



## **Risiken und Nebenwirkungen für Mensch und Tier: Was bei der Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen wirklich falsch läuft**

Die Risikobewertung gentechnisch veränderter Pflanzen zur Verwendung in Lebens- und Futtermitteln und die Praxis der europäischen Lebensmittelbehörde EFSA

**Risiken und Nebenwirkungen für Mensch und Tier:**

**Was bei der Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen wirklich falsch läuft**

*– Die Risikobewertung gentechnisch veränderter Pflanzen zur Verwendung in Lebens- und Futtermitteln und die Praxis der europäischen Lebensmittelbehörde EFSA –*

Ein Testbiotech Report von Christoph Then & Andreas Bauer-Pankus 2016

Layout: Claudia Radig-Willy

**Impressum**

Testbiotech

Institut für unabhängige Folgenabschätzung in der Biotechnologie

Frohschammerstr. 14

D-80807 München

Tel.: +49 (0) 89 358 992 76

Fax: +49 (0) 89 359 66 22

info@testbiotech.org

www.testbiotech.org

Geschäftsführer: Dr. Christoph Then

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	4
1. Einleitung	6
2. Überblick über EU-Zulassungen	7
3. Überblick über relevante Risiken	9
3.1 Systemische Risiken	11
3.2 Spezifische Risiken	13
3.3 Abschätzung von Langzeitfolgen	13
4. Vergleichende Risikobewertung und substantielle Äquivalenz	15
5. Rückstände von Herbiziden	22
6. Insektengiftige Bt-Toxine	23
7. Veränderte Nahrungsmittelqualität	25
8. Biologische aktive Stoffe wie miRNA	26
9. Kombinierte, akkumulierte Wirkungen und Langzeit-Effekte	27
10. Schlussfolgerungen und Empfehlungen	29
Quellen	31

## Zusammenfassung

Dieser Bericht gibt einen Überblick über die Mängel der derzeitigen Risikoabschätzung der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA bei der Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen für den Import und deren Verwendung in Lebens- und Futtermitteln.

Grundlage des Berichts ist die Analyse der Stellungnahmen der EFSA aus den vergangenen Jahren. Berücksichtigt werden auch die Ergebnisse der EU-Projekte GRACE und MARLON sowie die Ankündigung der EU-Kommission, die Durchführungsverordnung (503/2013) zu den Standards der Risikobewertung zu überarbeiten. In dieser Durchführungsverordnung wird unter anderem festgelegt, dass vor einer Zulassung Fütterungsversuche mit den Pflanzen durchgeführt werden müssen, um gesundheitliche Risiken abzuklären. Die Industrie fordert die Abschaffung dieser Anforderung.

Testbiotech stellt fest, dass die genannten EU-Projekte ihre Ziele ganz oder teilweise verfehlt haben: Im Rahmen des GRACE-Projekts ist es nicht gelungen, ausreichend verlässliche Ersatzmethoden für Fütterungsversuche zu entwickeln. Im Rahmen des MARLON-Projekts wurden keine geeigneten Methoden für das Monitoring identifiziert, um gesundheitliche Auswirkungen nach einer Marktzulassung zu erfassen.

Vor diesem Hintergrund und nach Analyse der Prüfberichte der EFSA empfiehlt Testbiotech eine deutliche Anhebung der Standards für die Risikoprüfung. Einige wichtige Punkte sind:

- › Die Anforderungen an die erste Stufe der Risikoabschätzung (Vergleich mit Ausgangspflanzen) sollten um weitere Untersuchungsmethoden, Stoffgruppen und Pflanzencharakteristika erweitert werden. Dabei sind auch biologisch aktive Stoffe wie small RNAs zu berücksichtigen.
- › Die funktionelle Stabilität der neu eingeführten DNA und deren mögliche Wechselwirkungen mit der Umwelt müssen in den Vordergrund gerückt werden. Die Pflanzen sollten einer großen Bandbreite von definierten Stressfaktoren ausgesetzt und Daten durch Metabolomics-Verfahren erhoben werden.
- › Stacked Events, also Pflanzen, die durch Kreuzung gentechnisch veränderter Pflanzen entstanden sind, müssen mindestens so gründlich geprüft werden, wie die einzelnen Ausgangspflanzen. Beim vergleichenden Anbau müssen auch die gentechnisch veränderten Ausgangspflanzen einbezogen werden.
- › Unabhängig vom Ergebnis der ersten Stufe der vergleichenden Risikoprüfung müssen weitere Untersuchungen zur Überprüfung der gesundheitlichen Auswirkungen des Verzehrs der ganzen Pflanzen beziehungsweise deren relevanter Teile vorgeschrieben werden. Dabei sollten auch Wirkungen auf das Immunsystem und die Fortpflanzung berücksichtigt werden.
- › Fragestellungen zur Langzeitwirkung des Verzehrs gentechnisch veränderter Pflanzen müssen in den Vordergrund gerückt werden. Um Langzeiteffekte zu untersuchen, müssen Fütterungsversuche über die Lebenszeit von Tieren unter Einbeziehung mehrerer Generationen durchgeführt werden.
- › Rückstände der komplementären Spritzmittel müssen im Detail untersucht und bewertet werden.
- › Bei der Überprüfung von Pflanzen, die Bt-Toxine bilden, müssen insbesondere Wechselwirkungen mit anderen Stoffen (bzw. Stressoren) und die Wirkung auf das Immunsystem berücksichtigt werden.

- › Unabhängige Kontrollen bei der Erhebung der Daten sind auf jeder Stufe der Risikoprüfung unverzichtbar.
- › Es müssen Cut-Off-Kriterien wie ein Verbot der Zulassung gentechnisch veränderter Organismen, die sich in natürlichen Populationen ausbreiten können, verankert werden.
- › Für Gentechnik-Pflanzen, die in ihrer Nahrungsmittelqualität verändert wurden, müssen spezielle Prüfrichtlinien entwickelt werden, die insbesondere auf die Langzeitwirkungen des Verzehrs derartiger Pflanzen ausgerichtet sind.
- › Bei der Entscheidung über eine Zulassung muss dem Vorsorgeprinzip, den Grenzen des wissenschaftlichen Kenntnisstands und den bestehenden Unsicherheiten wesentlich größeres Gewicht eingeräumt werden.

## 1. Einleitung

Alle Pflanzen, die mithilfe von gentechnischen Verfahren hergestellt werden, müssen in der EU einen Zulassungsprozess durchlaufen, der auch eine Risikoprüfung umfasst. Die gesetzlichen Anforderungen werden in der Richtlinie 2001/18 (Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen) sowie in der Verordnung 1829/2003 (Verwendung gentechnisch veränderter Pflanzen zur Herstellung von Futter- und Lebensmitteln) geregelt. Die genauen Prüfanforderungen legt die Europäische Lebensmittelbehörde EFSA fest. Es gibt dabei spezielle Leitlinien für die Abschätzung von Umweltrisiken (EFSA, 2010) und der Risiken bei der Verwendung als Lebens- und Futtermittel (EFSA, 2011).

Zusätzlich hat die EU-Kommission 2013 eine spezielle Durchführungsverordnung (503/2013) für die Prüfung der Risiken gentechnisch veränderter Pflanzen erlassen, die in Lebens- und Futtermitteln verwendet werden sollen.<sup>1</sup> In dieser Durchführungsverordnung ist ein Punkt besonders strittig: Im Unterschied zur EFSA schreibt die EU-Kommission vor, dass für die Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen, die in Futter- und Lebensmitteln verwendet werden sollen, Fütterungsversuche durchgeführt werden müssen. Von der EU-Kommission vorgeschrieben sind 90 Tage dauernde Studien, in denen die betreffenden Teile der Pflanze (wie Maiskörner) an Ratten verfüttert werden. Ausgenommen sind lediglich sogenannte Stacked Events, das heißt Pflanzen, die durch Kreuzungen gentechnisch veränderter Pflanzen gewonnen werden.

Die Industrie und Experten der EFSA<sup>2</sup> sind der Ansicht, dass diese Studien nicht notwendig sind. Sie verweisen darauf, dass derartige Anforderungen beispielsweise auch in den USA und Kanada nicht gelten. Die EU-Kommission hat diese Vorschrift deswegen unter Vorbehalt gestellt: 2016, nach Abschluss des EU-Forschungsprojekts GRACE<sup>3</sup> soll erneut über die Standards der Risikoprüfung beraten werden.

Testbiotech hat sich intensiv mit dem GRACE-Projekt auseinandergesetzt und dabei einen erheblichen Einfluss von industrienahen Experten nachgewiesen (Bauer-Panskus & Then, 2015). Es ist im Rahmen des GRACE Projekts nicht gelungen, ausreichend verlässliche Ersatzmethoden für Fütterungsversuche zu entwickeln. Zudem konnten im Rahmen des MARLON-Projekts<sup>4</sup>, das ähnlich wie GRACE von industrienahen Experten durchgeführt wurde, keine geeigneten Methoden eines Monitorings gesundheitlicher Auswirkungen des Verzehrs gentechnisch veränderter Pflanzen identifiziert werden (Bauer-Panskus & Then, 2015).

Vor diesem Hintergrund setzt sich dieser Bericht mit den Standards der EU-Risikoprüfung für gentechnisch veränderte Pflanzen auseinander, die für die Verwendung in Lebens- und Futtermitteln vorgesehen sind. Grundlage des Reports ist – neben der Analyse der genannten EU-Projekte – eine mehrjährige detaillierte Beobachtung der Zulassungsprüfung der EFSA, die Testbiotech auch in zahlreichen einzelnen Stellungnahmen kommentiert hat.<sup>5</sup>

1 <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:157:0001:0048:de:PDF>

2 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.15252/embr.201642739/abstract>

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

4 <http://web.spi.pt/marlon/index.html>

5 [www.testbiotech.org/database](http://www.testbiotech.org/database)

## 2. Überblick über EU-Zulassungen

In der Europäischen Union wurden bis Juni 2016 für Futter- und Lebensmittel 55 Events<sup>6</sup> gentechnisch veränderter Pflanzen zugelassen.<sup>7</sup> Die meisten Pflanzen sind für den Import erlaubt. Eine der Zulassungen – die für den Mais MON810 von Monsanto – erstreckt sich auch auf den kommerziellen Anbau in der EU.

Von den bereits zugelassenen 55 Events entfallen 28 auf Mais, 10 auf Baumwolle, 12 auf Soja, 4 auf Raps und 1 auf Zuckerrüben.

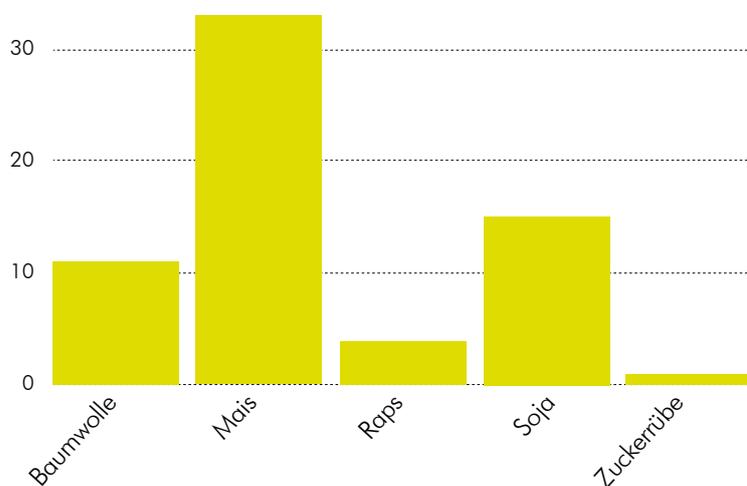


Abbildung 1: In der EU für den Import und die Verwendung in Futter- und Lebensmitteln zugelassene gentechnische Pflanzen (Events), sortiert nach Arten.<sup>8</sup>

Die zugelassenen 55 Events kann man bezüglich ihrer technischen Merkmale (traits) in folgende Gruppen unterteilen:

- 7 produzieren Insektengifte,
- 21 sind resistent gegen Unkrautvernichtungsmittel,
- 22 weisen eine Kombination von Insektengiftigkeit und Herbizidresistenz auf
- 1 weist eine veränderte Zusammensetzung in ihren Nährstoffen auf
- 2 weisen eine veränderte Zusammensetzung in ihren Nährstoffen auf und sind gleichzeitig herbizidresistent
- 1 Maisvariante soll an trockenes Klima angepasst sein
- 1 Rapsvariante, die herbizidresistent ist, produziert gleichzeitig unfruchtbaren Pollen

Zusätzlich zu den bereits zugelassenen Pflanzen befinden sich Mitte 2016 rund 50 weitere Pflanzen im Zulassungsverfahren.

<sup>6</sup> Gelingt eine gentechnische Veränderung, spricht man von einem Event. Die Merkmale der Pflanzen werden Traits genannt.

<sup>7</sup> [http://ec.europa.eu/food/dyna/gm\\_register/index\\_en.cfm](http://ec.europa.eu/food/dyna/gm_register/index_en.cfm)

<sup>8</sup> [www.testbiotech.org/genbanken/bilder](http://www.testbiotech.org/genbanken/bilder)

**2. Überblick über EU-Zulassungen**

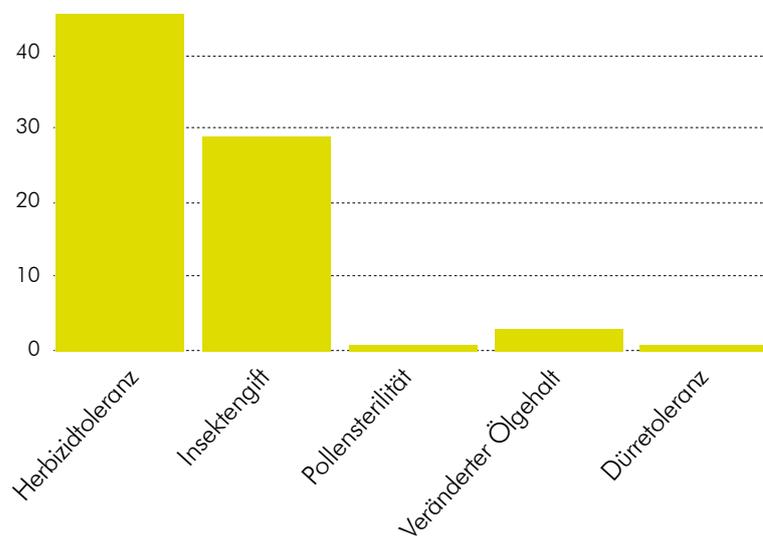


Abbildung 2: In der EU für den Import und die Verwendung in Futter- und Lebensmitteln zugelassene gentechnische Pflanzen (Events), sortiert nach Eigenschaften (Traits)<sup>9</sup>

<sup>9</sup> [www.testbiotech.org/gen Datenbank\\_bilder](http://www.testbiotech.org/gen Datenbank_bilder)

### 3. Überblick über relevante Risiken

Gentechnisch veränderte Pflanzen, die zur Erzeugung von Nahrungsmitteln angebaut werden, stellen erhebliche Anforderungen an die Risikoabschätzung.

Einerseits ist ihre Risikobewertung wesentlich komplexer als bei isolierten und chemisch definierten Einzelstoffen: Bewertet werden muss der gesamte Organismus mit Tausenden von primären (wie Kohlehydraten, Aminosäuren und Fettsäuren) und sekundären Inhaltsstoffen (oft natürliche Abwehr- oder Lockstoffe) und ihren Wechselwirkungen. Dazu kommen biologisch aktive Substanzen wie miRNA, die in die Genregulation eingreifen und nach dem Verzehr aus dem Darm aufgenommen werden können. Die Zusammensetzung dieser Komponenten ändert sich beständig in Abhängigkeit von Umwelteinflüssen und Wachstumsphasen der Pflanzen. Für die Risikoabschätzung bedeutet dies, dass man gentechnisch veränderte Pflanzen nicht als statische Objekte begreifen darf, sondern als Organismen, die sich in Abhängigkeit von verschiedenen Einflüssen beständig wandeln,

Andererseits sind die möglichen negativen Auswirkungen nicht wie bei vielen Arzneimitteln oder Pestiziden auf bestimmte Anwendungen beschränkt. Vielmehr müssen ganz unterschiedliche Verwendungen und Interaktionen mit Mensch und Umwelt berücksichtigt werden, welche die Landwirtschaft und Ernährung insgesamt betreffen. Egal wo die Pflanzen angebaut und zu welchen Lebensmitteln sie verarbeitet werden und unabhängig davon, welchen Wechselwirkungen sie dabei ausgesetzt sind: Die Pflanzen dürfen auch langfristig keine Gefahr für die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt darstellen.

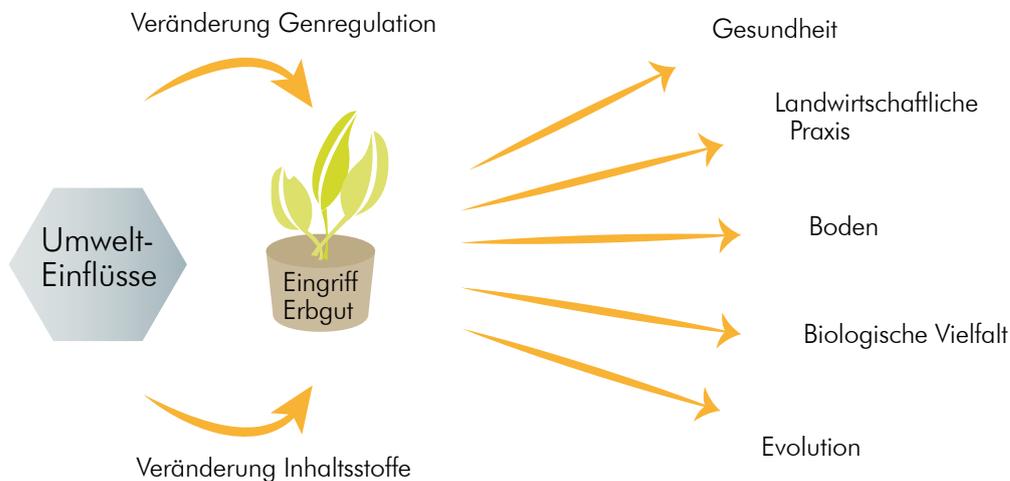


Abbildung 3: Überblick über einige Kategorien der Risiken gentechnisch veränderter Pflanzen unter Berücksichtigung von Wechselwirkungen mit der Umwelt

Angesichts dieser Anforderungen an eine umfassende Risikobewertung muss man von einer gewaltigen Herausforderung für Wissenschaft, Behörden und Politik ausgehen. Darauf reagieren Konzerne und Behörden, die mit der Erhebung der Daten und deren Bewertung befasst sind, mit einfachen, reduktionistischen Methoden: Beispielsweise werden Stoffe, die in den Gentechnik-Pflanzen produziert werden, aus ihrem Zusammenhang genommen und isoliert bewertet und die Pflanzen werden nur über kurze Zeit an wenigen Standorten getestet. Ergibt sich aus diesen sehr begrenzten Tests kein eindeutiger Hinweis auf eine Gefährdung, wird auf weitergehende Untersuchungen verzichtet.

**3. Überblick über relevante Risiken**

Hier besteht ein deutliches Missverhältnis zwischen dem Risiko und den zur Verfügung stehenden Instrumenten der Risikobewertung. Unser derzeitiges Wissen und die verfügbaren wissenschaftlichen Methoden dürfen nicht mit den tatsächlichen Risiken und den tatsächlich benötigten Maßnahmen zu deren wirkungsvoller Begrenzung verwechselt werden.

De facto können die Risiken nicht so umfassend abgeschätzt werden, dass gentechnisch veränderte Pflanzen, die zur Nahrungsmittelerzeugung eingesetzt werden, als sicher für Mensch und Umwelt angesehen werden können. Auch rückwirkend ist dies nicht möglich: Es gibt bislang für die bereits zugelassenen Pflanzen kein geeignetes System einer Überwachung der tatsächlichen Auswirkungen auf Mensch und Umwelt.

Zusammengefasst ist das Risiko, auf das sich die Menschheit mit dem Anbau gentechnisch veränderter Nutzpflanzen einlässt, wesentlich größer als die zur Verfügung stehenden Mittel zur Vorhersage, Kontrolle und Abwehr der tatsächlichen Gefahren.

Zum Teil ist das Nichtwissen über die Risiken gentechnisch veränderter Pflanzen aber auch gewollt: In vielen Fällen wird auf wichtige Untersuchungen verzichtet, obwohl diese notwendig und auch relativ einfach durchführbar wären.

Anschaulich gemacht wird der Unterschied zwischen tatsächlichem Nichtwissen und der gewollten Ignorierung von verfügbaren Wissensquellen in Tabelle 1, die auf die Arbeit von Boesch et al. (2006) zurückgeht.

Tabelle 1: Dimensionen des Nichtwissens (Nach: Boesch et al., 2006).

Erste Dimension	Wahrnehmung des Nicht-Wissens vollständig bewusst ↔ unbemerkt
Zweite Dimension	Intention des Nicht-Wissens unbeabsichtigt ↔ gewollt
Dritte Dimension	Vergänglichkeit des Nicht-Wissens noch nicht bekannt ↔ kann nicht verstanden werden

Grundsätzlich ist es wichtig, die Grenzen unseres Wissens anzuerkennen. Wo das gesicherte Wissen aufhört, müssen Vorsorge und Prävention einen hohen Stellenwert bekommen. In der EU basieren die Prüfung und die Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen deswegen auf dem Vorsorgeprinzip: Bestehen Zweifel an der Sicherheit eines Produkts, kann eine Zulassung verweigert werden.

Für die weitere Betrachtung ist es sinnvoll, zwei Gruppen von Risiken zu unterscheiden: systemische Risiken, die durch die gentechnischen Verfahren verursacht werden, und spezifische Risiken, die beispielsweise mit den Eigenschaften der gentechnisch hergestellten Pflanzen und den daraus hergestellten Produkten einhergehen.

### 3.1 Systemische Risiken

Die Genaktivität in den Zellen der Pflanzen wird normalerweise durch die natürliche Genregulation kontrolliert. Diese sorgt dafür, dass der Stoffwechsel der Pflanzen unter verschiedenen Umwelteinwirkungen in einer Art Gleichgewicht bleibt. Kommt es zu Stresseinwirkungen auf die Pflanze, hat diese die Möglichkeit, darauf mit verschiedenen Mitteln wie z. B. der Bildung sekundärer Inhaltsstoffe in der Form biologisch wirksamer Abwehr- und Botenstoffe zu reagieren. Kommt es zu einer zu starken Belastung der Pflanzen, geraten diese aus dem Gleichgewicht und erkranken oder gehen zugrunde.

Ähnlich austariert ist das Wechselspiel zwischen Umwelt und den einzelnen Arten: Über Millionen Jahre von gemeinsamer Evolution sind die genetischen und phänotypischen Eigenschaften der Arten optimal an ihre Umwelt angepasst worden und können sich in Wechselwirkung mit den ökologischen Systemen beständig weiterentwickeln.

Die genetische Plastizität, das heißt die Fähigkeit von Pflanzen, auf der Grundlage ihres Genoms auf neue Anforderungen der Umwelt zu reagieren (Epigenetik), ist oft überraschend groß. Ein Beispiel sind herbizidresistente Unkräuter, die auf den jahrelangen flächendeckenden Einsatz von Glyphosat mit einer Vervielfachung bestimmter Gen-Abschnitte reagiert haben und sich so wesentlich rascher an das Gift anpassen als erwartet (Sammons & Gaines, 2014; Gaines et al., 2009).

Das dynamische Gleichgewicht zwischen den Pflanzen und ihrer Umwelt kann man als Homöostase bezeichnen: Diese bezeichnet eine Systemeigenschaft von Zellen bzw. Organismen, welche die Gesamtheit der Regulationsvorgänge umfasst, die für deren innere Stabilität sorgen.<sup>10</sup>

Ganz allgemein gesprochen ist die Homöostase bei Gentechnik-Pflanzen im Vergleich zu ihren Ausgangspflanzen verändert. Diese Veränderung entsteht aber nicht in Wechselwirkung mit den ökologischen Systemen und auch nicht auf der Grundlage der genetischen Anpassungsfähigkeit der Pflanzen. Die Gentechnik behandelt Pflanzen beziehungsweise deren Zellen nicht als selbst regulierendes System. Stattdessen wird direkt auf der Ebene des Genoms eine bestimmte Veränderung herbeigeführt beziehungsweise mit technischen Mitteln erzwungen.

Ähnlich arbeiten beispielsweise auch Viren: Sie können den Pflanzen bestimmte genetische Eigenschaften aufzwingen, auch wenn dies zum Schaden der Pflanze ist. Davon zu unterscheiden sind andere Mechanismen der genetischen Veränderung wie

- zufällige Mutationen im Erbgut: Diese stellen die natürlichen Regelmechanismen der Pflanzen und ihrer Zellen nicht grundsätzlich infrage. So werden diese genetischen Veränderungen in vielen Fällen durch die Zelle inaktiviert.
- Methoden der traditionellen Züchtung: Zwar werden hier die vorhandenen genetischen Veranlagungen durch die Kreuzung neu kombiniert, doch die dabei genutzten Mechanismen basieren auf dem System, das die Evolution entwickelt hat. Zwar können von Fall zu Fall Pflanzen mit zweifelhaften Eigenschaften entstehen. Dies liegt aber nicht an den zur Züchtung eingesetzten Verfahren, sondern an den speziellen Züchtungszielen, die dazu führen können, dass beispielsweise der Anbau bestimmter Pflanzen nicht nachhaltig ist.

<sup>10</sup> Siehe z.B. [www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/homoeostase/5621](http://www.spektrum.de/lexikon/biologie-kompakt/homoeostase/5621)

### 3. Überblick über relevante Risiken

Eine Gleichbehandlung gentechnisch veränderter Pflanzen mit denen aus traditioneller Züchtung, wie dies in den USA und Kanada von den Behörden gehandhabt wird, kann daher wissenschaftlich nicht begründet werden. Wissenschaftlich angemessen ist vielmehr der Ausgangspunkt der Regulierung in der EU: Hier ist die Methode, mit der die Veränderungen im Erbgut herbeigeführt wurden, dafür entscheidend, ob eine Pflanze einen Zulassungsprozess durchlaufen muss.

Die systemischen Risiken gentechnischer Verfahren sind sowohl für die Abklärung gesundheitlicher Gefahren als auch für die Beurteilung der Folgen eines Eintrags der Gene in die Ökosysteme von Bedeutung. Beispielsweise kann durch den Gentransfer die Aktivität pflanzeigener Gene und deren Stoffwechsel ungewollt verändert werden (siehe z. B. Batista et al., 2008; Jiao et al., 2010). Auch reagieren Pflanzen in Reaktion auf die Umwelt oft unerwartet anders als ihre Ausgangspflanzen (siehe z. B. Meyer et al., 1992; Gertz et al., 1999; Matthews et al., 2005; Zeller et al., 2010). In Bezug auf die Risiken kann der Eingriff in das Erbgut der Pflanzen ganz unterschiedliche Folgen haben, wie z. B. eine Schwächung der Pflanzen (erhöhte Krankheitsanfälligkeit, geringerer Ertrag), eine geringere Toleranz gegenüber Stressoren (wie klimatischen Einflüssen), aber auch eine höhere Fitness (zum Beispiel durch mehr Pollen und Samen) oder die Bildung ungewollter (antinutritiver, immunogener oder toxischer) Inhaltsstoffe. Dabei ist es möglich, dass sich unbeabsichtigte Reaktionen gentechnisch veränderter Pflanzen nur unter dem Einfluss bestimmter Umweltbedingungen oder erst nach einigen Generationen zeigen. Durch den fortschreitenden Klimawandel werden die damit verbundenen Fragestellungen dringlicher.

Für die Risikoabschätzung bedeutet dies, dass die Interaktionen zwischen dem neu eingeführten Erbgut, dem Genom der Pflanze und ihrer Umwelt über die gesamte Vegetationsperiode, über mehrere Generationen und unter Einbeziehung einer großen Bandbreite von unterschiedlichen Umweltbedingungen getestet werden muss. Nur auf diese Weise kann herausgefunden werden, ob die Homöostase der Pflanzen so gestört ist, dass daraus Gefahren für Mensch und Umwelt resultieren. Doch systematische Untersuchungen im Hinblick auf die Interaktion zwischen gentechnisch veränderten Pflanzen und ihrer Umwelt werden für die Risikobewertung bislang nicht verlangt.

Das Nichtwissen über die tatsächlichen Risiken der Pflanzen ist hier offensichtlich gewollt: Es wäre nämlich ohne großen Aufwand möglich, beispielsweise durch gezielte Tests in Klimakammern viel mehr Daten zu erfassen, als dies zurzeit der Fall ist. Eine große Hilfestellung können hier die sogenannten Omics-Verfahren (Metabolomics, Transkriptomics, Proteomics) liefern, die es ermöglichen, Veränderungen in der Genregulation und im Stoffwechselgeschehen zu erfassen. Die dabei gewonnenen Daten sind nicht unbedingt geeignet, daraus direkte Schlussfolgerungen bezüglich der Risiken zu ziehen, sie können aber wichtige Hinweise darauf geben, welche Bereiche genauer untersucht werden sollten.

Eine Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen für den Anbau oder die Verwendung in Lebens- und Futtermitteln zu verlangen, ohne Daten über deren Reaktion auf verschiedene Umweltbedingungen zu prüfen, bedeutet, fahrlässig zu handeln.

### 3.2 Spezifische Risiken

Die spezifischen Risiken betreffen insbesondere die in den Pflanzen absichtlich erzeugten Eigenschaften wie die Produktion von Insektengiften, Herbizidresistenz oder veränderte Nahrungsmittelqualität.

In der Risikobewertung müssten hier unter anderem die neuen Proteine, Stoffwechselprodukte, biologisch aktive Stoffe wie miRNA und auch kombinatorische und akkumulierte Effekte betrachtet werden. Derzeit wird bei der Risikoabschätzung nur ein Teil der relevanten Fragen berücksichtigt. Einige der spezifischen Risiken werden in den nachfolgenden Abschnitten genauer beleuchtet.

### 3.3 Abschätzung von Langzeitfolgen

Durch Freisetzungen und den großflächigen Anbau der gentechnisch veränderten Organismen werden in erheblichem Umfang neue biologische Funktionen und Inhaltsstoffe in die Umwelt und die Nahrungskette eingebracht, deren Wirkungen und Wechselwirkungen nicht durch die Mechanismen der Evolution adaptiert und erprobt wurden.

Diese Vermischung von evolutionär aus sich selbst heraus entstandener biologischer Vielfalt und der gentechnisch veränderten Organismen kann für zukünftige Generationen und die weitere Entwicklung der Ökosysteme erhebliche Folgen haben. Eine verlässliche Vorhersage darüber, wie sich diese Pflanzen langfristig auf Mensch und Umwelt auswirken, ist nicht möglich.

Besonders beunruhigend ist, dass es in verschiedenen Regionen der Welt bereits zur unkontrollierten Ausbreitung gentechnisch veränderter Pflanzen gekommen ist (Überblick siehe Bauer-Panskus et al., 2013).

Das Missverhältnis zwischen den Möglichkeiten der Risikoabschätzung und den tatsächlichen Gefahren ist unter diesen Bedingungen besonders groß: Es lässt sich nicht vorhersagen, wie diese Pflanzen sich im weiteren Verlauf der Evolution, die unter anderem durch den Klimawandel beeinflusst wird, entwickeln werden.

Auch für die Nahrungsmittelproduktion ergeben sich weitreichende Folgen, es kann zu einer kontinuierlichen und nicht kontrollierbaren Kontamination von Saatgut und der Ernte kommen. Alle Unsicherheiten bezüglich der Sicherheit und der Langzeitfolgen des Einsatzes dieser Pflanzen werden so auf die nächsten Generationen weiter gegeben, da es in vielen Fällen keine Möglichkeit geben wird, die gentechnisch veränderten Organismen wieder aus der Umwelt zu entfernen.

Ein Eintrag gentechnisch veränderter Organismen in die Umwelt, der dazu führt, dass diese Pflanzen und/oder ihre Gene dauerhaft persistieren können, ist deswegen nicht verantwortbar und muss aus Gründen der Vorsorge verboten sein. Derzeit gibt es aber keine klaren „Cut-Off“-Kriterien, um eine Freisetzung derartiger Organismen zu verbieten, wenn deren räumliche und zeitliche Kontrolle nicht gewährleistet ist.

#### 4. Vergleichende Risikobewertung und substanzielle Äquivalenz

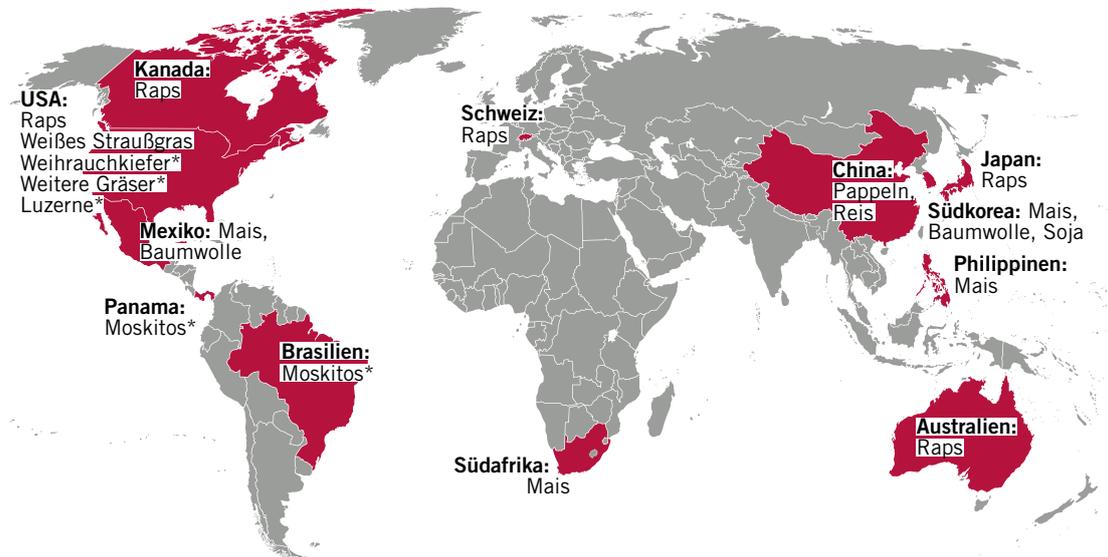


Abbildung 4: Überblick über dokumentierte Fälle der unkontrollierten Verbreitung gentechnisch veränderter Organismen (\* = fehlende staatliche Regulierung bzw. fehlende wissenschaftliche Daten)

Unabhängig davon, ob die Gentechnik-Pflanzen in der Umwelt persistieren können, müssen die Langzeitfolgen für Gesundheit und Umwelt inklusive ihrer kombinatorischen und akkumulierten Wirkungen bewertet werden. Einige der relevanten Risiken werden in den nachfolgenden Kapiteln diskutiert.

## 4. Vergleichende Risikobewertung und substanzielle Äquivalenz

Die EU-Verordnungen 178/2002 und 1829/2003 sowie die Richtlinie 2001/18 geben dem Schutz von Umwelt und Verbrauchern Priorität. So heißt es zum Beispiel in Erwägungsgrund 9 der Verordnung 1829/2003 über gentechnisch veränderte Lebens- und Futtermittel:

*„Daher sollten genetisch veränderte Lebensmittel und Futtermittel nur dann für das Inverkehrbringen in der Gemeinschaft zugelassen werden, wenn eine den höchstmöglichen Anforderungen standhaltende wissenschaftliche Bewertung aller damit verbundenen Risiken für die Gesundheit von Mensch und Tier bzw. für die Umwelt unter der Verantwortung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit durchgeführt worden ist.“*

Nach dem Text der Verordnung 1829/2003 (Artikel 4) muss ausgeschlossen sein, dass gentechnisch veränderte Lebensmittel gesundheitliche Schäden auslösen. Werden die Risiken nicht ausreichend geprüft, darf das Produkt nicht auf den Markt kommen:

*„(1) Lebensmittel (...) dürfen*

*a) keine nachteiligen Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt haben (...)*

*(3) Kein zur Verwendung als Lebensmittelin Lebensmitteln bestimmter GVO (...) darf zugelassen werden, wenn der Antragsteller nicht in geeigneter und ausreichender Weise nachgewiesen hat, dass der Organismus oder das Lebensmittel die in Absatz 1 des vorliegenden Artikels genannten Anforderungen erfüllt.“*

Die Herausforderungen für die Risikobewertung sind hier außerordentlich groß. Wie bereits festgestellt, sind die Einsatzmöglichkeiten von Nahrungspflanzen nicht wie bei Pestiziden oder Arzneimitteln auf bestimmte Anwendungen beschränkt. Vielmehr müssen ganz unterschiedliche Verwendungen und Wechselwirkungen mit Mensch und Umwelt berücksichtigt werden, welche die Landwirtschaft und Ernährung insgesamt betreffen: Egal wo sie angebaut werden und zu welchen Nahrungsmitteln sie verarbeitet werden, die Pflanzen dürfen auch über lange Zeiträume für die Gesundheit von Mensch und Tier und die Umwelt keine Gefahr darstellen.

Für jeden Bereich müssen spezifische und robuste Untersuchungsmethoden und Bewertungssysteme entwickelt werden. Die nachfolgende Grafik gibt einen Überblick über einige Bereiche, die für die Risikoabschätzung relevant sind.

## 4. Vergleichende Risikobewertung und substantielle Äquivalenz

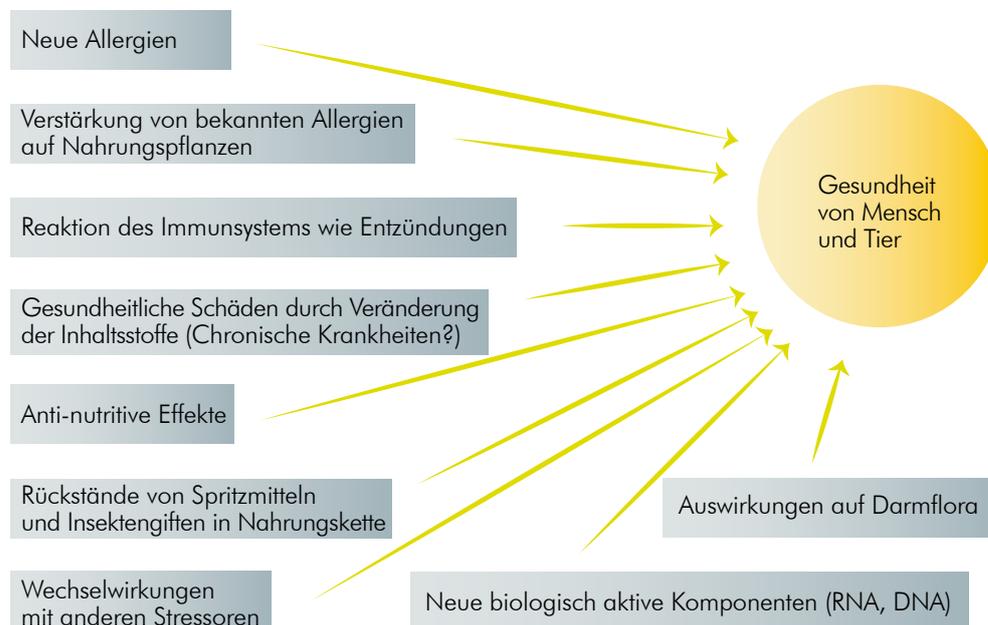


Abbildung 5: Schematische Darstellung einiger gesundheitlicher Risiken gentechnisch veränderter Pflanzen

Während es bei einer toxikologischen Bewertung einzelner Stoffe oft möglich ist, Hypothesen über deren Wirkungsweise und mögliche Gefahren zu entwickeln, um möglichst gezielte Untersuchungen durchzuführen, ist dies bei Gentechnik-Pflanzen sehr viel schwieriger. Es handelt sich eben nicht um klar definierte Stoffe, sondern um Gemische von Tausenden Inhaltsstoffen, deren Zusammensetzung erheblich schwanken kann.

Deswegen muss die Risikobewertung gentechnisch veränderter Pflanzen in der Regel von Unsicherheiten und nicht ausreichend definierten Gefahren ausgehen und kann nicht von Anfang an auf bestimmte Risiken fokussiert beziehungsweise reduziert werden. Wissenschaftlich ist dies eine wesentlich größere Herausforderung als die Untersuchung der Risiken einzelner, chemisch gut definierter Substanzen.

Die EU-Zulassungsprüfung versucht dieses Dilemma durch eine sogenannte „vergleichende Risikoprüfung“ zu bewältigen: Dabei werden gentechnisch veränderte Pflanzen zusammen mit den Ausgangspflanzen auf Versuchsfeldern angebaut. Bei der Risikoprüfung werden dann agronomische Merkmale (wie Wuchs, Ertrag, Zeitpunkt der Blüte) und die Zusammensetzung verschiedener Inhaltsstoffe verglichen. Was zunächst vernünftig erscheint, ist in der Realität ein System, das kaum belastbare Aussagen zulässt. Unter anderem gibt es hier folgende Defizite:

1. Die Anzahl der Standorte (meist im einstelligen Bereich) und die Dauer der Versuche (oft nur eine Vegetationsperiode) lassen keine ausreichend verlässlichen Aussagen über die Risiken eines kommerziellen, großflächigen Anbaus zu. Vielmehr handelt es sich um eine mehr oder weniger zufällige Momentaufnahme. Werden die Pflanzen zum kommerziellen Anbau zugelassen, wachsen diese auch an ganz anderen Standorten, die tatsächlichen Wechselwirkungen mit der Umwelt sind also wesentlich vielfältiger. Zudem werden die neuen Eigenschaften auch in Sorten eingekreuzt, die einen anderen genetischen Hintergrund haben, was zu anderen Wechselwirkungen mit dem Erbgut der Pflanzen führen kann. Was fehlt, ist eine systematische Erhebung von Daten über die Reaktionen der Gentechnik-Pflanzen auf unterschiedliche Umweltbedingungen und Stressfaktoren unter Einbeziehung der tatsächlich verwendeten gentechnisch veränderten Sorten.

2. Die untersuchten Merkmale (wie Kohlenhydrate, Aminosäuren, Fettsäuren, Spurenelemente) stellen nur eine kleine Auswahl der pflanzlichen Inhaltsstoffe und Stoffwechselfvorgänge dar. Beispielsweise werden keine Omics-Daten erhoben, auch keine Daten über chemische Botenstoffe oder über biologisch aktive Substanzen wie miRNA. Auch bei den pflanzlichen Merkmalen werden wichtige Daten (wie sekundäre Keimfähigkeit, Reaktion auf Schädlinge oder Klimafaktoren) nicht erhoben. Oft wird auch nicht die ganze Pflanze, sondern nur bestimmte Teile untersucht. Die Daten werden meist zum Zeitpunkt der Ernte erhoben, es gibt nur wenige Daten zu den verschiedenen Wachstumsperioden. Im Ergebnis können relevante Veränderungen auf diese Weise unentdeckt bleiben.
3. Bei fast allen Untersuchungen stellt man signifikante und nicht erwartete Unterschiede bei verschiedenen Inhaltsstoffen fest. Doch deren biologische Bedeutung ist oft schwer zu ermitteln. In der Regel werden diese Unterschiede nicht näher untersucht, sondern pauschal als „biologisch nicht relevant“ bewertet. Ohne die gezielte Erhebung der relevanten Daten über die tatsächliche Schwankungsbreite der ermittelten Unterschiede unter definierten Umweltbedingungen sind diese Aussagen nicht ausreichend belastbar.
4. Zusammen mit den Ausgangspflanzen, die für die gentechnische Veränderung verwendet wurden, werden bei den Feldversuchen weitere Sorten angebaut. Deren Inhaltsstoffe weisen im Vergleich zu denen der Ausgangspflanzen oft deutliche Unterschiede auf, die für die eigentliche Risikobewertung aber nicht relevant sind. Damit können die tatsächlich relevanten Unterschiede zwischen Gentechnik-Pflanzen und deren Ausgangslinien verdeckt werden. Oft werden diese zusätzlichen Vergleichsgruppen dazu verwendet, entsprechende Unterschiede zu relativieren, um weitere Untersuchungen unnötig erscheinen zu lassen.
5. Auf bestimmte Daten wird komplett verzichtet. So müssen bei Versuchen mit Kreuzungen von gentechnisch veränderten Pflanzen (Stacked Events) die jeweiligen gentechnisch veränderten Ausgangspflanzen nicht im Vergleich angebaut werden. Diese Anforderung, die in der EU ursprünglich vorgeschrieben war (EFSA, 2007), wurde von der EFSA ohne stichhaltige Begründung abgeschafft.
6. Alle Daten werden von der Industrie erhoben, die Feldversuche erfolgen ohne jede unabhängige Kontrolle.

Zwar wurden in der EU in den letzten Jahren einige Verbesserungen erzielt wie eine genauere Anforderung an die statistische Auswertung. Auch dürfen sonstige von der Industrie erhobene Daten, wie sie z. B. in der Datenbank des von der Industrie finanzierten International Life Sciences Institute (ILSI) (Then & Bauer-Panskus, 2010) zu finden sind, nicht mehr zum Vergleich verwendet werden. Doch die Kernproblematik dieses vergleichenden Ansatzes bleibt unverändert.

Die beschriebenen Mängel haben erhebliche Auswirkungen auf die Risikoabschätzung insgesamt: Fast alle nachfolgenden Schritte der Risikobewertung der EFSA sind von diesem ersten Schritt abhängig. Werden auf der Grundlage dieses Datenabgleichs keine konkreten Hinweise auf mögliche Gefahren gefunden, wird auf eine gründliche Untersuchung wie spezifische Labortests und Fütterungsversuchen sowie auf jegliche Langzeitstudien verzichtet.

#### 4. Vergleichende Risikobewertung und substanzielle Äquivalenz

Auch die Behörde unterscheidet das Konzept der „vergleichende Risikoprüfung“ von einer umfassenden Risikoprüfung (EFSA 2011). Tatsächlich ist die derzeitige Praxis der EFSA viel eher eine Art schneller Check-up als eine vollständige und verlässliche Risikoprüfung.

Diese Standards für die vergleichende Risikoprüfung wurden maßgeblich von der Industrie beeinflusst. Insbesondere war daran das International Life Sciences Institute (ILSI) beteiligt, eine Organisation, die u. a. von der Gentechnik-Industrie finanziert wird (Then & Bauer-Panskus, 2010). Im Ergebnis erfüllt die derzeitige Praxis der EFSA nicht die gesetzlichen Anforderungen der EU: Nach Vorgabe der EU-Verordnung 1829/2003 soll die EU-Risikoprüfung sich deutlich von dem in den USA zur Anwendung kommenden Ansatz der „substanziellen Äquivalenz“ unterscheiden. Dieser geht von der Annahme aus, dass Gentechnik-Pflanzen und konventionell gezüchtete Pflanzen als im wesentlichen gleichwertig anzusehen sind und es lediglich darauf ankommt, die speziellen neuen Eigenschaften der jeweiligen Produkte zu überprüfen.

Bis zum Jahr 2003 kam auch in der EU der Ansatz der substanziellen Äquivalenz zur Anwendung (Verordnung 258/97). Es wurde aber mit dem Inkrafttreten der EU-Verordnung 1829/2003 aufgegeben. Dort heißt es im Erwägungsgrund 6:

*„Die Verordnung (EG) Nr. 258/97 sieht auch ein Anmeldeverfahren für neuartige Lebensmittel vor, die im Wesentlichen den bestehenden Lebensmitteln gleichwertig sind. Zwar ist die wesentliche Gleichwertigkeit ein entscheidender Schritt bei der Sicherheitsprüfung genetisch veränderter Lebensmittel, stellt aber keine eigentliche Sicherheitsprüfung dar. Im Interesse der Klarheit, Transparenz und eines harmonisierten Rahmens für die Zulassung genetisch veränderter Lebensmittel sollte das Anmeldeverfahren für genetisch veränderte Lebensmittel aufgegeben werden.“*

Nach der Aussage langjähriger EFSA-Experten, die die „vergleichende Risikoprüfung“ entwickelt haben, wurde das Konzept der „substanziellen Äquivalenz“ jedoch nicht grundlegend verändert (Kok & Kuiper, 2003):

*„Although the Principle of Substantial Equivalence has received comments from all types of stakeholders (producers, regulators, consumers, evaluators, etc.), the basic idea behind the principle remains untouched. When evaluating a new or GM crop variety, comparison with available data on the nearest comparator, as well as with similar varieties on the market, should form the initial part of the assessment procedure.“*

Tatsächlich ist der oben beschriebene Vergleich der Daten in der Praxis der EFSA nicht nur Ausgangspunkt, sondern auch gleichzeitig der Endpunkt für die meisten Fragen der Risikobewertung: Die Behörde verzichtet auf der Grundlage dieser Datensätze fast immer auf eine detaillierte empirische Untersuchung der gesundheitlichen Risiken. Sie geht also bei der vergleichenden Risikoprüfung so vor, als ob das Konzept der substanziellen Äquivalenz noch in Kraft wäre. Damit steht sie im Konflikt mit den geltenden gesetzlichen Anforderungen der EU.

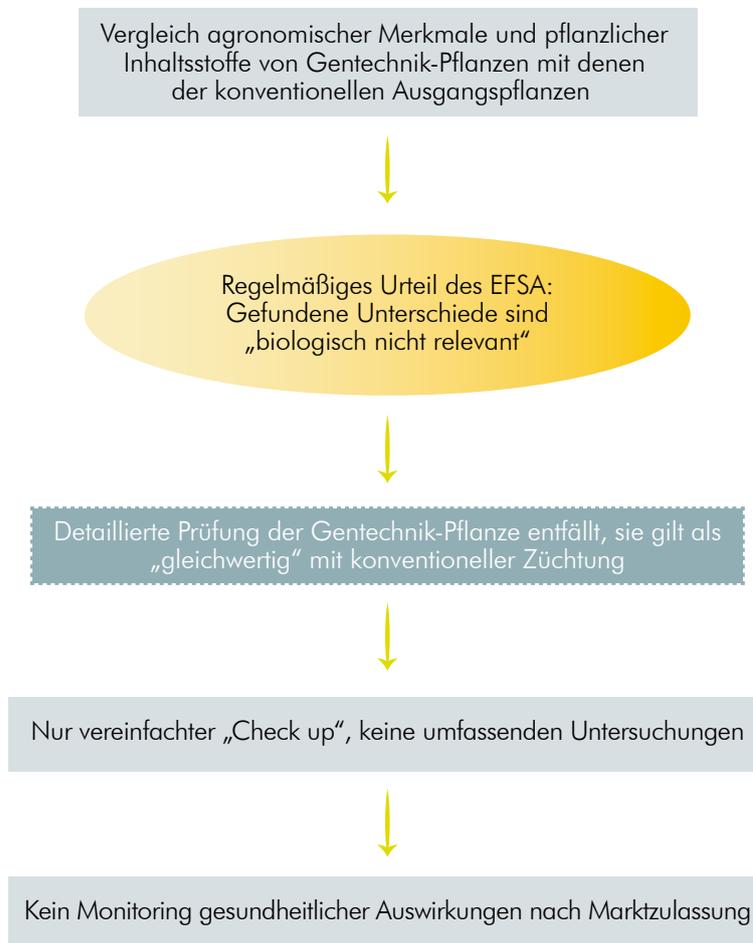


Abbildung 6: Schematische Übersicht über die Risikoabschätzung gesundheitlicher Risiken durch die Europäische Lebensmittelbehörde EFSA: Zum Einsatz kommt die sogenannte vergleichende Risikoabschätzung

Die EU-Kommission hat mit ihrer Durchführungsverordnung (503/2013) das Konzept der EFSA dagegen erweitert: Erstmals wurden 90-tägige Fütterungsversuche verpflichtend vorgeschrieben. Zwar kann die Aussagekraft dieser subchronischen Versuche, die u. a. im Rahmen der Pestizidzulassung vorgeschrieben sind, aus verschiedenen Perspektiven hinterfragt werden. Zudem sind ausgerechnet Stacked Events (die durch eine Kreuzung mehrerer gentechnisch veränderter Pflanzen hergestellt werden), bei denen komplexe Wechselwirkungen möglich sind, von dieser Verpflichtung nicht betroffen. Bezogen auf das Zulassungssystem insgesamt machen diese Fütterungsversuche aber einen wichtigen Unterschied: Es wird klargestellt, dass unabhängig von der vergleichenden Analyse von Inhaltsstoffen und Phänotyp der Pflanzen eine weitere Stufe in der Risikobewertung notwendig ist.

#### 4. Vergleichende Risikobewertung und substantielle Äquivalenz

##### **Die Notwendigkeit von Fütterungsversuchen und das GRACE Projekt**

Von 2012 bis 2015 wurde das EU-Forschungsprojekt GRACE durchgeführt, das unter anderem Sinn und Zweck von 90-tägigen Fütterungsversuchen mit gentechnisch veränderten Pflanzen untersuchen sollte. Die Ergebnisse des Projekts sollen von der EU-Kommission bei der Festlegung künftiger Prüfstandards berücksichtigt werden (siehe Text der Durchführungsverordnung (503/2013)).

Das Projekt wurde von Testbiotech mehrfach wegen seiner Nähe zur Industrie kritisiert (Bauer-Pankus & Then, 2015). Wie Testbiotech von Anfang an vermutet hatte, kommen die Experten von GRACE u. a. zu der Empfehlung, die von der EU-Kommission erst seit 2014 verpflichtend eingeführten Fütterungsstudien (Dauer 90 Tage) wieder abzuschaffen. Würde dieser Empfehlung gefolgt, würden die Standards für die Risikoprüfung deutlich abgesenkt, und die Anforderungen an die Firmen, entsprechende Daten vorzulegen, würde abgeschafft: Eine detaillierte toxikologische Bewertung der Pflanzen würde damit unterbleiben.

Begründet wird die Empfehlung damit, dass die Fütterungsversuche generell nicht geeignet seien, um die Risiken gentechnisch veränderter Pflanzen zu untersuchen. So finde man beispielsweise immer wieder signifikante Effekte, deren biologische Relevanz nicht klar sei.

Gleichzeitig wird von Experten des GRACE-Projekts behauptet, man habe deutlich besser geeignete Ersatzmethoden identifiziert.<sup>11</sup> Wie sich bei der Präsentation der Abschlussergebnisse zeigte, sind die von GRACE propagierten Ersatzmethoden aber längst noch nicht so weit entwickelt, dass sie Fütterungsversuche tatsächlich ersetzen könnten. Sie sind derzeit lediglich zur Ergänzung sinnvoll. Dies betrifft insbesondere die sogenannten Omics-Verfahren, bei denen u. a. Genaktivitäten und Stoffwechselprodukte in den Pflanzen gemessen werden. Auch *in-vitro*-Verfahren, bei denen u. a. Zellkulturen zum Einsatz kommen, sind in Bezug auf die hier relevanten Fragen noch nicht reif für die Praxis. Die beteiligten Experten gehen von einem Zeitraum von etwa zehn Jahren aus, der für die weitere Entwicklung nötig wäre. Diese Verfahren sind als Ersatz für Fütterungsversuche derzeit also noch nicht geeignet (Bauer-Pankus & Then, 2015).

Generell ist anzunehmen, dass die Effekte gentechnisch veränderter Pflanzen wesentlich schwieriger zu untersuchen sind als die von definierten chemischen Substanzen. Bei ihrem Verzehr können viele Faktoren einen Einfluss auf die Gesundheit von Mensch und Tier haben. Möglicherweise zeigen sich gesundheitliche Auswirkungen hier erst nach längeren Zeiträumen oder in Kombination mit weiteren Lebens- und Futtermitteln. Deswegen müssen bei der Risikountersuchung Methoden zum Einsatz kommen, die eine Untersuchung vielfältiger Wechselwirkungen erlauben. 90-Tage-Fütterungsversuche sind derzeit die einzige öfter eingesetzte Methode, um die gesundheitlichen Auswirkungen der Lebens- und Futtermittel zu testen, die aus GV-Pflanzen gewonnen werden. Zudem werden Futtermittlungsstudien mit Geflügel über 42 Tage durchgeführt, doch diese dienen lediglich der Erfassung von Leistungsmerkmalen. Aussagen über gesundheitliche Auswirkungen lassen sich daraus, wie auch von der EFSA eingeräumt wird, kaum gewinnen.

11 [http://www.grace-fp7.eu/sites/default/files/GRACE\\_Conclusions%20&Recommendations.pdf](http://www.grace-fp7.eu/sites/default/files/GRACE_Conclusions%20&Recommendations.pdf)

Derzeit sind in der EU bereits über 50 verschiedene gentechnisch veränderte Pflanzen (Events) für die Verwendung in Lebens- und Futtermitteln zugelassen. Viele davon wurden nicht einmal in 90-Tage-Fütterungsversuchen auf gesundheitliche Risiken überprüft. So wurde für den Gentechnik-Mais SmartStax, der sechs verschiedene Insektengifte produziert und gegen zwei Herbizide resistent ist, eine Importzulassung erteilt, ohne dass die EFSA einen einzigen Fütterungsversuch zur Abklärung gesundheitlicher Risiken verlangt hätte. Auch die Kombinationswirkungen gentechnisch veränderter Pflanzen, die in Lebens- und Futtermitteln vermischt werden können, werden bis heute nicht untersucht.

Es ist zu erwarten, dass die Probleme in der Risikoabschätzung eher noch größer werden: Derzeit nehmen die Zulassungsanträge, bei denen es um sogenannte Stacked Events wie den Mais SmartStax geht, deutlich zu. Zudem gibt es Anmeldungen für Gentechnik-Pflanzen mit einem veränderten Nährwert, wie z. B. eine Veränderung der Fettsäuren. Die Abschätzung der gesundheitlichen Auswirkungen des Verzehrs dieser Nahrungsmittel kann wesentlich schwieriger sein als bei Pflanzen, die beispielsweise gegen Herbizide resistent gemacht wurden.

Zur Abklärung gesundheitlicher Risiken gentechnisch veränderter Pflanzen sind 90-Tage-Fütterungsversuche in der Regel nicht ausreichend. Um Langzeiteffekte und Wechselwirkungen zu untersuchen, müssten vielmehr Fütterungsversuche über die gesamte Lebenszeit der Tiere unter Einbeziehung mehrerer Generationen durchgeführt werden.

GRACE und die Vertreter der Industrie lehnen derartige Versuche aus verschiedenen Gründen ab. Sie werfen Kritikern der bestehenden Zulassungsverfahren unter anderem vor, dafür verantwortlich zu sein, dass Tausende von Tieren in den Studien eingesetzt werden. Dieser Vorwurf läuft jedoch ins Leere: Wenn Industrie und Politik sich für die Zulassung und Vermarktung gentechnisch veränderter Pflanzen einsetzen, müssen sie sich auch fragen lassen, ob der tatsächliche Nutzen dieser Pflanzen ausreichend ist, um Tierversuche zu rechtfertigen. Angesichts der ablehnenden Haltung weiter Teile der Bevölkerung kann man diese Frage wohl mit „Nein“ beantworten. Bejaht man diese Frage allerdings, muss man auch bereit sein, ausreichend für die Sicherheit von Mensch, Tier und Umwelt zu sorgen. Hier kann es keine Kompromisse geben.

## 5. Rückstände von Herbiziden

2015/2016 diskutierten die EU-Kommission, die Experten der EU-Mitgliedsländer, das EU-Parlament und die Industrie über die Zulassung von gentechnisch veränderten Sojabohnen der Firmen Bayer und Monsanto, die mit dem Herbizid Glyphosat in Kombination mit Dicamba oder Isoxaflutol gespritzt werden können (MON87708 x MON89788 und FG72). Der Wirkstoff Isoxaflutol wird als wahrscheinlich krebserregend eingestuft. Auch für Glyphosat gibt es entsprechende Warnhinweise (IARC, 2015).

Rückstände dieser Herbizide sind auch in der Ernte vorhanden, die in die EU importiert werden soll. Hier finden sich Rückstände der Herbizidmischungen, die in Argentinien, Brasilien und den USA zugelassen sind. Diese Herbizidmischungen werden dort in zum Teil hohen Konzentrationen auf die Sojabohnen gespritzt, insbesondere wenn es Probleme mit herbizidresistenten Unkräutern gibt.<sup>12</sup> Diese speziellen Mischungen wurden von der EU aber nie auf ihre gesundheitlichen Risiken geprüft. Es ist bekannt, dass die in der Praxis eingesetzten Mischungen zum Teil wesentlich giftiger sind als die eigentlichen Wirkstoffe. Auch die Rückstände einer Kombination der Spritzmittel können wesentlich giftiger sein als die einzelnen Wirkstoffe. Obwohl all das bekannt ist, wird eine Untersuchung dieser Rückstände für die Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen nicht verlangt.

Tatsächlich gibt es hier erhebliche Lücken in der Risikobewertung herbizidresistenter Pflanzen, die in die EU importiert werden: 2015 veröffentlichte die EFSA Bewertungen des Herbizids Glyphosat, in denen der Wirkstoff Glyphosat allein zwar als unbedenklich (EFSA 2015a), kommerzielle Mischungen des Wirkstoffs mit „Roundup“ aber als wesentlich giftiger eingestuft werden (EFSA 2015b). Da laut EFSA entsprechende Daten zur Bewertung der Rückstände der tatsächlich eingesetzten kommerziellen Mischungen fehlen, ist es nach Ansicht der Behörde unmöglich, die Rückstände der Spritzmittel in gentechnisch veränderten Pflanzen zu bewerten.

Ähnlich problematisch verhält es sich bei Isoxaflutol: Laut EFSA (2016) werden in den gentechnisch veränderten Sojabohnen Rückstände des Spritzmittels gebildet, deren gesundheitliche Risiken nicht ausreichend untersucht wurden.

Diese Lücken in der Risikobewertung haben dazu geführt, dass die EU-Kommission aktiv wurde: In einem Schreiben an die EFSA, das 2016 bekannt wurde,<sup>13</sup> werden die Defizite erstmals genannt. Jetzt wird seitens der Kommission gefordert, die Rückstände von Glyphosat-Mischungen in importierten Futtermitteln auf ihre Risiken zu prüfen.

Die Risikobewertung gentechnisch veränderter Pflanzen muss sich im Hinblick auf diese Rückstände in der Tat wesentlich verbessern. Dabei muss auch berücksichtigt werden, dass sich die ständige Belastung mit diesen Rückständen über Umwege auch auf die Gesundheit auswirken kann: Die Rückstände können beispielsweise zu Veränderungen in der Darmflora von Mensch und Tier führen, wodurch die Entstehung von Krankheiten begünstigt wird. Es ist bekannt, dass die Anwendung von Glyphosat zu einer veränderten Zusammensetzung der mikrobiellen Bodenflora führen kann (siehe zum Beispiel EFSA, 2012). Zudem hat Glyphosat auch eine antibiotische Wirkung gegenüber bestimmten Bakterien wie *E. coli* (Forlani et al., 1997; Carlisle & Trevors, 1988). Dass es bei permanenter Zufuhr von Glyphosat auch zu Veränderungen der Darmflora bei Menschen kommen kann, erscheint daher naheliegend.

<sup>12</sup> [www.testbiotech.org/node/926](http://www.testbiotech.org/node/926)

<sup>13</sup> [www.testbiotech.org/node/1636](http://www.testbiotech.org/node/1636)

## 6. Insektengiftige Bt-Toxine

In der EU ist bereits rund ein Dutzend verschiedener Bt-Toxine in gentechnisch veränderten Pflanzen zugelassen. Diese Toxine stammen ursprünglich aus Unterarten des Bodenbakteriums *Bacillus thuringiensis*, in denen etwa 200 verschiedene insektengiftige Substanzen vorkommen. Die Bt-Toxine, die in den Pflanzen produziert werden, sind in ihrer Struktur im Vergleich zu natürlich vorkommenden Bt-Toxinen oft deutlich verändert, um ihre Wirksamkeit zu steigern. Durch Kreuzung verschiedener gentechnisch veränderter Pflanzen werden zudem immer häufiger neue Kombinationen – sogenannte Stacked Events – hergestellt, bei denen mehrere dieser verschiedenen Bt-Toxine in einer Pflanze kombiniert werden und die Konzentration an Insektengift in den Pflanzen gesteigert wird (siehe unten).

Die von gentechnisch veränderten Pflanzen produzierten Bt-Gifte sollen spezifisch wirken – also nur bei bestimmten Insekten – und werden deshalb als generell sicher für Mensch und Säugetiere angesehen. Es gibt allerdings verschiedene Hinweise darauf, dass diese Gifte ein breiteres Wirkungsspektrum aufweisen als ursprünglich angenommen. Risiken für Mensch und Tier können deswegen nicht von vornherein ausgeschlossen werden, sondern müssen vor der Zulassung empirisch untersucht werden. Für die Risikobewertung der Bt-Pflanzen sind insbesondere folgende Punkte problematisch:

- Für die meisten der Bt-Toxine, die in den Nahrungspflanzen verwendet werden, gibt es keine genauen Untersuchungen über die Wirkungsmechanismen, die für jedes der Toxine im Detail unterschiedlich sind. Es fehlen aber nicht nur verlässliche Daten, die Erklärungen der Wirkungsmechanismen widersprechen sich zum Teil sogar (siehe Then, 2010; Hilbeck & Otto, 2016). Damit ist auch die „Zielgenauigkeit“ der Bt-Toxine fraglich, sie könnten für wesentlich mehr Lebewesen giftig sein als bisher angenommen. Zu berücksichtigen ist wie erwähnt, dass die Struktur der Toxine, die in den Pflanzen produziert werden, erheblich verändert wurde. Das geht so weit, dass in den Pflanzen künstliche Toxine produziert werden, die in der Natur so nicht vorkommen. Damit ergeben sich in Bezug auf die Sicherheit dieser Giftstoffe erhebliche Unsicherheiten.
- Es gibt Hinweise darauf, dass die Bt-Toxine auch bei Mensch und Tier wirken können (Thomas & Ellar, 1983; Shimada et al., 2003; Huffman et al. 2004; Ito et al. 2004; Mesnage et al., 2012; Bondzio et al., 2013). Dabei könnten Wechselwirkungen mit anderen Stressoren (wie Herbiziden) ihre Giftigkeit erheblich verstärken (Then, 2010). Derartige Effekte sind bei Schnecken und Wasserflöhen bereits beschrieben worden, die als Modellorganismen verwendet wurden (Kramarz et al., 2007, Bohn et al., 2016). Dennoch werden Wechselwirkungen zwischen Bt-Toxinen und anderen Faktoren in der Zulassungsprüfung außer Acht gelassen.
- Die Giftigkeit der Bt-Toxine kann stark variieren. Die biologische Wirksamkeit kann sich schon durch geringe Abweichungen in der Struktur der Proteine verändern (Pardo-López et al., 2009). Aber auch bei gleicher Struktur kann die Giftigkeit der Bt-Toxine je nach Hersteller um ein Vielfaches erhöht sein (Saeglitz et al., 2008). Eingehende Untersuchungen dazu fehlen bislang.
- Offene Fragen gibt es auch bezüglich des Bt-Gehalts in den verschiedenen Teilen der Pflanzen, der in Abhängigkeit von Umwelteinflüssen stark schwanken kann (Then & Lorch, 2008). Bislang fehlen aber standardisierte Methoden, um den Giftgehalt in den Pflanzen zuverlässig bestimmen zu können (Székács et al., 2011). Wie Untersuchungen von Bt-Mais unter kontrollierten Stressbedingungen zeigen, unterliegt die Bt-Konzentration in den Pflanzen tatsächlich unvorhersehbaren Schwankungen (Tritikova et al, 2015).

7. Veränderte Nahrungsmittelqualität

- Zumindest manche der Bt-Toxine, die in den Gentechnik-Pflanzen produziert werden, wirken auf das Immunsystem (siehe Übersicht bei: Rubio-Infante & Moreno-Fierros, 2015). Besonders bedenklich ist, dass auch einige Gentechnik-Sojapflanzen Bt-Toxine produzieren. Sojabohnen enthalten natürlicherweise eine Vielzahl von Eiweißstoffen, die Allergien auslösen können. Durch die Kombination mit den Bt-Toxinen können allergische Reaktionen verstärkt oder neue Allergien ausgelöst werden (Übersicht bei: Testbiotech 2012). Aber auch beim Mais sind allergene Stoffe bekannt. Die immunverstärkende Wirkung von Bt-Giften kann sich auch auf andere Bestandteile der Nahrung auswirken, die zufällig zusammen mit diesen aufgenommen werden. Anders als ursprünglich angenommen werden die Bt-Insektengifte im Darm nicht schnell abgebaut, sondern können die Passage durch den Darm in relativ großen Mengen überstehen (Chowdhury et al., 2003; Walsh et al. 2011). Damit besteht während der Verdauung ausreichend Zeit für Wechselwirkungen zwischen den verschiedensten Bestandteilen der Nahrungspflanzen, um Allergien und Immunreaktionen hervorzurufen oder zu verstärken.



Abbildung 7 Einige Probleme bei der Abschätzung der Risiken von Bt-Pflanzen

## 7. Veränderte Nahrungsmittelqualität

In der EU sind bereits verschiedene Gentechnik-Sojabohnen mit veränderter Nahrungsmittelqualität zugelassen. Dabei handelt es sich um Pflanzen der Firmen Monsanto und DuPont/Pioneer, die eine veränderte Ölqualität aufweisen.

Die Mechanismen, auf denen diese Veränderungen beruhen, sind unterschiedlich:

- Es wird zusätzliche DNA eingefügt, sodass in der Soja Fettsäuren produziert werden, die dort natürlicherweise nicht vorhanden sind.
- Die Aktivität verschiedener Gene in der Soja wurde gehemmt, sodass die Konzentration bestimmter Ölsäuren deutlich verringert ist. Dabei wird der Mechanismus der RNA-Interferenz (RNAi) genutzt (siehe unten).

Zum Beispiel soll der Einsatz der gentechnisch veränderten Soja dazu führen, dass Nahrungsmittel einen erhöhten Gehalt an Omega-3-Fettsäuren aufweisen. Die gesundheitliche Wirkung einer erhöhten Zufuhr dieser Fettsäuren ist jedoch umstritten, unter anderem besteht der Verdacht, dass diese bestimmte Krebserkrankungen begünstigen können (GeneWatch UK & TestBiotech, 2015). Trotzdem hatte die Europäische Lebensmittelbehörde EFSA keine Untersuchungen über die tatsächlichen gesundheitlichen Auswirkungen der Bohnen verlangt.

In einigen Fällen wurden zwar Fütterungsversuche durchgeführt. Diese Studien sind allerdings zum größten Teil zur Abschätzung des gesundheitlichen Risikos ungeeignet, weil die verfütterte Soja vorher entfettet worden war. Fütterungsversuche, die geeignet wären, das Risiko von Krebserkrankungen zu untersuchen, wurden hingegen nicht durchgeführt.

Ganz generell wendet die EFSA für Gentechnik-Pflanzen, die in ihrer Nahrungsmittelqualität verändert sind, bisher keine speziellen Prüfrichtlinien an, obwohl dies auch laut eigenen Vorgaben (EFSA, 2011) als notwendig angesehen wird.

Tabelle 2: Überblick über Fütterungsversuche mit in ihrer Ölqualität veränderte Gentechnik-Sojabohnen, die von der EFSA im Rahmen der Zulassungsverfahren bewertet wurden

Event	Jahr	Firma	Pflanzenart	Eigenschaft	Fütterungsversuche über 90 Tage	Comment
MON87705 x MON89788	2015	Monsanto	Soja	Resistenz gegenüber Glyphosat / veränderte Ölzusammensetzung	Ja	Sojabohnen wurden entfettet, veränderte Ölzusammensetzung wurde nicht in Fütterungsversuchen untersucht.
MON 87769	2014	Monsanto	Soja	veränderte Ölzusammensetzung	Ja	Sojabohnen wurden entfettet, veränderte Ölzusammensetzung wurde separat untersucht.
MON87705	2012	Monsanto	Soja	veränderte Ölzusammensetzung	Ja	Sojabohnen wurden entfettet, veränderte Ölzusammensetzung wurde nicht in Fütterungsversuchen untersucht
DP305423	2014	DuPont/ Pioneer	Soja	Resistenz gegenüber ALS-Inhibitoren / veränderte Ölzusammensetzung	Ja	Pflanzen wurden nicht mit Herbiziden behandelt.

## 8. Biologische aktive Stoffe wie miRNA

Biologisch aktive Substanzen, die den small RNAs (miRNA, siRNA) zugeordnet werden, haben in den letzten Jahren steigende Beachtung gefunden. Diese Botenstoffe sind bei Pflanzen, Tieren, Menschen und Mikroorganismen an der Genregulation beteiligt. Bekannte Mechanismen basieren auf einer Stilllegung von Genen durch biochemische Markierung der DNA (Methylierung) und Abbau von Botenstoffen (mRNA), die für die Produktion von Proteinen benötigt werden. Diese und andere Mechanismen werden auch als RNAi (RNA Interferenz) zusammengefasst.

Speziell Pflanzen verfügen über viele Möglichkeiten, um über small RNAs auf wechselnde Umweltbedingungen zu reagieren (Borges & Martienssen, 2015). Aber auch von Pilzen, Bakterien und Mikroorganismen, die beispielsweise den Darm bei Mensch und Tier besiedeln (Mikrobiom), wird eine große Vielfalt an small RNAs gebildet (Beatty et al., 2014).

Viele small RNAs sind so stabil, dass sie auch außerhalb von Zellen, z. B. im Blut, überdauern können. Viele Experten gehen davon aus, dass es spezielle Mechanismen gibt, welche die Aufnahme der small RNAs aus der Umwelt (bzw. aus dem Darm) begünstigen. Zum Beispiel können small RNAs in Vesikel verpackt zwischen Zellen ausgetauscht werden. Das kann ein Grund dafür sein, warum die miRNA von Mikroorganismen, die den Darm besiedeln, auch im Blut und in Organen von Tieren und Menschen auftauchen (Wang, et al. 2012; Beatty 2014).

Auch bei der Erstellung gentechnisch veränderter Pflanzen spielen small RNAs eine Rolle: Beispielsweise werden RNAi-Effekte genutzt, um in der Sojabohne die Bildung bestimmter Ölsäuren zu reduzieren und dadurch die Ölqualität zu verändern (siehe oben). Zudem werden Pflanzen gentechnisch so verändert, dass sie miRNA produzieren, die wie Insektengifte wirken sollen: Fressen Insekten an den Nahrungspflanzen, nehmen sie die zusätzlich gebildete miRNA auf, die dann auf eine Weise in ihre Genregulation eingreift, dass sie zugrunde gehen (siehe z.B. Zotti & Smagghe, 2015). Derartige Pflanzen sind in der EU bisher nicht zugelassen.

2012 wurde zum ersten Mal darüber berichtet, dass miRNA, die von Pflanzen produziert wird, über die Nahrungsaufnahme in den Blutkreislauf von Säugetieren (und Menschen) gelangen kann (Zhang et al., 2012). Diese Befunde wurden von mehreren Experten angezweifelt.<sup>14</sup> Aber nach neueren Publikationen muss man davon ausgehen, dass miRNA über den Verdauungstrakt tatsächlich in Blut, Organe und den Urin von Säugetieren gelangt (Yang et al., 2015; Liang et al., 2015; Hirschi et al., 2015). Allerdings ist die jeweils aufgenommene Menge und deren biologische Wirksamkeit von Faktoren abhängig, die noch nicht im Detail erforscht sind.

Die Aufnahme von small RNAs über den Darm, aber auch beispielsweise über die Atemwege, ist biologisch relevant, da viele small RNAs Strukturen aufweisen, die gleichermaßen in die Genregulation von Mensch, Tier, Pflanze und Mikroorganismus eingreifen können.

Es ist bekannt, dass small RNAs, die über den Darm aufgenommen werden, tatsächlich in den Stoffwechsel von Mensch und Tier eingreifen können. So gibt es Studien, die zeigen, dass miRNA über die Muttermilch aufgenommen wird und biologisch wirksam ist (Baier et al., 2014). Von Pflanzen mit miRNA ist u. a. bekannt, dass sie bei Mensch und Tier in die Immunregulation eingreifen kann (Zhou et al., 2015; Cavalieri et al., 2015).

<sup>14</sup> Siehe zum Beispiel ein FIFRA Expertenpanel des US EPA, 2014:  
<https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-06/documents/012814minutes.pdf>

Zudem muss man davon ausgehen, dass die Nahrungspflanzen und deren small RNAs auch mit dem Mikrobiom im Darm interagieren und es dadurch zu einer Veränderung der Darmflora und der Zusammensetzung der small RNAs kommen kann, die in Blutbahn und Organe gelangen.

Ganz allgemein muss man davon ausgehen, dass es durch die gentechnische Veränderung von Pflanzen immer auch zu Veränderungen in der Zusammensetzung der small RNAs kommt. Welche Folgen sich daraus für die Gesundheit von Mensch und Tier ergeben, ist unerforscht. Die Relevanz dieser Veränderungen für die Risikobewertung kann sehr unterschiedlich sein. Bisher fragt die EFSA dazu aber keinerlei Daten ab.

## 9. Kombinierte, akkumulierte Wirkungen und Langzeit-Effekte

Aus Wechselwirkungen und akkumulierten Effekten können sich erhebliche Risiken für Mensch, Tier und Umwelt ergeben. Die Effekte können antagonistisch, additiv oder auch synergistisch sein. Im letzteren Fall ist die Wirkung höher als die Summe der Wirkungen der einzelnen Komponenten. Derartige Kombinationseffekte können sich zufällig ergeben, andere sind vorhersehbar:

1. Kombination verschiedener Eigenschaften in Stacked Events
2. Mischungen gentechnisch veränderter Pflanzen in Futter- oder Lebensmitteln
3. Wechselwirkungen mit anderen Komponenten in der Nahrungskette wie Allergenen oder Schadstoffen.

Während sich die Gesamtheit aller Wechselwirkungen in der Nahrungskette kaum untersuchen lässt, eignen sich Stacked Events, bei denen eine bestimmte Kombination von Eigenschaften vorliegt, sehr viel besser für wissenschaftliche Untersuchungen. Ebenso kann die Verfütterung bestimmter Mischungen von Gentechnik-Pflanzen untersucht werden. In der Praxis der EU-Zulassung wird beides nicht verlangt, obwohl beispielsweise die EU-Richtlinie 2001/18 ausdrücklich eine Untersuchung akkumulierter Wirkungen vorschreibt.

Das Beispiel des Mais SmartStax der Firma Monsanto, der im Rahmen der Zulassungsprüfung nicht in einer einzigen Fütterungsstudie auf gesundheitliche Risiken überprüft wurde, macht das Problem besonders deutlich (siehe auch Testbiotech, 2014):

- Dieser Mais, der gemeinsam von Monsanto und Dow AgroSciences hergestellt und in den USA angebaut wird, produziert sechs verschiedene Bt-Toxine von unterschiedlichen Bakterienstämmen. Darunter ist auch ein synthetisches Toxin (Cry1A.105), das in der Natur so nicht vorkommt. Das künstlich synthetisierte Gift wird in den Pflanzen mit fünf weiteren Giften aus *Bacillus thuringiensis* kombiniert. Auch diese Mischung von modifizierten und synthetisierten Bt-Toxinen kommt in der Natur nicht vor. Bei Fütterungsversuchen mit den genmanipulierten Ausgangspflanzen, die für diesen Mais verwendet wurden, traten verschiedene Hinweise auf gesundheitliche Risiken zutage. Dennoch hat die EFSA keine Fütterungsstudien mit dem Mais SmartStax verlangt, um die Risiken für die Nahrungskette untersuchen zu lassen, die sich aus der Kombination der Bt-Toxine ergeben können. Außer Acht gelassen wurde auch die Frage, welche Auswirkungen die hier im Vergleich sehr hohe Konzentration an Bt-Toxinen auf das Immunsystem hat.

10. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

- Zusätzlich zu den Insektengiften wurde der SmartStax-Mais mit einer Toleranz gegenüber den Unkrautvernichtungsmitteln Glyphosat (Markenamen Roundup u. a.) und Glufosinat (Markenname Liberty u. a.) kombiniert. Dadurch entsteht in den Pflanzen eine Mischung der Insektengifte mit den möglicherweise gesundheitsgefährdenden Rückständen der Spritzmittel. Auch diese Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.

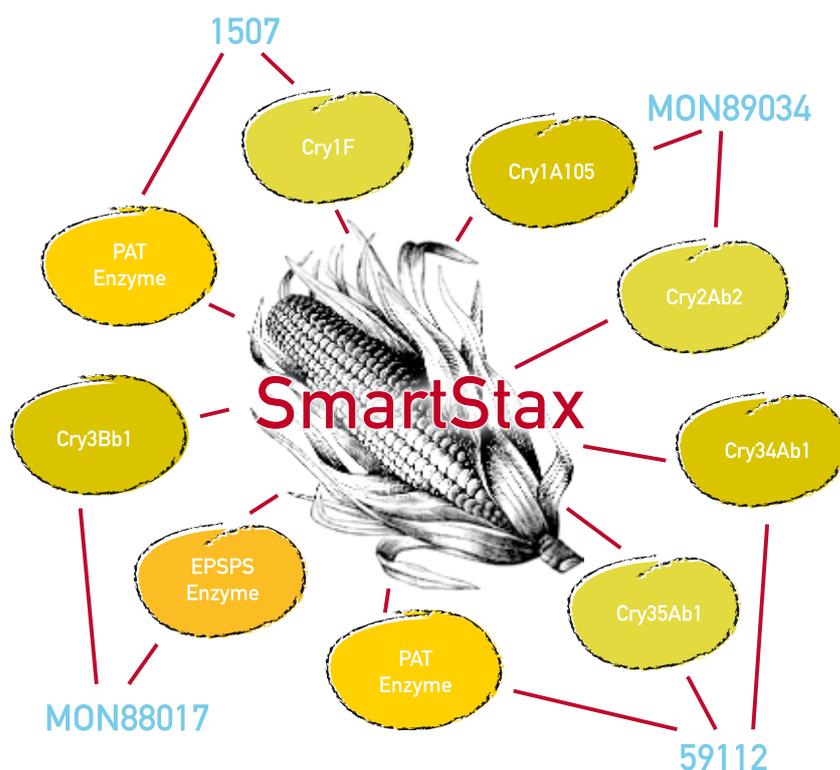


Abbildung 8: Das Produkt SmartStax der Firmen Monsanto und Dow AgroSciences: Der Mais ist eine Kombination aus vier gentechnisch veränderten Events (MON88017, MON89034, DP59122, DP1507). Er produziert sechs Bt-Insektengifte (Cry-Toxine aus verschiedenen *Bacillus thuringiensis*-Stämmen, eines davon, Cry1A.105, ist synthetisch hergestellt) und ist tolerant gegen zwei Herbizide (Glufosinat durch das PAT-Enzym und Glyphosat durch das EPSPS-Enzym)

Im Allgemeinen werden die Langzeitfolgen des Verzehrs von gentechnisch veränderten Pflanzen und die Wechselwirkungen von Mischungen gentechnisch veränderter Pflanzen von der EFSA nicht geprüft:

- Es werden grundsätzlich keine Fütterungsversuche über die gesamte Lebenszeit der Tiere und keine Einbeziehung nachfolgender Generationen verlangt.
- Untersuchungen zu Wechselwirkungen oder akkumulierten Wirkungen mit anderen gentechnisch veränderten Pflanzen, die ebenfalls in Lebens- und Futtermitteln verwendet werden dürfen, fehlen vollständig

## 10. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

Es ist im Rahmen des GRACE-Projekts nicht gelungen, ausreichend verlässliche Untersuchungsmethoden zu entwickeln, die beim derzeitigen Stand des Wissens Fütterungsversuche ersetzen können. Zudem hat das Projekt MARLON keine geeigneten Methoden eines Monitorings gesundheitlicher Auswirkungen des Verzehrs gentechnisch veränderter Pflanzen identifiziert. Vor diesem Hintergrund und angesichts erheblicher Mängel der derzeitigen Risikoprüfung der EFSA müssen die Anforderungen an die Risikoabschätzung vor einer Marktzulassung gentechnisch veränderter Pflanzen deutlich erhöht werden. Wir empfehlen die folgenden Maßnahmen:

### Erste Stufe der Risikoprüfung

- › Die Anforderungen an die erste Stufe der Risikoabschätzung (Vergleich mit Ausgangspflanzen) sollten um weitere Untersuchungsmethoden, Stoffgruppen (wie small RNAs) und Pflanzencharakteristika erweitert werden.
- › Die funktionelle Stabilität der neu eingeführten DNA und deren mögliche Wechselwirkungen mit der Umwelt müssen in den Vordergrund gerückt werden. Die Pflanzen sollten einer großen Bandbreite von definierten Stressfaktoren ausgesetzt und Metabolomics-Verfahren eingesetzt werden.
- › Vorgelegt und berücksichtigt werden müssen Daten von allen Teilen der Pflanzen sowie aus unterschiedlichen Phasen der Vegetation.
- › Stacked-Events sind mindestens so gründlich zu prüfen wie die einzelnen Ausgangspflanzen. Beim vergleichenden Anbau müssen auch die gentechnisch veränderten Ausgangspflanzen einbezogen werden.
- › Getestet werden müssen auch gentechnisch veränderte Sorten, die tatsächlich für den kommerziellen Anbau verwendet werden. Entsprechende Daten sollten auch Bestandteil des Monitorings werden.
- › Für die Entscheidung über eine Marktzulassung dürfen im Zweifel nur die Daten verwendet werden, die von geeigneten Vergleichspflanzen (isogene Linien und Ausgangspflanzen) stammen.
- › Für alle neu in den Pflanzen gebildeten Stoffe wie Enzyme oder Bt-Toxine müssen verlässliche Prüfverfahren vorgelegt werden, die es auch Dritten erlauben, deren Gehalt in den Pflanzen exakt zu bestimmen. Die wechselnden Konzentrationen der neu gebildeten Stoffe müssen unter definierten Stressbedingungen untersucht werden.
- › Werden durch die gentechnische Veränderung keine neuen Stoffe gebildet, jedoch das Verhältnis bestehender Stoffe beispielsweise durch RNAi -Effekte verändert, muss auch die geänderte Konzentration der Stoffe unter definierten Stressbedingungen untersucht werden.

### Zweite Stufe der Risikoprüfung

- › Unabhängig vom Ergebnis der ersten Stufe der vergleichenden Risikoprüfung müssen weitere Untersuchungen zur Überprüfung der gesundheitlichen Auswirkungen des Verzehrs der ganzen Pflanzen beziehungsweise deren relevanter Teile vorgeschrieben werden. Dabei sollten auch Wirkungen auf das Immunsystem und die Fortpflanzung berücksichtigt werden.

## 10. Schlussfolgerungen und Empfehlungen

- › Fragestellungen, welche die Langzeitwirkung des Verzehrs gentechnisch veränderter Pflanzen betreffen, müssen in den Vordergrund gerückt werden. Um Langzeiteffekte zu untersuchen, müssen Fütterungsversuche über die Lebenszeit von Tieren unter Einbeziehung mehrerer Generationen durchgeführt werden.
- › Bei Fütterungsversuchen sollten auch Metabolomics-Daten der Tiere erhoben werden.
- › Untersucht werden müssen auch Auswirkungen auf die Darmflora von Mensch und Tier.
- › Akkumulierte Effekte, die beispielsweise bei einer Mischung gentechnisch veränderter Pflanzen auftreten können, müssen eingehend untersucht werden.
- › Die Rückstände der komplementären Spritzmittel müssen im Detail untersucht und bewertet werden. Dies betrifft nicht nur die Wirkstoffe, sondern auch die kommerziellen Mischungen, die in den jeweiligen Ländern eingesetzt werden, sowie Kombinationswirkungen, falls die Pflanzen gegenüber mehreren Spritzmitteln resistent gemacht wurden.
- › Die Giftwirkung der in den Pflanzen produzierten Bt-Toxine muss jeweils im Detail untersucht werden. Dabei müssen insbesondere Wechselwirkungen mit anderen Stoffen (bzw. Stressoren) und die Wirkung auf das Immunsystem berücksichtigt werden. Schlussfolgerungen, die auf der Wirkungsweise natürlicher Bt-Toxine beruhen, sind in keinem Falle ausreichend.
- › Insbesondere bei Stacked Events muss eine umfassende Prüfung von Kombinationseffekten erfolgen.

### Weitere Anforderungen

- › Unabhängige Kontrollen bei der Erhebung der Daten sind auf jeder Stufe der Risikoprüfung unverzichtbar.
- › Cut-Off-Kriterien wie ein Verbot der Zulassung gentechnisch veränderter Organismen, die sich in natürlichen Populationen ausbreiten können, müssen verankert werden.
- › Werden geeignete neue Untersuchungsmethoden verfügbar oder tauchen neue relevante Fragestellungen auf, müssen diese möglichst zeitnah berücksichtigt werden. Auch bereits erteilte Zulassungen müssen ggf. zeitnah überprüft werden.
- › Für Gentechnik-Pflanzen, die in ihrer Nahrungsmittelqualität verändert wurden, müssen spezielle Prüfrichtlinien entwickelt werden, die insbesondere auf die Langzeitwirkungen des Verzehrs derartiger Pflanzen ausgerichtet sind.

Bei der Entscheidung über eine Zulassung muss dem Vorsorgeprinzip, den Grenzen des wissenschaftlichen Kenntnisstands und den bestehenden Unsicherheiten wesentlich mehr Gewicht eingeräumt werden.

## Quellen

- Batista, R., Saibo, N., Lourenco, T., Oliveira, M.** (2008) Microarray analyses reveal that plant mutagenesis may induce more transcriptomic changes than transgene insertion. *PNAS* 105 (9): 3640-3645.
- Bauer-Panskus, A., Breckling, B., Hamberger, S., Then, C.** (2013) Cultivation-independent establishment of genetically engineered plants in natural populations: current evidence and implications for EU regulation. *Environmental Sciences Europe* 2013, 25: 34. <http://www.enveurope.com/content/25/1/34>
- Bauer-Panskus, A. & Then, C.** (2015) The impact of industry on publicly-funded risk research projects on genetically engineered plants, [www.testbiotech.org/node/1129](http://www.testbiotech.org/node/1129)
- Baier, S.R., Nguyen, C., Xie, F., Wood, J.R., Zempleni, J.** (2014) MicroRNAs Are Absorbed in Biologically Meaningful Amounts from Nutritionally Relevant Doses of Cow Milk and Affect Gene Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells, HEK-293 Kidney Cell Cultures, and Mouse Livers. *The Journal of nutrition*, 144(10): 1495-1500.
- Beatty, M., Guduric-Fuchs, J., Brown, E., Bridgett, S., Chakravarthy, U., Hogg, R.E., et al.** (2014) Small RNAs from plants, bacteria and fungi within the order hypochoerales are ubiquitous in human. *Plasma*, 15: 1-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230795/>
- Boesch, S., Kastenhofer, K., Marschall, L., Rust, I., Soentgen, J., Wehling, P.** (2006) Scientific Cultures of Non-Knowledge in the Controversy over Genetically Modified Organisms (GMO) The Cases of Molecular Biology and Ecology, *GAIA* 15/4: 294 – 301.
- Bøhn, T., Rover, C.M., Semenchuk, P.R.** (2016) *Daphnia magna* negatively affected by chronic exposure to purified Cry-toxins, *Food and Chemical Toxicology*, 91: 130-140.
- Bondzio, A., Lodemann, U., Weise, C., Einspanier, R.** (2013) Cry1Ab treatment has no effects on viability of cultured porcine intestinal cells, but triggers hsp70 expression. *Plos One*, 8(7): e67079.
- Carlisle, S.M. & Trevors, J.T.** (1988) Glyphosate in the environment. *Water, Air, and Soil Pollution*, 39(3-4): 409-420.
- Cavaliere, D., Rizzetto, L., Tocci, N., Rivero, D., Asquini, E., Si-Ammour, A., Bonechi, E., Ballerini, C., Viola, R.** (2016) Plant microRNAs as novel immunomodulatory agents. *Scientific Reports*, 6: 25761. [www.nature.com/scientificreports/](http://www.nature.com/scientificreports/)
- Chen, X., Zen, K., Zhang, C.Y.** (2013) Reply to Lack of detectable oral bioavailability of plant microRNAs after feeding in mice. *Nature Biotechnology*, 31(11): 967-969. [www.nature.com/nbt/journal/v31/n11/full/nbt.2741.html](http://www.nature.com/nbt/journal/v31/n11/full/nbt.2741.html)
- Chowdhury, E. H., Kuribara, H., Hino, A., Sultana, P., Mikami, O., Shimada, N., Guruge, K. S., Saito, M., Nakajima, Y.** (2003) 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.
- EFSA** (2007), Guidance Document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the risk assessment of genetically modified plants containing stacked transformation events. *The EFSA Journal* 512, 1-5.
- EFSA** (2010) Guidance on the environmental risk assessment of GM plants. *EFSA Journal* 2010; 8(11): 1879.
- EFSA** (2011) Guidance for risk assessment of food and feed from GM plants. *EFSA Journal* 2011; 9(5): 2150.
- EFSA** (2012) Scientific Opinion on an application (EFSA-GMO-NL-2005-24) for the placing on the market of the herbicide tolerant genetically modified soybean 40-3-2 for cultivation under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. *EFSA Journal* 2012; 10(6): 2753.
- EFSA** (2015a) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA Journal* 2015; 13 (11): 4302.

## Quellen

- EFSA (2015 b) Statement of EFSA on the request for the evaluation of the toxicological assessment of the co-formulant POE-tallowamine. EFSA Journal 2015; 13(11): 4303.
- EFSA (2016) Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isoxaflutole. EFSA Journal 2016; 14(2): 4416.
- Forlani, G., Kafarski P., Lejczak, B., Wieczorek, P. (1997) Mode of Action of Herbicidal Derivatives of Aminomethylenebisphosphonic Acid. Part II. Reversal of Herbicidal Action by Aromatic Amino Acids J Plant Growth Regul 16: 147–152.
- Gaines, T.A., Zhang, W., Wang, D., Bukun, B., Chisholm, S.T., Shaner, D.L., Nissen, S.J., Patzoldt, W.L., Tranel, P.J., Culpepper, A.S., Grey, T.L., Webster, T.M., Vencill, W.K., Sammons, R.D., Jiang, J., Preston, C., Leach, J.E., Westra. P. (2009) Gene amplification confers glyphosate resistance in *Amaranthus palmeri*. PNAS, 107: 1029–1034.
- GeneWatch UK & TestBiotech (2015) Request for a review of the authorisations for GM crops with altered oil content, [www.testbiotech.org/node/1284](http://www.testbiotech.org/node/1284)
- Gertz, J.M., Vencill, W.K., Hill, N.S. (1999) Tolerance of Transgenic Soybean (*Glycine max*) to Heat Stress. British Crop Protection Conference – Weeds, 15-19 Nov 1999, Brighton: 835-840.
- Hilbeck, A. & Otto, M. (2015) Specificity and Combinatorial Effects of *Bacillus thuringiensis* Cry Toxins in the Context of GMO Environmental Risk Assessment. Frontiers in Environmental Science, 3, 71.
- Hirschi, K. D., Pruss, G. J. & Vance, V. (2015) Dietary delivery: a new avenue for microRNA therapeutics?. Trends Biotechnol. 33: 431–432.
- Huffmann, D.L., Abrami, L., Sasik, R., Corbeil, J., van der Goot, G., Aroian, R.V. (2004) Mitogenactivated protein kinase pathways defend against bacterial pore-forming toxins: PNAS, 101: 10995-11000.
- IARC (2015) Glyphosate Monograph, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112-02.pdf>
- Ito, A., Sasaguri, Y., Kitada, S., Kusaka, Y., Kuwano, K., Masutomi, K., Mizuki, E., Akao, T., Ohba, M. (2004) *Bacillus thuringiensis* crystal protein with selective cytotoxic action on human cells. J Biol. Chem, 279: 21282-21286.
- Jiao, Z., Si X.X., Li, G.K., Zhang, Z.M., Xu X.P. (2010) Unintended Compositional Changes in Transgenic Rice Seeds (*Oryza sativa* L.) Studied by Spectral and Chromatographic Analysis Coupled with Chemometrics Methods. J. Agric. Food Chem., 58: 1746–1754.
- Kramarz, P.E., Vauflery, A., Zygmunt, P.M.S, Verdun, C. (2007) Increased response to cadmium and *Bacillus thuringiensis* maize toxicity in the snail *Helix aspersa* infected by the nematode *Phasmarhabditis hermaphrodita*. Environ. Toxicol. Chem., 26(1):73–79.
- Kok, E.J., Kuiper, H.A. (2003) Comparative safety assessment for biotech crops, Trends in Biotechnology, 21: 439–444.
- Liang, H., Zhang, S., Fu, Z., Wang, Y., Wang, N., Liu, Y., ... & Chen, X. (2015) Effective detection and quantification of dietetically absorbed plant microRNAs in human plasma. The Journal of nutritional biochemistry, 26(5): 505–512. [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286315000169](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286315000169)
- Matthews, D., Jones, H., Gans, P., Coates, St. & Smith, LMJ (2005) Toxic secondary metabolite production in genetically modified potatoes in response to stress. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53(20): 7766–7776.

- Meyer, P., Linn, F., Heidann, I., Meyer, H., Niedenhof, I., Saedler, H.** (1992) Endogenous and environmental factors influence 35S promoter methylation of a maize A1 gene construct in transgenic petunia and its colour phenotype. *Mol. Gen. Genet.*, 231: 345-352.
- Mesnage, R., Clair, E., Gress, S., Then, C., Székács, A., Séralini, G.-E.** (2012a) Cytotoxicity on human cells of Cry1Ab and Cry1Ac Bt insecticidal toxins alone or with a glyphosate-based herbicide, *Journal of Applied Toxicology*, 33(7): 695-699. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.2712/abstract>
- Pardo-López, L., Muñoz-Garay, C., Porta, H., Rodríguez-Almazán, C., Soberón, M., Bravo, A.** (2009) Strategies to improve the insecticidal activity of Cry toxins from *Bacillus thuringiensis*. *Peptides*, 30(3): 589-595.
- Pigott, C.R. & Ellar, D.J.** (2007) Role of Receptors in *Bacillus thuringiensis* Crystal Toxin Activity. *Microbiol Mol Biol Rev*, 71 (2): 255-281.
- Rubio-Infante, N. & Moreno-Fierros, L.** (2015) An overview of the safety and biological effects of *Bacillus thuringiensis* Cry toxins in mammals, *J. Appl. Toxicol.*, 36(5): 630-648.
- Saeglit, C., Bartsch, D., Eber, A., Gathmann, K., Priesnitz, K.U., Schuphan, I.** (2006) Monitoring the Cry1Ab Susceptibility of European Corn Borer in Germany, *J. Econ. Entomol.*, 99(5): 1768-1773.
- Sammons, R.D., & Gaines, T.A.** (2014) Glyphosate resistance: State of knowledge. *Pest Management Science*, 70, (9): 1367-1377.
- Shimada, N., Kim, Y.S., Miyamoto, K., Yoshioka, M., Murata, H.** (2003) Effects of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin on mammalian cells. *J Vet Med Sci*, 65: 187-191.
- Székács, A., Weiss G., Quist, D., Takács, E., Darvas, B., Meier, M., Swain, T., Hilbeck, A.** (2011) Inter-laboratory comparison of Cry1Ab toxin quantification in MON 810 maize by enzyme-immunoassay. *Food and Agricultural Immunology*, 23(2): 99-121.
- Testbiotech** (2012) Technical background for a complaint under Article 10 of Regulation (EC) No. 1367/2006 against the decision of the EU Commission to give market authorisation to stacked soy MON87701 x MON89788, [www.testbiotech.de/node/691](http://www.testbiotech.de/node/691)
- Testbiotech** (2014) Technical background for a complaint under Article 10 of Regulation (EC) No. 1367/2006 against the decision of the EU Commission to give market authorisation to stacked maize MON89034 x 1507 x MON88017 x 59122 (SmartStax), [www.testbiotech.org/sites/default/files/Testbiotech\\_Complaint\\_SmartStax\\_a.pdf](http://www.testbiotech.org/sites/default/files/Testbiotech_Complaint_SmartStax_a.pdf)
- Then, C.** (2010) Risk assessment of toxins derived from *Bacillus thuringiensis* - synergism, efficacy, and selectivity. *Environ Sci Pollut Res Int*, 17(3): 791-797.
- Then, C. & Bauer-Panskus A** (2010) European Food Safety Authority: A playing field for the biotech industry, [www.testbiotech.de/en/node/431](http://www.testbiotech.de/en/node/431)
- Then, C. & Lorch, A.** (2008) A simple question in a complex environment: How much Bt toxin do genetically engineered MON810 maize plants actually produce? In: Breckling, B., Reuter, H. & Verhoeven, R. (eds), 2008, Implications of GM-Crop Cultivation at Large Spatial Scales, *Theorie in der Ökologie 14*. Frankfurt, Peter Lang, <http://www.mapserver.uni-vechta.de/generisk/gmls2008/index.php?proceedings=ja&call=ja>
- Thomas, W.E. & Ellar, D.J.** (1983) *Bacillus thuringiensis* var israelensis crystal delta-endotoxin: effects on insect and mammalian cells in vitro and in vivo. *Journal of Cell Science*, 60(1): 181-197.

## Quellen

- Trtikova, M., Wikmark, O.G., Zemp, N., Widmer, A., Hilbeck, A.** (2015) Transgene expression and Bt protein content in transgenic Bt maize (MON810) under optimal and stressful environmental conditions, PLoS ONE 10(4): e0123011. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123011>
- Walsh, M.C., Buzoianu, S.G., Gardiner G.E., Rea M.C., Gelencser, E., Janosi, A., Epstein, M.M., Ross, R.P., Lawlor, P.G.** (2011) Fate of transgenic DNA from orally administered Bt MON810 maize and effects on immune response and growth in pigs. PLoS One 6(11): e27177.
- Wang K., Li H., Yuan Y., Etheridge A., Zhou Y., Huang D., et al. .** (2012) The complex exogenous RNA spectra in human plasma: an interface with human gut biota? PloS one, 7(12): e51009.
- Yang, J., Farmer, L. M., Agyekum, A.A.A. Hirschi, K.D.** (2015) Detection of dietary plant-based small RNAs in animals. Cell Res. 25, 517–520.
- Zhang, L., Hou, D., Chen, X., Li, D., Zhu, L., Zhang, Y., Li, J., Bian, Z., Liang, X., Cai, X., Yin, Y., Wang, C., Zhang, T., Zhu, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Qu., Ba, Y., Liu, J., Wang, Q., Chen, J., Wang, J., Wang, M., Zhang, Q., Zhang, J., Zen, K., Zhang, C.Y.** (2012) Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: evidence of cross-kingdom regulation by microRNA. Cell Research, 22(1): 107-126.
- Zeller, S.L., Kalininal, O., Brunner, S., Keller, B., Schmid, B.** (2010) Transgene x Environment Interactions in Genetically Modified Wheat. PLoS One, 5(7): e11405. <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0011405>
- Zhou, Z., Li, X., Liu, J., Dong, L., Chen, Q., Liu, J., ... & Zhang, L.** (2015) Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses. Cell research, 25: 39–49.
- Zotti, M.J. & Smagghe, G.** (2015) RNAi Technology for Insect Management and Protection of Beneficial Insects from Diseases: Lessons, Challenges and Risk Assessments. Neotropical Entomology, 44(3): 197-213.

