

Toxikologie und Allergologie von Gentechnikprodukten

Armin Spök

Umweltbundesamt und IFF/IFZ haben ein Projekt durchgeführt, das sich zum Ziel gesetzt hatte, die Praxis der Sicherheitsbewertung von Gentechnikprodukten zu untersuchen und Vorschläge für eine Standardisierung zu erarbeiten.

Ausgangssituation

Der Weg einer ganzen Reihe von Gentechnikprodukten vom Labor auf den Markt ist in der EU durch harmonisierte Gesetzgebung geregelt. Das Inverkehrbringen von Pflanzen, Saatgut und Tierfutter, die gentechnisch veränderte Organismen sind oder solche enthalten, zu Zwecken des Anbaus, der Weiterverarbeitung, des Imports und zum Einsatz als Futtermittel ist beispielsweise durch die Richtlinie 90/220/EWG geregelt, die ab Oktober 2002 von der Richtlinie 2001/18/EG abgelöst werden wird. Bis dato sind 14 Produkte, zumeist gentechnisch veränderte Pflanzen (GVP), nach der Richtlinie 90/220/EWG zugelassen worden. Weitere 16 Produkte befinden sich noch im Zulassungsverfahren.

Im Rahmen dieser Regelung ist vor einer Marktzulassung eine verpflichtende Sicherheitsbewertung vorgesehen, die auch toxikologische und allergologische Aspekte umfasst. Details der Sicherheitsbewertung sind jedoch nicht spezifiziert, wodurch es dem Antragsteller überlassen bleibt, wie die toxikologische/allergologische Unbedenklichkeit nachgewiesen wird. Das hat zur Folge, dass sich nach den Erfahrungen der zuständigen Behörden die Praxis der Sicherheitsbewertung unterschiedlich gestaltet. Zudem wurde wiederholt Kritik an der Sicherheitsbewertung für einzelne Pflanzen geübt.

Diese Situation bildet Hintergrund und Motivation für ein Projekt, das gemeinsam vom Umweltbundesamt Wien (UBA) und dem IFF/IFZ getragen und in Kooperation mit weiteren ExpertInnen zwischen September 2000 und Februar 2002 im Auftrag des Bundesministeriums für Wirtschaft und Arbeit durchgeführt worden ist (Projektleitung: Helmut Gaugitsch, UBA). Ziel dieses Projektes war es, die Praxis der toxikologischen/allergologischen Sicherheitsbewertung zu untersuchen und darauf aufbauend Vorschläge für eine Konkretisierung und Standardisierung der Sicherheitsbewertung zu erarbeiten. Der nunmehr abgeschlossene Teil 1 des Projektes hat dies für GVP im Kontext der Richtlinie 90/220/EWG erarbeitet. Der derzeit laufende Teil 2 dieses Projektes fokussiert auf Lebensmittelprodukte aus GVP im Kontext der Novel Food Verordnung.

Vorgangsweise

In einem ersten Schritt wurden die Antragsunterlagen von elf GVP nach Richtlinie 90/220/EWG aus Sicht von Toxikologie, Allergologie und ergänzend bezüglich der Anwendung der Substanziellen Äquivalenz untersucht. Vertiefend wurden zudem die in den Anträgen dokumentierten Fütterungsstudien untersucht. Von Interesse waren dabei die Argumentationsweise, die durchgeführten Untersuchungen und die Dokumentation. Bewertet wurden u. a. die Vollständigkeit der Unterlagen, Nachvollziehbarkeit von Argumentation und Schlussfolgerungen, die

Berücksichtigung der beabsichtigten Anwendung. Ein Vergleich der Antragsunterlagen gab zudem Aufschluss über unterschiedliche Vorgangsweisen bei vergleichbaren Produkten.

Ergänzend wurde zudem eine Untersuchung der rechtlichen Rahmenbedingungen durchgeführt, die sowohl auf die EU-harmonisierten gentechnikspezifischen Regelungen als auch die nicht-gentechnikspezifischen Regelungen für Futtermittel sowie Saat- und Pflanzgut mit einschloss. Ferner wurde im Kontext dieses Projektes ein Workshop zu Substanzieller Äquivalenz durchgeführt, über den bereits gesondert berichtet wurde (SOZIALE TECHNIK 1/02, S. 21).

Auf der Basis dieser Ergebnisse wurden dann Empfehlungen formuliert, um die Anforderungen an die Sicherheitsbewertung zu konkretisieren. Damit sollte zur einer Standardisierung und Verbesserung der Sicherheitsbewertung beigetragen werden, die letztlich sowohl für Antragsteller als auch für die prüfenden zuständigen Behörden mehr Klarheit schaffen könnte.

Ergebnisse der Untersuchung der Antragsunterlagen

Toxikologie: Die toxikologische Akzeptanz der transgenen Pflanze wird vor allem durch drei Argumente belegt: (i) geringe Toxizität des Genprodukts, (ii) substanzielle Äquivalenz der transgenen Pflanze mit ihrer Elternpflanze und (iii) geringe Exposition. Experimentelle toxikologische Untersuchungen wurden zumeist nur in Bezug auf akute Toxizität und nicht in jedem Fall durchgeführt, am ausführlichsten noch im Falle von Bt-Pflanzen¹ zum Bt-Toxin, das bereits in einigen Ländern als Insektizid zugelassen wurde. Untersuchungen zur Toxizität der ganzen transgenen Pflanze oder ihrer Produkte sind in keinem Antrag dokumentiert. Durchgeführte Fütterungsstudien zielten hauptsächlich auf Futtermittelverwertung ab. Die Untersuchungsergebnisse sind generell häufig nur in Form von Literaturhinweisen oder Kurzfassungen dargestellt und können deshalb nur schwer nachvollzogen werden. Unterschiede im beabsichtigten Verwendungszweck der GVP wirken sich nicht wesentlich auf den Umfang der Sicherheitsbewertung aus.

Generell werden sehr häufig annahmenbasierte Argumente als Beleg für die Unbedenklichkeit der transgenen Pflanze angeführt, wobei diese nicht immer nachvollziehbar sind. Systematisch aufgebaute Risikobewertungen, die von der Bewertung des Gefahrenpotentials der transgenen Pflanze einerseits und der Exposition andererseits ausgehen, fehlen.

Allergologie: Die direkte Überprüfung der potentiell allergenen Eigenschaften der GVP bzw. der GVP-Produkte wurde in keinem der Anträge durch empirische Untersuchungen unterstützt. Das Fehlen eines allergenen Potentials wird ausschließlich argumentativ oder indirekt durch Verdauungstests und Sequenzhomologieuntersuchungen begründet. Die Hauptargumentationslinien sind folgende: das Protein (i) hat keine Sequenzhomologien zu bekannten Allergenen, (ii) wird nur in geringen Mengen in der Pflanze gebildet, (iii) wird leicht im Verdauungstrakt verdaut, (iv) stammt aus einer Quelle, die nicht als Allergenauslöser bekannt ist, (v) sei nicht glykosyliert und deshalb mit geringer Wahrscheinlichkeit allergen und (vi), hätte ein geringes allergenes Potential; weil es nicht "fremd" sei. Jedes dieser Argumente bzw. jede der dahinter stehenden Annahmen muss aufgrund von z. T. neueren empirischen Daten in Zweifel gezogen werden.

Sekundäre Effekte der genetischen Veränderung, etwa die verstärkte Ausprägung von anderen Allergenen in der GVP, werden zudem überhaupt nicht erwogen.

Substanzielle Äquivalenz: Die Feststellung der Substanziellen Äquivalenz stellt in jedem Fall ein wesentliches Argument für die Sicherheit der jeweiligen Pflanze dar. Mit Ausnahme eines Falles sind in allen Anträgen Inhaltsstoffanalysen und -vergleiche dokumentiert. Diese Kompositionsanalysen beschränken sich auf Makrokomponenten und bekannte pflanzenspezifische Antinutritiva² bzw. toxische Inhaltsstoffe. Die jeweils gewählten Parameter sind jedoch in allen Fällen nicht umfassend genug, um die postulierte wesentliche Gleichwertigkeit tatsächlich valide zu untermauern und/oder mögliche Sekundäreffekte verlässlich aufzuspüren.

Signifikante Unterschiede, die in jedem Antrag auftreten, werden unzureichend berücksichtigt. Detaillierte Angaben (z. B. Anbau- und Versuchsbeschreibungen, Einzelauswertungsblätter etc.) fehlen großteils. Bei den herbizidresistenten Pflanzen ist meist unklar, ob bei den Vergleichen die relevanten Herbizide appliziert wurden.

Aufgrund des durchwegs gewählten Vergleichs von Mittelwerten verschiedener Standorte ergibt sich eine nicht unbeachtliche Streubreite der jeweiligen Analysewerte, durch welche mögliche - z. B. durch den Einbau eines Gens entstandene - Zusammensetzungsverschiebungen oder Stoffwechselveränderungen nicht mehr erkannt werden (können).

Empfehlungen zur Standardisierung

Aufbauend auf den Untersuchungen der Antragsunterlagen wurde eine Reihe von allgemeinen Standardisierungsvorschlägen vorgelegt, die sich an der Praxis der Zulassung von anderen Produkten orientieren, um die Anträge besser bearbeiten und um die Vollständigkeit und Akzeptanz der einzelnen Untersuchungen systematischer beurteilen zu können (z. B. formaler Aufbau, thematische Gliederung, Darstellung von Untersuchungsergebnissen). Spezifische Vorschläge wurden zudem für Toxikologie, Allergologie und Substanzielle Äquivalenz ausgearbeitet:

Toxikologie: Der Umfang der toxikologischen und ökotoxikologischen Prüfung der gentechnisch eingefügten Genprodukte sollte aus toxikologischer Sicht deutlich erweitert werden, um nicht nur akute, sondern auch subchronische, mutagene, reproduktionstoxische und ökotoxische Wirkungen erfassen zu können. Darüber hinaus sollten die gesamte transgene Pflanze und ihre Produkte umfassend toxikologisch untersucht werden, um eventuell auftretende sekundäre Wirkungen der genetischen Veränderung mit erfassen zu können. Allerdings fehlen dazu noch standardisierte toxikologische Untersuchungsmethoden. Diese sollten erarbeitet werden.

Ferner sollte ein toxikologischer Grunddatensatz für jede transgene Pflanze erarbeitet werden. Je nach der Anwendung der Pflanze und des Ausmaßes der Exposition sollten eventuell weiterführende Untersuchungen vorgenommen werden.

Allergologie: Als Ergänzung zur bisherigen Vorgangsweise wird folgende Untersuchungsstrategie vorgeschlagen: Auf der Ebene des Genproduktes könnte die immunogene Wirkung durch vergleichende Immunisierung mit einem bekannten Pflanzenallergen und Bestimmung der IgE-Antikörperproduktion bestimmt und ferner

das Protein auf IgE-Reaktivität mit einem Spektrum von Seren von Pflanzenallergikern getestet werden.

Eine Analyse des Proteins allein ist jedoch unzureichend, weil komplexe Veränderungen im Organismus nicht vorhergesagt werden können. Auf der Ebene der GVP muss mit der konventionell gezüchteten Elternpflanze verglichen werden: Vorgeschlagen wird eine vergleichende Bestimmung der immunogenen Wirkung von Pflanzenextrakten aus Elternpflanzen und transgener Pflanze. Ferner sollen Untersuchungen von Gesamtpflanzenextrakten aus Elternpflanzen und transgener Pflanze mit einer definierten Palette von Seren von Pflanzenallergikern durchgeführt werden. Dieser Test untersucht, inwieweit bereits sensibilisierte Allergiker mit dem neuen Produkt reagieren. Um das allergene Potential der genetisch veränderten Pflanze mit der Elternpflanze zu vergleichen, können Mäuse mit Extrakten aus beiden Pflanzen immunisiert werden und die Höhe des mit jedem Extrakt induzierten IgE-Spiegels verglichen werden. Durch letzteren Test kann abgeschätzt werden, wie groß das Risiko ist, dass es zu einer neuen Sensibilisierung in einer noch nicht sensibilisierten Population kommt.

Substanzielle Äquivalenz: Für einen Sortenvergleich ist es z. B. notwendig, alle den Versuch beeinflussenden Faktoren wie Düngung, Bodenbearbeitung, Pflanzenschutz, Bewässerung zu berücksichtigen und diese möglichst dem Realszenario einer späteren kommerziellen Verwendung anzupassen. Die Versuche sollten in mindestens drei verschiedenen Anbauregionen über zumindest zwei Vegetationsperioden durchgeführt werden. Anbau- und Erntezeitpunkte, Bewirtschaftungsmaßnahmen, Darstellung von Versuchsflächen und Probenahme sollten dabei dokumentiert werden.

Da es schwierig ist, natürliche Variationen von denen zu unterscheiden, die Folge gentechnischer Veränderung sind, sollten zum Vergleich nur die nicht-gentechnisch veränderten Ausgangspflanzen herangezogen werden. Bei den Inhaltsstoffanalysen sollten neben Hauptnährstoffen auch Mikrobestandteile beachtet werden.

Um die Vergleichsgrundlagen zu verbessern, sollten sämtliche verfügbaren Informationen über die ernährungsphysiologische Bedeutung einzelner Inhaltsstoffe sowie deren natürliche, durch unterschiedliche Standorte, Klimazonen, Anbautechniken und Sorten induzierten Schwankungen systematisch sowie arten- und sortenspezifisch in internationalen Datenbanken erfasst werden. Darüber hinaus sollten auch Verzehrdaten gesammelt werden, um die Exposition besser einschätzen zu können.

Um den methodischen Grenzen der bisherigen Inhaltsstoffanalysen zu entgehen, sollten neue Analysemethoden, die nicht mehr die Konzentrationen einzelner, bekannter Inhaltsstoffe analysieren, sondern das gesamte Spektrum bestimmter Stoffgruppen eines Organismus ("profiling" Techniken) erfassen, weiterentwickelt und eingesetzt werden.

Resümee

Insgesamt haben die Ergebnisse dieses Projektes bestätigt, dass entsprechender Bedarf für Konkretisierungen und Standardisierungen der Sicherheitsbewertung vorliegt. Obwohl sich im Projektzeitraum der regulatorische Kontext für

Gentechnikprodukte geändert hat, verweisen die im Projekt erarbeiteten Empfehlungen auf eine Detailebene, die ebenso in die Diskussion um die Konkretisierung der Sicherheitsbewertung im Rahmen der neuen Richtlinie 2001/18/EG eingebracht werden kann und auch soll.

Die Ergebnisse und Empfehlungen dieser Studie werden im Sommer 2002 unter dem Titel "Toxikologie und Allergologie von Gentechnikprodukten. Untersuchungen zur Praxis der Sicherheitsbewertung von genetisch veränderten Pflanzen nach der Richtlinie 90/220/EWG und Empfehlungen zur Standardisierung" im Rahmen der UBA Monographien publiziert werden. Die Referate im Rahmen des Workshops sind soeben unter dem Titel "Evaluating Substantial Equivalence. A set towards improving the risk/safety evaluation of GMOs" als Vol. 32 im Rahmen der UBA-Conference Papers erschienen. Bestelladresse: Fax: +43/1/31304-3211 oder über <http://www.umweltbundesamt.at>

Anmerkungen

- 1 Transgene Pflanzen, die ein bakterielles Toxin bilden, das selektiv für bestimmte Insekten toxisch wirkt.
- 2 Der Begriff antinutritiv bezeichnet Stoffe, die die Aufnahme und Verwertung von Nährstoffen beeinträchtigen können.

leicht verändert nach:
Armin Spök; Soziale Technik 2/02, S. 9-11