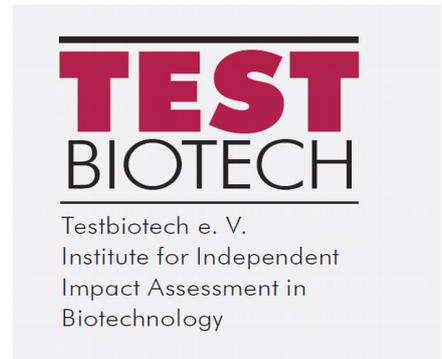


Bewertung der GRACE-Publikation „Ninety-day oral toxicity studies on two genetically modified maize MON810 varieties in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE)“



Andreas Bauer-Panskus & Christoph Then¹

Zusammenfassung

Im Oktober 2014 wurden die Ergebnisse einer 90-Tage-Fütterungsstudie mit gentechnisch verändertem Mais MON810 veröffentlicht, die im Rahmen des EU-Projekts GRACE durchgeführt wurde. Die Ergebnisse dieses Projekts können erheblichen Einfluss auf die zukünftigen Standards der Risikobewertung gentechnisch veränderter Pflanzen in der EU haben. Die Autoren der Studie kommen zu der Schlussfolgerung, dass sich bei den Ratten keine toxikologisch relevanten Effekte gezeigt haben.

Diese Schlussfolgerung beruht jedoch nicht auf einer ausreichend sorgfältigen Bewertung der vorliegenden Daten. Insbesondere erscheint inakzeptabel, dass eine signifikante Abnahme des Gehalts an Gesamtprotein (Gesamteiweiß) im Serum, die Verringerung des Pankreasgewichts und die Erhöhung des Glukosespiegels bei den Versuchstieren als toxikologisch nicht relevant eingeschätzt wird. Das führt uns zu dem Schluss, dass die Studie im Sinne einer Sicherheitsbewertung als weitgehend wertlos betrachtet werden muss, da es Zeljenková et al. (2014) nicht gelang, eine Dosis (d.h. eine Konzentration von gentechnisch verändertem Mais im Futter) ohne toxikologisch relevante Veränderungen (no-observed-effect level) zu bestimmen.

Zudem gibt es erhebliche Zweifel an der wissenschaftlichen Integrität des Publikationsprozesses. Grund hierfür sind eine enge Verbindung des Hauptautors mit dem Journal *Archives of Toxicology* und seinen Herausgebern, eine teilweise enge Kooperation des Journals mit der Industrie und unvollständige Angaben über tatsächliche Interessenkonflikte.

Vor dem Hintergrund der Bedeutung dieser Studie wird daher empfohlen, die Publikation zurückzuziehen. Eine erneute Veröffentlichung kann nur nach einer strikten Begutachtung durch externe Gutachter infrage kommen. Zudem müsste diese in einem wissenschaftlichen Magazin erfolgen, dessen Herausgeber keine Verbindungen zu den Autoren haben, dessen wissenschaftliche Integrität unstrittig ist und das höchste Standards bei der Angabe von Interessenkonflikten verlangt.

¹ Zusätzlich erfolgte die toxikologische Bewertung der Publikation durch einen Toxikologen mit langjähriger Erfahrung im Bereich regulatorischer Toxizitätsprüfungen

1. Einführung

GRACE (GMO Risk Assessment and Communication of Evidence) ist ein mit öffentlichen Geldern finanziertes EU-Forschungsprojekt. Die Kosten des Projekts belaufen sich auf mehr als sieben Millionen Euro, von denen etwa sechs Millionen aus Mitteln der EU stammen.²

Nach Aussagen der EU-Kommission können die Ergebnisse des GRACE-Projekts einen erheblichen Einfluss auf die zukünftigen Methoden und Kriterien haben, mit denen in der EU die Risiken gentechnisch veränderter Pflanzen bewertet werden.

Wie ein früherer Bericht von Testbiotech (Bauer-Panskus & Then 2013) zeigte, haben etwa die Hälfte der Experten, die an GRACE beteiligt sind, enge Verbindungen zu Organisationen, die ganz oder teilweise von der Industrie finanziert werden. Darunter sind zu nennen das International Life Sciences Institute (ILSI) und die International Society for Biosafety Research (ISBR).

GRACE führte eine Fütterungsstudie mit gentechnisch verändertem Mais MON810 durch, der ein Insektengift produziert. Die Ratten wurden über einen Zeitraum von 90 Tagen gefüttert, diese Studie dabei zweimal durchgeführt, um zufällige Ergebnisse möglichst zu minimieren. Die Ergebnisse wurden erstmals auf einer Tagung im Juni 2014 präsentiert und von Testbiotech kritisch kommentiert. Diese Kommentierung blieb ohne Antwort, vielmehr wurden die Ergebnisse nun im Oktober 2014 endgültig publiziert (Zeljenková et al., 2014).

2. Die Resultate der Fütterungsversuche

Die nach GLP³-Kriterien durchgeführte 90-Tage-Fütterungsstudie mit Han-Wistar-RCC-Ratten diente dem Zweck, zwei verschiedene Sorten des gentechnisch veränderten Mais MON810 in niedriger (11 %) und hoher Dosierung (33 %) auf gesundheitliche Risiken zu untersuchen. Die Autoren geben an, dass sie die Richtlinie der EFSA von 2011 und die OECD Richtlinie 408 für Fütterungsversuche befolgt haben.⁴ Dies ist im Allgemeinen auch zutreffend, allerdings nicht in allen Details, da histopathologische Untersuchungen⁵, die nach der OECD-Richtlinie 408 verlangt werden, bei Auffälligkeiten in der Gruppe mit der niedrigen Dosierung offensichtlich nicht durchgeführt wurden.

Die Autoren der Studie ziehen die Schlussfolgerung, dass „bei männlichen und weiblichen Wistar-Han-RCC-Ratten die Verabreichung von MON810-Mais bis zu einem Anteil von 33 % im Futter über einen Zeitraum von 90 Tagen nicht zu toxikologisch relevanten Effekten führt“. Insbesondere behaupten sie, dass die beobachtete Absenkung des Gehalts an Gesamtprotein im Blutserum keine toxikologische Relevanz habe. Weil nach Aussage der Autoren „die Unterschiede zwischen den Gruppen gering waren ... wird

2 <http://www.grace-fp7.eu/>

3 Gute Laborpraxis (GLP) ist ein Verfahren zur Sicherung der technischen Qualität von Toxizitätsstudien.

4 Diese Richtlinie definiert den Versuchsaufbau und die zu untersuchenden Merkmale von Toxizitätsstudien.

5 Mikroskopische Untersuchung von Gewebeschnitten der Versuchstiere.

angenommen, dass die Effekte nicht durch die Verfütterung von gentechnisch verändertem Mais ausgelöst wurden“.

Aber die Proteinkonzentration im Serum war sowohl bei den männlichen Tieren des Versuchs A als auch bei weiblichen Tieren des Versuchs B signifikant und dosisabhängig erniedrigt. Die Absenkung des Proteins war auch bei den weiblichen Tieren von Versuch B dosisabhängig, wurde hier allerdings nur bei einer Konzentration von 33 % des MON810-Mais statistisch signifikant. Die fehlende Signifikanz der Werte bei der niedrigeren Dosierung ist im Wesentlichen durch eine hohe Variabilität der Daten begründet (der Variationskoeffizient betrug 13.6 %). Mit anderen Worten: Die Werte von einzelnen Tieren mit besonders niedrigen Werten führten dazu, dass der im Durchschnitt um 10.7 % niedrigere Gehalt an Gesamtprotein in dieser Gruppe (weibliche Tiere mit 11 % MON810-Mais) nicht als signifikant erkannt wurde. Auf diese Weise wurden die bei einer Reihe von Tieren sehr deutlichen Effekte maskiert. Es kann vielleicht bezweifelt werden, ob ein um 10 % erniedrigter Gehalt an Gesamtprotein im Serum als „gering“ anzusehen ist. Aber bei insgesamt zwölf Tieren, die mit MON810 gefüttert wurden, war die Konzentration des Gesamtproteins um über 20 % niedriger war als im Mittel der Kontrolltiere (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Daten von Tieren, deren Gehalt an Gesamtprotein im Serum im Vergleich zum Mittelwert der Kontrolltiere um über 20 % niedriger ist. Bei den fett markierten Zahlen ist der Wert um 37 % erniedrigt.

Männliche Tiere Versuch A (Mittelwert Gruppe: 61.49 g/L)		Weibliche Tiere Versuch B (Mittelwert Gruppe: 70.24 g/L)			
33% GMO		11% GMO		33% GMO	
Tier Nr.	Wert	Tier Nr.	Wert	Tier Nr.	Wert
1	45.6	297	54.4	282	53.6
6	48.8	299	53.2	283	44.5
-	-	302	56.2	285	55.4
-	-	303	52,4	286	47.7
-	-	304	44.3	288	54.6

Wie zu sehen ist, gab es in der MON810-Gruppe einzelne Tiere, deren Gesamtproteinkonzentration um bis zu 37 % niedriger war als der Mittelwert der Kontrollgruppe. Leider wurden bei diesen Versuchen keine Urinproben gesammelt. Es kann daher nicht beurteilt werden, ob diese niedrigeren Proteinwerte durch eine verringerte Syntheseleistung der Leber oder durch eine erhöhte Ausscheidung mit dem Urin verursacht wurden.

Es ist überraschend, dass Zeljenková et al. (2014) die Veröffentlichung von Hammond et al. (2006) nicht einmal erwähnen, die später durch Spiroux de Vendomois et al. (2009) neu bewertet wurde. Diese Studie hatte einen ähnlichen Versuchsaufbau, um die Auswirkungen von 11 % und 33 % Anteil von MON 810 im Futter zu testen, allerdings unter Verwendung von Sprague-Dawley-Ratten. In dieser Studie wurde eine signifikante (zehnpromtente) Verringerung des Albumin/Globulin-Quotienten (rechnerischer, aus den Konzentrationen dieser beiden Serumproteine ermittelter Wert) bei männlichen Tieren beobachtet, die über 90 Tage mit MON 810 gefüttert wurden, was auf eine Störung des Gleichgewichts dieser Serumproteine hinweist.

Eine Abnahme im Eiweißgehalt des Serums kann verschiedene Ursachen haben, wobei vor allem das nephrotische Syndrom⁶ (Hodson et al., 2007) oder eine Störung der Proteinsynthese in der Leber (Majumdar et al., 1967) zu erwähnen sind. Außerdem werden chronische Entzündungen bei der Entstehung von Krebs als Möglichkeit erwähnt (Ohki et al., 2012). Im Falle des nephrotischen Syndroms ist die Proteinausscheidung über die Glomeruli der Niere erhöht, was mit einer Hypoproteinämie⁷ und generellen Ödemen einhergeht. In der Publikation von Zeljenková et al. (2014) bleibt unklar, ob derartige Ödeme nicht aufgetreten sind, ob nur vergessen wurde, darüber zu berichten, oder ob diese übersehen wurden. Auf jeden Fall gibt es hierzu im histopathologischen Teil der Veröffentlichung keine Erwähnung.

Palanisamy et al. (2008), die bei Wistar-Ratten eine Nierenschädigung durch einen hohen Anteil von Fruktose in der Diät herbeiführten, geben für die so behandelten Tiere einen Eiweißgehalt im Blutplasma von 4.75 g/100 Milliliter an (6.09 g/100 Milliliter in der Kontrollgruppe). Dies ist ein zusätzlicher Hinweis darauf, dass die in der Tabelle 1 dargestellten Konzentrationen des Gesamtproteingehalts als pathologisch anzusehen sind. Die Abnahme des Gesamtproteingehalts im Serum als toxikologisch nicht relevant darzustellen, wie es bei Zeljenková et al. (2014) gemacht wird, ist daher inakzeptabel. Die histologischen Schnitte der betroffenen zwölf Tiere sollten erneut untersucht und es sollten möglicherweise auch zusätzliche Untersuchungen durchgeführt werden.

Eine weitere fehlerhafte Bewertung betrifft die Veränderungen des Pankreasgewichts und der Konzentration der Blutglukose. Es ist bemerkenswert, dass die Autoren diese Veränderungen nicht im Zusammenhang diskutieren, obwohl die Rolle des Pankreas bei der Regulierung des Blutglukosespiegels gut bekannt ist. Die Studie verschweigt die statistisch signifikante und dosisabhängige Abnahme des relativen Pankreasgewichts völlig und betrachtet die signifikante Zunahme des Blutglukosespiegels als irrelevant, weil diese nur bei den männlichen Tieren der Versuchsgruppe A beobachtet wurde. Eine genauere Untersuchung (Tabelle 2) zeigt jedoch, dass

- das Pankreasgewicht nicht nur bei den männlichen Tieren in Versuch A, sondern auch bei den weiblichen Tieren von Versuch B erniedrigt war, wenn auch nicht signifikant;
- es einen Grenzwert für die Zunahme des Gehalts an Glukose in Bezug auf das relative Pankreasgewicht geben könnte. Während der Glukosegehalt bei den Tieren mit einem um 10 % reduzierten Pankreasgewicht unverändert blieb, zeigten die Tiere mit einem um 20 % geringeren Pankreasgewicht einen Anstieg des Blutglukosespiegels von 28 %.

6 Eine Nierenerkrankung, die mit einer erhöhten Durchlässigkeit des Nierenkörperchens (Glomerulum) einhergeht.

7 Zu niedriger Proteingehalt im Blut.

Tabelle 2. Relatives Pankreasgewicht (Versuch A und B) und Blutglukosespiegel (Versuch A) von männlichen Ratten.

Gruppe	Versuch A				Versuch B	
	Rel. Pankreasgewicht (% des Körpergewichts)		Blutglukose (mmol/L)		Rel. Pankreasgewicht (% des Körpergewichts)	
		% Veränderung#		% Veränderung		% Veränderung
Kontrolle	0.141		8.47		0.141	
11 % GMO	0.115*	-18	10.80	+28	0.129	-9
33 % GMO	0.112*	-21	10.83	+28	0.126	-11

Im Vergleich zur Kontrollgruppe.

* Signifikant verschieden im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0.05$).

Zudem legt ein Streudiagramm der Daten der männlichen Tiere aller Gruppen von Versuch A eine negative Korrelation zwischen dem relativen Pankreasgewicht und dem Blutglukospiegel nahe (Abbildung 1).

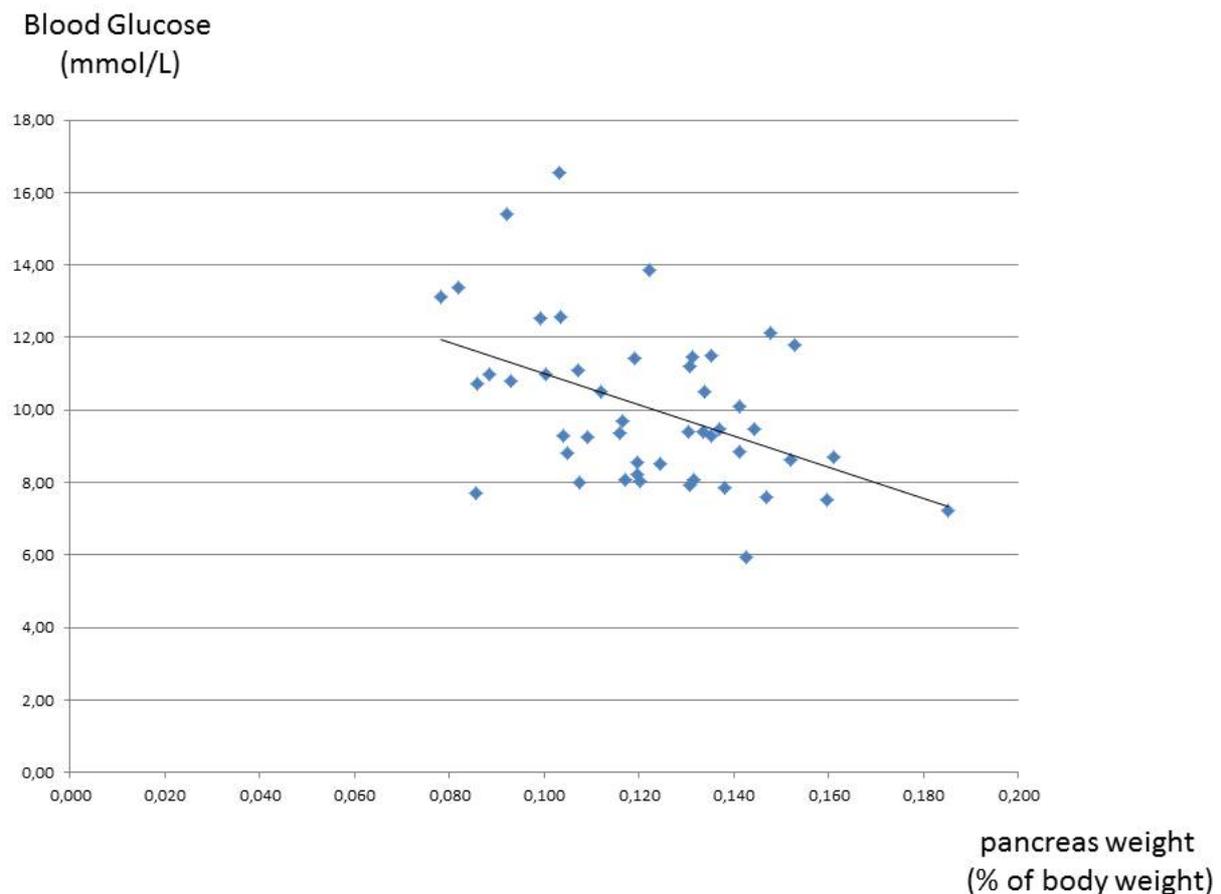


Abbildung 1: Streudiagramm Blutglukosepiegel im Vergleich zum relativen Pankreasgewicht der männlichen Tiere von Versuch A.

Zusammengenommen rechtfertigen diese Befunde eine erneute Bewertung der histologischen Schnitte der betroffenen Tiere und, falls möglich, eine genauere Untersuchung unter Verwendung spezifischerer Färbetechniken als der Routinfärbung mit Hematoxylin-Eosin. Auf Grundlage der in der Publikation präsentierten Daten ist die Nichtberücksichtigung der Veränderung des Pankreasgewichts und des Blutglukosespiegels nicht gerechtfertigt.

Die Tatsache, dass dosisabhängige Veränderungen des Gesamtproteingehalts im Serum, des Blutglukosespiegels und des Pankreasgewichts in der Gruppe der mit 11 % MON810 gefütterten Tiere beobachtet wurden, führt zu der Schlussfolgerung, dass der no-observed-effect level (NOEL)⁸ unterhalb der elfprozentigen Konzentration von gentechnisch veränderten Pflanzen im Futter liegt. Mit anderen Worten, in der Studie von Zeljenková et al. (2014) ist es nicht gelungen, den NOEL zu bestimmen, weshalb die Studie aus der Perspektive einer toxikologischen Risikobewertung unbrauchbar ist.

3. Interessenkonflikte

Zwei an der GRACE-Publikation beteiligte Autoren geben Interessenkonflikte an. Kerstin Schmidt bietet demnach *„Beratungsleistungen auf dem Gebiet der Biostatistik an und hat nationale und europäische Behörden, Biotechnologie- und Pharmaunternehmen sowie Forschungseinrichtungen beraten, auch im Zusammenhang mit der Risikobewertung von GVO“* (Übersetzung durch Verfasser).

Pablo Steinberg gibt die Mitgliedschaft im Wissenschaftlichen Beirat des Instituts Danone Ernährung für Gesundheit e. V., die von dem Lebensmittelkonzern Danone finanziert wird, an.

Die Interessenerklärungen sind allerdings bei Weitem nicht vollständig. Zudem scheinen keine – bei vielen Journalen übliche – explizite Aussagen der Autoren vorzuliegen, dass keine Interessenkonflikte (z. B. Verbindungen zu Monsanto) bestehen. Solche Angaben sollten regelmäßig bereits in der Planungsphase von Studien, die mit öffentlichen Geldern finanziert werden, geprüft werden, und die Wissenschaftler, die an solchen Studien beteiligt sind, sollten entsprechend ausgewählt werden.

Finanzielle Interessen

Zum Beispiel sollte die Interessenerklärung von Kerstin Schmidt präzisiert werden. Ihr Unternehmen BioMath führt (seit 2008) Auftragsforschung für Monsanto's Monitoringprogramm zum Anbau von Mais MON 810 in Europa durch.⁹ Da die GRACE-Studie mit Mais MON 810 von Monsanto durchgeführt wurde, hätte darauf gesondert hingewiesen werden müssen. Bei Jörg Schmidtke, einem Angestellten in Kerstin Schmidts Unternehmen BioMath, sollte ebenfalls die Verbindung zum Monsanto-Monitoringprogramm für Mais MON 810 angegeben werden.

8 Der NOEL entspricht der höchsten Dosis eines Stoffes, bei der keine behandlungsbedingten Wirkungen beobachtet werden können.

9 <http://www.biomath.de/cm4all/iproc.php/download/20141016%20List%20of%20publications%20BioMath.pdf?cdp=a>.
http://ec.europa.eu/food/plant/gmo/reports_studies/docs/report_2012_mon_810/report_2012_mon_810_farmer_questionnaire_survey_en.pdf

Nicht-finanzielle Interessen

Nach Angaben auf der Website der Zeitschrift Archives of Toxicology soll die Interessenerklärung auch solche Angaben enthalten, die über finanzielle Interessen und Kompensationen hinausgehen.¹⁰

Allerdings haben mehrere Autoren der GRACE-Publikation nicht ihre Aktivitäten in mit der Industrie verbundenen Organisationen wie dem International Life Sciences Institute (ILSI) oder der International Society for Biosafety Research (ISBR) angegeben.

a) Das International Life Sciences Institute (ILSI)

Das International Life Sciences Institute (ILSI) wird vor allem von Lebensmittel-, Pharma- und Agrochemieunternehmen finanziert. So Der europäische Zweig der Organisation (ILSI Europe) listet unter anderem folgende Mitglieder und Unterstützerunternehmen auf:¹¹

BASF, Bayer CropScience, Cargill Coca-Cola, Danone, Dow, DuPont, General Mills, Kellogg, Mars, McDonalds, Merck Consumer Healthcare, Monsanto, Nestlé, PepsiCo, Pfizer Consumer Healthcare.

Derzeit ist ein Mitarbeiter von Monsanto Präsident des internationalen Leitungsgremiums von ILSI, dem Board of Trustees.¹² Die Arbeit von ILSI wird seit vielen Jahren kritisiert, unter anderem wegen der Zusammenarbeit mit der Tabakindustrie, für die ILSI von der WHO offiziell gerügt wurde.¹³ Auch die Europäische Lebensmittelbehörde EFSA zeigt sich in einem aus dem Jahr 2012 stammenden Schreiben an das Europa-Parlament kritisch gegenüber der Arbeit der Organisation. ILSI-Experten kommen demnach „nicht als Vorsitzende oder stellvertretende Vorsitzende eines EFSA-Panels in Betracht, noch kann [er/sie] Mitglied einer EFSA-Arbeitsgruppe mit einem spezifischen Aufgabe in einem wissenschaftlichen Bereich werden, für den [er/sie] aktuelle Erfahrungen bei ILSI hat“.¹⁴ Diese Aussage betrifft alle relevanten Bereiche der Expertise wie Biotechnologie, Pestizide oder Lebensmittelzusatzstoffe.

In einem Bericht von Testbiotech (Bauer-Panskus & Then 2013) wurde dargestellt, dass mehrere GRACE-Experten aktuelle oder frühere Verbindungen zu ILSI haben. Während die ILSI-Verbindungen von Gijs Kleter, Esther Kok, Jean-Michel Wal und Joachim Schiemann bereits von Bauer-Panskus & Then (2013) aufgezeigt wurden, waren die ILSI-Verbindungen von Pablo Steinberg vom Institut für Lebensmitteltoxikologie und Analytische Chemie der Tierärztlichen Hochschule Hannover¹⁵ bis jetzt unbekannt. Steinberg kommt bei der aktuellen GRACE-Veröffentlichung eine Schlüsselrolle zu: Er war der Experte, der im Juni 2014 erste Ergebnisse der Fütterungsstudie präsentierte,¹⁶ zudem wird er als korrespondierender Autor/Hauptautor der Publikation genannt.

Laut der Website von ILSI ist Pablo Steinberg Mitglied der Arbeitsgruppe „Determination of the

10 <http://www.springer.com/biomed/pharmacology+%26+toxicology/journal/204?detailsPage=editorialBoard>

11 http://www.ilsilife.org/Documents/ILSI_2013_Member_List.pdf

12 <http://www.ilsilife.org/Pages/Leadership.aspx>

13 <http://www.who.int/tobacco/media/en/ILSI.pdf>

14 <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/120516.htm>

15 <http://www.tiho-hannover.de/?id=1051>

16 <http://www.grace-fp7.eu/sites/default/files/GRACE%20Stakeholder%20Workshop%20May%202014%20Final%20Announcement.pdf>

Effectiveness of Dietary Exposure Reduction Measures on Human Health“ der ILSI-Task-Force „Process-related Compounds and Natural Toxins“. ¹⁷ Arbeitsgruppe und Task Force bestehen unter anderem aus Mitarbeitern von Lebensmittelkonzernen wie Nestlé, Pepsico, Kellogg oder Mars. Steinberg war auch an dem von der EU finanzierten ILSI-Projekt „Food Safety In Europe: Risk Assessment of Chemicals in Food and Diet“ (FOSIE) beteiligt und ist Mitautor von zwei ILSI-Publikationen. ¹⁸ Testbiotech ist der Auffassung, dass ILSI-Verbindungen in der Erklärung von Interessenkonflikten genannt werden sollten. Im Fall von Pablo Steinberg müssen diese Interessen als weit relevanter eingeschätzt werden als die angegebene Verbindung zu Danone.

b) International Society for Biosafety Research (ISBR)

Die International Society for Biosafety Research (ISBR) ist eng mit der Biotechnologie- und agrochemischen Industrie sowie anderen Branchengruppen wie ILSI verbunden. Die Gesellschaft teilt sogar ihre Postadresse mit der ILSI Research Foundation in Washington DC. ¹⁹ Über die Finanzierung der ISBR sind keine Angaben verfügbar, die Konferenzen der Gesellschaft werden jedoch von Biotechnologie-Konzernen wie Monsanto, Bayer, Dow Agrosiences, DuPont und Syngenta und dem Weltdachverband der Gentechnik-Branche, CropLife International, gesponsert. ²⁰ Der ISBR-Vorstand besteht fast ausschließlich aus Wissenschaftlern, die aus der Industrie kommen oder mit ILSI verbunden sind (siehe Tabelle 3). ²¹

Tabelle 3: Industrieverbindungen im Vorstand der ISBR

Name	ISBR Position	Funktion
Morven A. McLean	Präsident	Führender ILSI-Wissenschaftler für nachhaltige Landwirtschaft und sichere Ernährung
Alan Gray	Designierter Präsident	Mitautor verschiedener ILSI-Publikationen ²²
Monica Garcia-Alonso	Geschäftsführerin	19 Jahre lang Mitarbeiterin von Syngenta
Donald MacKenzie	Schatzmeister	DuPont/ Pioneer
Karen Hokansen	Direktorin	Beraterin beim Donald Danforth Plant Science, das unter anderem von Monsanto finanziert wird ²³

17 <http://www.ils.org/Europe/Pages/Process-related-Compounds-and-Natural-Toxins-Expert-Groups.aspx>

18 Barlow, S.M., Greig, J.B., Bridges, J.W., Carere, A., Carpy, A.J. M., Galli, C.L., ... & Steinberg, P. (2002) Hazard identification by methods of animal-based toxicology. *Food and Chemical Toxicology*, 40(2): 145-191.

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027869150100117X>

Dybing, E., Doe, J., Groten, J., Kleiner, J., O'Brien, J., Renwick, A.G., ... & Younes, M. (2002) Hazard characterisation of chemicals in food and diet: dose response, mechanisms and extrapolation issues“. *Food and Chemical Toxicology*, 40(2): 237-282. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691501001156>

19 http://isbr.info/About_Us

20 <http://isbr.info/ISBGMO13/Sponsors>

21 http://isbr.info/Board_of_Directors

22 Roberts, A., Devos, Y., Raybould, A., Bigelow, P., & Gray, A. (2013): „Environmental risk assessment of GE plants under low-exposure conditions“. *Transgenic research*, 1-13. <http://link.springer.com/article/10.1007/s11248-013-9762-z>

Wolt, J. D., Keese, P., Raybould, A., Fitzpatrick, J. W., Burachik, M., Gray, A., ... & Wu, F. (2010): „Problem formulation in the environmental risk assessment for genetically modified plants“. *Transgenic research*, 19(3), 425-436. <http://link.springer.com/article/10.1007/s11248-009-9321-9>

23 http://www.zoominfo.com/CachedPage/?archive_id=0&page_id=6913215340&page_url=/maize.

Mindestens zwei Autoren der Studie „Ninety-day oral toxicity studies on two genetically modified maize MON810 varieties in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE)“ sind ISBR-Mitglieder:

- Ralf Wilhelm,²⁴
- Joachim Schiemann.²⁵

Testbiotech ist der Auffassung, dass diese Verbindungen in der Erklärung von Interessenkonflikten genannt werden sollten.

4. Kommentare zum Journal Archives of Toxicology

Die Studie über die Auswirkungen von MON810-Sorten bei Ratten, die in diesem Bericht diskutiert wird, wurde in der Fachzeitschrift Archives of Toxicology veröffentlicht. Allerdings ist die Entscheidung des GRACE-Konsortiums, den Artikel in dieser Zeitschrift zu veröffentlichen, aus mehreren Gründen höchst fragwürdig:

1. Es gibt enge Beziehungen zwischen den Herausgebern der Zeitschrift und dem Hauptautor der GRACE-Studie, Pablo Steinberg;
2. Archives of Toxicology blickt auf eine lange Geschichte der Zusammenarbeit mit der Industrie (Tabakindustrie) zurück, einige Herausgeber des Journals haben aktuelle oder frühere Beziehungen zur Pharma- oder Tabakindustrie.

4.1. Enge Beziehungen zwischen den Herausgebern der Zeitschrift und dem Hauptautor der GRACE-Publikation

Laut der Website von Archives of Toxicology wird das Journal von Jan G. Hengstler (Herausgeber) und Hermann M. Bolt (Stellvertretender Herausgeber) verantwortet, beide vom Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund. Auch der Hauptautor der GRACE-Publikation, Pablo Steinberg, wird als beratender Herausgeber der Archives of Toxicology aufgeführt. Mehrere Mitherausgeber der Zeitschrift haben enge Beziehungen zu Pablo Steinberg.

- Jan G. Hengstler (Chefredakteur): Jan G. Hengstler veröffentlichte zahlreiche Studien mit Pablo Steinberg. Beide arbeiteten am Institut für Toxikologie der Universität Mainz.²⁶ Pablo Steinberg ist zudem Beiratsmitglied des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, dessen Direktor Jan Hengstler ist;²⁷
- Patrick R. Diel: Wie Pablo Steinberg ist Patrick R. Diel seit Langem Mitglied der Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG);²⁸
- Hansruedi Glatt: Prof. Glatt ist ein weiterer ehemaliger Wissenschaftler vom Institut für Toxikologie

[danforthcenter.org/scientists-research/research-institutes/institute-for-international-crop-improvement/team&page_last_updated=2014-08-14T07:29:06&firstName=Karen&lastName=Hokanson,](http://danforthcenter.org/scientists-research/research-institutes/institute-for-international-crop-improvement/team&page_last_updated=2014-08-14T07:29:06&firstName=Karen&lastName=Hokanson)
<http://news.monsanto.com/press-release/monsanto-fund-provides-support-danforth-plant-science-center>

24 http://www.jki.bund.de/no_cache/de/startseite/institute/sicherheit-gentechnik/personal/dr-wilhelm-ralf.html

25 http://www.jki.bund.de/no_cache/de/startseite/institute/sicherheit-gentechnik/personal/prof-dr-schiemann-joachim.html

26 http://scholar.google.de/scholar?q=autor%3AHengstler+autor%3ASteinberg&btnG=&hl=de&as_sdt=0%2C5

27 <http://www.ifado.de/profil/organisation/beirat/index.html>

28 http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/food_safety/index.html

der Universität Mainz. Auch er veröffentlichte mehrere Artikel mit Pablo Steinberg,²⁹

- Franz Oesch: Prof. Oesch ist emeritierter Professor am Institut für Toxikologie der Universität Mainz. Pablo Steinberg war an diesem Institut über viele Jahre (1986 – ca. 1998) als Wissenschaftler tätig. Oesch veröffentlichte Dutzende von Studien zusammen mit Pablo Steinberg,³⁰
- Albrecht Seidel: Albrecht Seidel ist ein weiterer ehemaliger Wissenschaftler vom Institut für Toxikologie der Universität Mainz. Auch er veröffentlichte mehrere Artikel zusammen mit Pablo Steinberg.³¹

Angesichts der engen Verbindungen zwischen Steinberg als korrespondierendem Autor und Mitgliedern des Editorial Board von Archives of Toxicology, und der Rolle Steinbergs als Mitherausgeber von Archives of Toxicology kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der GRACE-Veröffentlichung um einen Fall von „Selbst-Publikation“ handelt, dem es an ausreichender externer und neutraler Kontrolle mangelt. Da die Gutachter des Artikels nicht öffentlich gemacht wurden, kann auch eine mögliche Beeinflussung des Begutachtungsprozesses durch die Auswahl von Prüfern nicht ausgeschlossen werden: Es ist bekannt, dass in den Archives of Toxicology veröffentlichte Artikel, die sich mit gesundheitlichen Auswirkungen des Rauchens beschäftigten, von Experten der Tabakindustrie fachlich begutachtet wurden (siehe unten).

4.2. Die Hauptherausgeber von Archives of Toxicology haben enge Verbindungen zur Industrie

Dokumente in der Datenbank von zuvor internen Dokumenten der Tabakindustrie³² zeigen, dass der ehemalige Herausgeber von Archives of Toxicology, Prof. Hermann Bolt (jetzt als stellvertretender Herausgeber geführt), der Tabakindustrie Zugang zu Studien über das Rauchen gewährt hat. Zahlreiche Dokumente in der Datenbank belegen, dass Prof. Bolt Wissenschaftlern des Kölner Philip Morris-Labors INBIFO (Institut für biologische Forschung) bzw. des Philip Morris Contract Research Center in Belgien die fachliche Begutachtung von Studien angetragen hat, darunter auch Untersuchungen zu gesundheitlichen Auswirkungen des Rauchens. So bat Bolt im Jahr 1985 den INBIFO-Wissenschaftler Dr. Walk um ein Gutachten zu dem Artikel „The effect of smoke generation and manipulation variables on the toxicity of mainstream and sidestream cigarette smoke to monolayer cultures of L-929 cells“.³³ Für die 1980er- und 1990er-Jahre sind zahlreiche weitere Begutachtungsanfragen von Prof. Bolt an Wissenschaftler der Tabakindustrie belegt.³⁴ Damit erhielt die Tabakindustrie die Möglichkeit, direkt zu beeinflussen, ob „unerwünschte“ Studien veröffentlicht werden oder nicht. Die Zeitschrift veröffentlichte daneben auch

29 http://scholar.google.de/scholar?as_q=&as_epq=&as_oq=&as_eq=&as_occt=any&as_sauthors=glatt+steinberg&as_publication=&as_ylo=&as_yhi=&hl=de&as_sdt=0%2C5&as_vis=1

30 http://scholar.google.de/scholar?as_q=&as_epq=&as_oq=&as_eq=&as_occt=any&as_sauthors=oesch+steinberg&as_publication=&as_ylo=&as_yhi=&hl=de&as_sdt=0%2C5

31 http://scholar.google.de/scholar?q=autor%3A%22albrecht+seidel%22+autor%3Asteinberg&btnG=&hl=de&as_sdt=0%2C5

32 <http://legacy.library.ucsf.edu/>

33 <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/kuy22e00>

34 <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/csl39e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/tub83e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/hfc12e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/bgb12e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/fra12e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/aci27e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/erk27e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/kni12e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/oht02e00>,

wissenschaftliche Artikel von Philip Morris-Angestellten, unter anderem von Dr. Walk.³⁵

Hermann Bolt war bis 2008 Direktor des Instituts für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund (heute Leibniz-Institut für Arbeitsforschung). Zusätzlich zu der Tatsache, dass Bolt der Tabakindustrie die Möglichkeit eröffnete, wissenschaftliche Untersuchungen über das Rauchen zu beeinflussen (siehe oben), führte sein Institut von 2001 bis 2004 auch selbst Forschung für Philip Morris durch. Bolts Institut erhielt dabei rund 230.000 US-\$ für eine Studie zum Thema „Development and application of an in vitro system for detection and quantification of urothelial genotoxicity of tobacco smoke-specific constituents utilizing classical genotoxic endpoints and cDNA expression profiling“. Während die Beteiligung von Prof. Bolt an dem Projekt auf der Website des Instituts verheimlicht wird, identifizieren interne Dokumente aus der Tabak-Datenbank Bolt eindeutig als Studienleiter.³⁶

Recherchen von Testbiotech zeigen, dass auch der aktuelle Herausgeber des Journals Archives of Toxicology, Jan G. Hengstler, enge Verbindungen zur Industrie hat. Hengstler ist Direktor am Leibniz-Institut für Arbeitsforschung. Im Jahr 2012 war er Mitautor eines industriefreundlichen Überblickartikels zu der umstrittenen Chemikalie Bisphenol A. Das Review kam zu dem Ergebnis, dass der Kontakt mit BPA zu keiner nennenswerten Gefahr für die menschliche Gesundheit führe.³⁷ Laut Untersuchungen der Zeitschrift Sentinel waren allerdings mehrere der an der Überprüfung beteiligten Wissenschaftler Industrieberater oder hatten enge Beziehungen zur Industrie (zum Beispiel durch Forschungsaufträge von Unternehmen).³⁸

Hengstler unterstützte darüber hinaus einen umstrittenen Aufruf an die EU-Kommission, mit dem eine striktere Regulierung hormonell wirksamer Substanzen verhindern werden sollte.³⁹ Nach verschiedenen Berichten haben fast alle Unterstützer dieses Aufrufs, der von anderen Wissenschaftlern massiv kritisiert wurde, enge Beziehungen zur Industrie.⁴⁰ Hengstler ist auch Mitglied des Europäischen

35 <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/thj73e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/dqh02e00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/jks12e00>, <http://link.springer.com/article/10.1007/BF00293630>

36 <http://www.spiegel.de/spiegel/print/d-60883145.html>, <http://www.ifado.de/biomarkers/tabakrauch/index.html>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/oyt30i00>, <http://legacy.library.ucsf.edu/tid/isf20i00>

37 Hengstler, J.G., Foth, H., Gebel, T., Kramer, P.J., Lilienblum, W., Schweinfurth, H., ... & Gundert-Remy, U. (2011) Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. Critical reviews in toxicology, 41(4): 263-291. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135059/>

38 <http://www.jsonline.com/watchdog/120827289.html>

39 Dietrich, D.R., Aulock, S.V., Marquardt, H., Blaauboer, B., Dekant, W., Kehrer, J., Hengstler, J., Collier, A., Gori, G.B., Pelkonen, O., Lang, F., Barile, F.A., Nijkamp, F.P., Stemmer, K., Li, A., Savolainen, K., Hayes, A.W., Gooderham, N., Harvey, A. (2013) Scientifically unfounded precaution drives European Commission's recommendations on EDC regulation, while defying common sense, well-established science and risk assessment principles. Chemo-Biological Interactions, http://www.researchgate.net/publication/256119891_Open_letter_to_the_European_commission_scientifically_unfounded_precaution_drives_European_commission_%27s_recommendations_on_EDC_regulation_while_defying_common_sense_well-established_science_and_risk_assessment_principles/file/504635230a0421e928.pdf

40 <http://www.environmentalhealthnews.org/ehs/news/2013/eu-conflict-list>

Bergman, Å., Andersson, A.M., Becher, G., van den Berg, M., Blumberg, B., Bjerregaard, P., ... & Zoeller, R.T. (2013) Science and policy on endocrine disrupters must not be mixed: a reply to a ‚common sense‘ intervention by toxicology journal editors. Environmental Health, 12(1): 69. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=23981468>

Grandjean, P., & Ozonoff, D. (2013) Transparency and translation of science in a modern world. Environmental Health, 12(1): 70. <http://www.ehjournal.net/content/12/1/70#B11>

Lenkungsausschusses der Organisation ebtc (Evidence-based Toxicology Collaboration),⁴¹ die von der Öl- und Chemieindustrie gesponsert wird.⁴²

Weitere Beispiele von Industrieverbindungen bei Mitgliedern des Editorial Board von *Archives of Toxicology* sind unter anderem Olavi Pelkonen, Universität Oulu, Berater für Pfizer und Orion Pharma,⁴³ Peter J. Kramer, ehemals Wissenschaftler bei Merck, Darmstadt,⁴⁴ und Bennard Van Ravenzwaay, Senior Vice President, BASF SE, Experimentelle Toxikologie und Ökologie.⁴⁵

Die Verbindungen zur Tabakindustrie sind in diesem Zusammenhang von speziellem Interesse. Es ist bekannt, dass Mechanismen, die von der Tabakindustrie entwickelt wurden, um die politischen Entscheidungsprozesse systematisch durch interessengeleitete Wissenschaftler zu beeinflussen, auch in anderen Zusammenhängen wie dem Klimawandel zum Einsatz kamen⁴⁶. Da auch ILSI in der Vergangenheit mit der Tabakindustrie kooperiert hat, gehen wir davon aus, dass die beobachteten Zusammenhänge nicht zufällig sind.

Da es sich bei GRACE um ein öffentlich finanziertes Forschungsvorhaben handelt, dessen Ergebnisse entscheidend für die zukünftigen EU-Standards bei der Risikobewertung gentechnisch veränderter Pflanzen sein könnten, ist es inakzeptabel, dass diese Studie in dem Journal *Archives of Toxicology* veröffentlicht wird, das historisch enge Verbindungen mit der Industrie, offenbar schwache Standards bei der Definition von Interessenkonflikten und eine viel zu enge Beziehung zwischen dem Editorial Board und dem korrespondierenden Autor hat.

5. Schlussfolgerungen

Es gibt eine Reihe von Gründen, welche die Ergebnisse und die wissenschaftliche Qualität der Publikation „Ninety-day oral toxicity studies on two genetically modified maize MON810 varieties in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE)“ infrage stellen.

Die signifikante Abnahme des Gehalts an Gesamtprotein (Gesamteiweiß) im Serum, die Verringerung des Pankreasgewichts und die Erhöhung des Glukosespiegels im Blut dürfen nicht als toxikologisch irrelevant angesehen werden.

Da kein no-observed-effect level (NOEL) bestimmt wurde, ist die Studie aus Sicht einer toxikologischen Risikobewertung wertlos.

Die Interessenkonflikte mehrerer Autoren der Studie wurden nicht oder nur teilweise benannt.

Zwischen dem Hauptautor der Studie, Pablo Steinberg, und den Herausgebern des Journals *Archives of Toxicology* gibt es enge Verbindungen. Zudem ist Pablo Steinberg sogar selbst einer der Herausgeber des Journals. Dies erweckt den Eindruck, dass es sich bei der Veröffentlichung der Ergebnisse der GRACE-Studie um eine Art von „Self Publishing“ in dem Sinne handelt, dass eine ausreichende unabhängige externe

Gore, A.C., Balthazart, J., Bikle, D., Carpenter, D.O., Crews, D., Czernichow, P., ... & Watson, C.S. (2013): Policy decisions on endocrine disruptors should be based on science across disciplines: a response to Dietrich et al.. *European Journal of Endocrinology*, 169(6): E1-E4. www.eje-online.org/content/169/6/E1.full

41 <http://www.ebto.x.com/steering-committee/>

42 <http://www.ebtox.com/sponsors/>

43 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/contacts/opelkonen_DL.pdf

44 <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:VN7RKBLlcUwJ:peter-juergen-kramer.de/toxikologie-und-sicherheitspharmakologie/persoenerlicher-hintergrund/+&cd=2&hl=de&ct=clnk&gl=de,http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/nadc.20060540717/abstract>

45 http://www.researchgate.net/profile/Bennard_Van_Ravenzwaay

46 Oreskes & Conway (2014) *Die Macchivallis der Wissenschaft*, Wiley-VCH

Kontrolle fehlt.

Während *Archives of Toxicology* zunächst als ein anerkanntes Journal im Bereich der Toxikologie angesehen werden kann, zeigt die nähere Analyse, dass das Journal eine große Nähe zur Industrie hat: Die derzeitigen leitenden Herausgeber, Jan Hengstler und Hermann Bolt, haben aktuelle oder frühere Verbindungen zur Industrie. Hermann Bolt hat sogar Studien durchgeführt, die von der Tabakindustrie finanziert wurden, und auch das Journal selbst hat eine lange Geschichte der Kooperation mit der Tabakindustrie. Andere Herausgeber des Journals haben ebenfalls enge Verbindungen zur Industrie.

Als Schlussfolgerung ergeben sich damit erhebliche Zweifel an den Ergebnissen der Veröffentlichung „Ninety-day oral toxicity studies on two genetically modified maize MON810 varieties in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE)“. Unsere, auf den Daten der Studie selbst basierende Schlussfolgerung ist, dass selbst die niedrige Dosis nicht frei von durch MON810-Mais hervorgerufenen toxischen Effekten war. Zudem gibt es erhebliche Zweifel an der wissenschaftlichen Seriosität des gesamten Prozesses der Veröffentlichung.

Im Hinblick auf die Bedeutung der Studie empfehlen wir, die Publikation zurückzuziehen. Eine erneute Veröffentlichung kann nur nach einem rigorosen Peer Review und in einem wissenschaftlichen Journal in Betracht gezogen werden, dessen wissenschaftliche Reputation nicht durch fragwürdige Kooperationen mit der Industrie beschädigt ist, das keine engen Verbindungen zu den Autoren hat und das hohe Standards im Hinblick auf die Angabe von Interessenkonflikten setzt.

Quellen

Bauer-Pankus, A. & Then, C. (2013) (DIS-)GRACE: Risk assessment on the leash of biotech industry. Testbiotech background. <http://www.testbiotech.org/en/node/785>

Hammond, B.G.; Dudek, R.; Lemen, J.K.; Nemeth, M.A. (2006) Results of a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn borer-protected corn. *Food and Chemical Toxicology*, 44: 1092-1099.

Hodson, E.M.; Willis, N.S.; Craig, J.C. (2007) Corticosteroid therapy for nephritic syndrome in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD001(CD001533), 1-78.

Majumdar, C.; Tsukada, K.; Lieberman, I. (1967) Liver protein synthesis after partial hepatectomy and acute stress. *Journal of Biological Chemistry*, 25: 700-704.

Ohki, S.; Shibata, M.; Gonda, K.; Machida, T.; Shimura, T.; Nakamura, I.; Ohtake, T.; Koyama, Y.; Suzuki, S.; Ohto, H.; Takenoshita, S. (2012) Circulating myeloid-derived suppressor cells are increased and correlate to immune suppression, inflammation and hypoproteinemia in patients with cancer. *Oncology Reports*, 28: 453-458.

Palanisamy, N.; Viswanathan, P.; Anuradha, C.V. (2008) Effect of Genistein, a Soy Isoflavone, on Whole Body Insulin Sensitivity and Renal Damage Induced by a High-Fructose Diet. *Renal Failure*, 30: 645–654.

Spiroux de Vendômois, J.; Roullier, F.; Cellier, D.; Seralini, G.-E. (2009) A comparison of the effects of three GM corn varieties on mammalian health“. *International Journal of Biological Sciences*, 5: 706-726.

Zeljenková, D., Ambušová, K., Bartušová, M., Kebis, A., Kovřížnych, J., Krivošíková, Z., Kuricová, M., Líšková, A., Rollerová, E., Spustová, V., Szabová, E., Tulinská, J., Wimmerová, S., Levkut, M., Révajová, V., Ševčíková, Z., Schmidt, K., Schmidtke, J., La Paz, J.-L., Corujo, M., Pla, M., Kleter, G.A., Kok, E.J., Sharbati, J., Hanisch, C., Einspanier, R., Adel Patient, K., Wal, J.-M., Spök, A., Pötting, A., Kohl, C., Wilhelm, W., Schiemann, J., Steinberg, P. (2014) Ninety day oral toxicity studies on two genetically modified maize MON810 varieties in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE). *Archives of Toxicology*, DOI 10.1007/s00204-014-1374-8.