesticide Roundup provokes cell division dysfunction at the level of CDK1/cyclin B activation. *Chem Res Toxicol* **15**, 326-31 (2002).
38. Yousef,M.I. *et al.* Toxic effects of carbofuran and glyphosate on semen characteristics in rabbits. *J Environ Sci Health B* **30**, 513-34 (1995).
39. EEA. Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896-2000. Environmental issue report No 22. 2001. European Environment Agency (EEA).