

3. Sitzung der BfR-Kommission für genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel

Protokoll des BfR vom 10. Dezember 2009

Die BfR-Kommission für genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel wurde 2008 neu gegründet. Aufgabe der aus 13 externen unabhängigen Sachverständigen bestehenden Kommission ist die Beratung des BfR in Fragen der Lebens- und Futtermittelsicherheit gentechnisch veränderter Organismen und daraus hergestellter Produkte. Dazu gehört die Mitwirkung im Fall von Anträgen auf Zulassung als auch bei der Erarbeitung wissenschaftlicher Stellungnahmen auf Anfrage Dritter, z. B. nationaler Ministerien oder von Schwesterbehörden der EU-Mitgliedstaaten. Zudem unterstützt die Kommission mit ihrem Expertenwissen die Weiterentwicklung von Leitlinien zur Sicherheitsbewertung und die Harmonisierung von Prüfkriterien durch nationale und internationale Gremien.

1 Begrüßung

Der Leiter der Abteilung Lebensmittelsicherheit des BfR, Alfonso Lampen, begrüßte die Anwesenden und unter ihnen insbesondere die als Referenten geladenen Gäste. Der Vorsitzende der Kommission, Gerhard Eisenbrand, eröffnete die Sitzung.

2.2 A role for „omics“ approaches in the risk assessment of GMO?

Howard Davies, *Director of Science Co-ordination am Scottish Crop Research Institute* und Mitglied im *GMO Panel der European Food Safety Authority (EFSA)*, gab zunächst einen Überblick über das von der EFSA angewendete Konzept der Sicherheitsbewertung und stellte im Anschluss die unter dem Begriff *omics* zusammengefassten Methoden vor.

Die Sicherheitsbewertung einer gentechnisch veränderten Pflanze beruht auf dem Vergleich mit der genetisch nahe verwandten Ausgangspflanze. Neben der Charakterisierung der genetischen Modifikation sind Untersuchungen hinsichtlich möglicher unbeabsichtigter Veränderungen notwendig. Dazu dienen vergleichende Analysen der agronomischen Eigenschaften und der für die jeweilige Pflanze relevanten Nährstoffe sowie endogener toxischer, allergener und anti-nutritiver Substanzen (*targeted approach*).

Die in der Entwicklung und Erprobung befindlichen *omics*-Technologien erlauben über die Analyse bekannter Inhaltsstoffe hinaus die simultane Analyse tausender zellulärer Transkriptions-, Translations- und Stoffwechselprodukte (Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics). Damit besteht die Möglichkeit, die Basis für die Identifizierung unbeabsichtigter und nicht vorhersagbarer Effekte wesentlich zu erweitern (*non-targeted approach*).

Die von Howard Davies vorgestellten Studien zeigen, dass die mit *omics*-Technologien generierten Daten Aufschluss über die natürliche Variationsbreite der Inhaltsstoffe verschiedener Pflanzensorten geben. Sie zeigen auch, dass die Unterschiede zwischen konventionellen Sorten größer sein können als die zwischen gentechnisch veränderten Pflanzen und nahe verwandten konventionellen Sorten.

2.3 Potential contributions of metabolite profiling to the safety of crops

Karl-Heinz Engel, Inhaber des Lehrstuhls für Allgemeine Lebensmitteltechnologie an der Technischen Universität München mit Sitz im Wissenschaftszentrum Weihenstephan, erläuterte die Ergebnisse mehrerer mit Hilfe der Gaschromatographie-Massenspektroskopie

(GC/MS) durchgeführter Studien zum *metabolite profiling* verschiedener Nutzpflanzen mit unterschiedlichen Fragestellungen.

Vergleichende Analysen des Metabolitenmusters von Maiskörnern genetisch unterschiedlicher Sorten, die über mehrere Wachstumsperioden an verschiedenen Standorten angebaut worden waren, zeigten dass die Anbauperioden den größten Einfluss auf die Variation des Metaboliten-Pools hatten.

Der Vergleich der Metaboliten-Profile von Reis- und Sojmutanten mit niedrigem Phytinsäuregehalt (*lpa*) mit den korrespondierenden Wildtyppflanzen ergab eine hohe Anzahl statistisch signifikanter Unterschiede zwischen mutierten und Wildtyp-Pflanzen aus demselben Feldversuch. Konsistente Abweichungen wurden ausschließlich bei Metaboliten des Phytinsäure-Biosynthesewegs gefunden.

Es bestand Einvernehmen darüber, dass die derzeit zur Sicherheitsbewertung gentechnisch veränderter Pflanzen angewendeten Untersuchungsverfahren robust und effizient sind. Die neuen *omics*-Technologien können dazu beitragen, zufällige von konsistenten Veränderungen zu unterscheiden und aufzuklären, welche Parameter die natürliche Variation beeinflussen. Des Weiteren kann das Wissen über Stoffwechselwege vertieft werden. Zudem kann mit Hilfe der *omics*-Technologien die Datenbasis für vergleichende Analysen erweitert werden. Angesichts aktueller Trends bei der Entwicklung gentechnisch veränderter Pflanzen sieht die Kommission einen steigenden Bedarf für den ergänzenden Einsatz von *omics*-Technologien im Rahmen der Sicherheitsbewertung insbesondere von gentechnisch veränderten Pflanzen mit sogenannten *output-traits*, z. B. Pflanzen mit gezielt veränderter Inhaltsstoffzusammensetzung. Die Nutzung von *omics*-Technologien ist jedoch grundsätzlich erst nach erfolgreicher Validierung sinnvoll. Die Kommission befürwortet die Erarbeitung und Harmonisierung von Validierungskriterien für Methoden auf der Basis von *omics*-Technologien auf internationaler Ebene.

3 Novel plant breeding technologies and their impact on safety assessment

Henk Schouten ist Pflanzenzüchter und Mitarbeiter der *Research Group Biodiversity and Genetic Variation* an der Wageningen-Universität in den Niederlanden sowie Mitglied der niederländischen *Commission on Genetic Modification* (COGEM), welche die Regierung bei der Bewertung potentieller Risiken gentechnischer Veränderungen für die menschliche Gesundheit und die Umwelt berät.

Bei dem von Henk Schouten als *cisgenesis* bezeichneten Verfahren werden Pflanzen durch Agrobakterien-vermittelte Transformation mit neuen Genen ausgestattet, die ausschließlich aus dem Genpool derselben Art, d. h. von miteinander kreuzbaren Spezies, stammen. Den Unterschied zu anderen Kategorien gentechnisch veränderter Pflanzen sieht Henk Schouten darin, dass die von diesen exprimierten Transgene in der Regel aus nicht verwandten Organismen stammen.

Im Unterschied zu konventionell gezüchteten Pflanzen, zu denen auch mittels Mutagenese hergestellte Pflanzen gehören, ermöglicht das *cisgenesis*-Verfahren gezielte genetische Veränderungen. Dadurch können die bei konventionellen Züchtungsverfahren zum Ausschluss unerwünschter Eigenschaften notwendigen zeitaufwändigen Rückkreuzungen vermieden werden. Im Ergebnis können mit beiden Methoden, aber mit unterschiedlichem Aufwand, Pflanzen mit derselben neuen Eigenschaft, basierend auf Genen aus demselben Genpool, hergestellt werden.

Interesse an der Entwicklung von *cisgene* Pflanzen zur Herstellung von Produkten mit erhöhter Lebensmittelqualität, wie Früchte mit gesundheitsfördernden Eigenschaften, Obst- und Gemüsepflanzen mit Resistenz gegen biotische Streßfaktoren (z.B. *Phytophthora*-resistente Kartoffeln), besteht nach Henk Schouten bei kleinen und mittleren Züchtungsbetrieben sowie an Universitäts- und öffentlichen Forschungsinstituten. Während die Entwicklung solcher Produkte wegen ihres zu geringen Marktanteils keine Priorität bei solchen Firmen hat, die in die Entwicklung gentechnisch veränderter Pflanzen investieren, die in großem Maßstab als Schüttgüter (Mais, Soja, Raps etc.) gehandelt werden, überfordere der mit der Zulassungspflicht für GVO verbundene zeit- und kostenintensive Aufwand insbesondere für die notwendige Sicherheitsprüfung kleine und mittlere Betriebe (KMU) und Institute.

Henk Schouten vertritt die Auffassung, dass *cisgene* Pflanzen ebenso unbedenklich für die Umwelt und den Verzehr von Mensch und Tier sind wie konventionell gezüchtete Pflanzen, weil beide ausschließlich Gene aus dem Genpool einer Art enthalten. Er plädiert deshalb dafür, *cisgenesis* zu den im Annex 1B der Richtlinie aufgelisteten Verfahren der genetischen Veränderung, die von der Richtlinie auszuschließen sind, hinzuzufügen und die Anforderungen an das Inverkehrbringen an den für traditionell gezüchtete Pflanzen geltenden Bedingungen zu orientieren.

Eine uneingeschränkte Gleichsetzung von konventioneller und *cisgenesis*-Züchtung wurde von den Kommissionsmitgliedern insofern als kritisch gesehen, als ohne entsprechende Sicherheitsprüfungen nicht ausgeschlossen werden kann, dass aus verwandten Wildpflanzen ohne Lebensmitteltradition stammende Genprodukte toxisches oder allergenes Potential haben. Es wurde aber auch festgestellt, dass es einen fließenden Übergang zwischen den verschiedenen Züchtungsmethoden einschließlich gentechnischer Verfahren gibt und dass unbeabsichtigte Veränderungen mit der Folge schädlicher Inhaltsstoffe bei allen Verfahren auftreten können. Die Kommissionsmitglieder äußerten sich auch kritisch zu einer Überbetonung der Sicherheit cisgenetischer Ansätze im Vergleich zu transgenetischen Ansätzen, die indirekt zu einer wissenschaftlich nicht gerechtfertigten Diskriminierung transgener Ansätze führen kann.

4 Methods for marker gene excision

Joachim Schiemann, Leiter des Instituts für Sicherheit in der Gentechnik bei Pflanzen am Julius-Kühn-Institut in Quedlinburg, berichtete über die in seinem Labor durchgeführten Arbeiten zur Markergen-Eliminierung aus dem Genom gentechnisch veränderter Pflanzen. Markergene werden zur einfacheren Erkennung erfolgreich transformierter Pflanzenzellen verwendet. Für die transgenen Pflanzen und die aus ihnen gewonnenen Produkte haben sie keine Relevanz. Die häufig als Selektionsmarker eingesetzten Antibiotikaresistenzgene, z. B. *nptII*, stellen aufgrund ihrer ubiquitären Verbreitung und der geringen Wahrscheinlichkeit eines horizontalen Gentransfers von Pflanzen auf Bakterien zwar kein Risiko für Mensch und Tier oder die Umwelt dar. Dennoch sind sie Gegenstand der Risikobewertung im Rahmen der Zulassungsverfahren. Die Eliminierung dieser Markergene könnte somit die für die Sicherheitsbewertung notwendigen Untersuchungen reduzieren.

Das bekannteste unter den zur gezielten Markereliminierung genutzten Rekombinationssystemen ist das *cre/lox*-System. Es basiert auf der Integration von je einer *lox*-Erkennungssequenz beiderseits des Markergens. Die Cre-Rekombinase erkennt und bindet an die *lox*-Sequenzen und entfernt das Markergen, wobei eine der *lox*-Sequenzen im Genom verbleibt. Durch Verbindung mit entsprechenden Promotoren erfolgt die Expression der Cre-Rekombinase entweder konstitutiv oder kann mittels gewebespezifischer oder chemisch regulierbarer Promotoren gesteuert werden. Eine weitere Möglichkeit ist die transiente Expres-

sion in den Pflanzenzellen mit Hilfe geeigneter Vektoren wie dem Potato Virus X (PVX). Am Beispiel von Kartoffeln und Raps konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe des *cre/lox*-Systems Marker-freie gentechnisch veränderte Pflanzen mit wesentlich höherer Effizienz gewonnen werden können als durch Transformationen ohne Selektionsmarker. Eine mit dem *cre/lox*-System generierte Sojabohnensorte wurde bereits in den USA geprüft und als verkehrsfähig bewertet.

Die vorgestellten Methoden zur Sequenz-spezifischen Eliminierung von DNA-Sequenzen aus transgenen Pflanzen wurden als interessanter Ansatz bewertet. Hinsichtlich des Auftretens von unspezifischen Rekombinationsereignissen aufgrund von Pseudo-*lox*-Sequenzen im Pflanzengenom besteht jedoch noch Klärungsbedarf.