

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

Protokoll vom 24. November 2015

Die BfR-Kommission für genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel wurde 2008 neu gegründet. Eine Neuberufung der Mitglieder erfolgte 2014. 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 Beratung 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.

### TOP 1 Begrüßung

Die Sitzung wurde durch den Geschäftsführer der Kommission, Herrn Albert Braeuning, und durch die Vorsitzende der Kommission, Frau Inge Broer, eröffnet. Auf eine Begrüßung der anwesenden Mitglieder erfolgte eine kurze Vorstellungsrunde aller Anwesenden.

### TOP 2 Genehmigung der Tagesordnung

Die Tagesordnung wurde einstimmig angenommen.

### TOP 3 Erklärungen zu eventuellen Interessenkonflikten

Eventuelle Interessenkonflikte wurden vom Geschäftsführer abgefragt. Alle anwesenden Kommissionsmitglieder erklärten, dass sich gegenüber den vor der Berufung in das Gremium im letzten Jahr bzw. auf der letzten Sitzung im Januar 2015 gegenüber dem BfR gemachten Angaben keine Änderungen ergeben hätten. Zu den einzelnen auf der Sitzung besprochenen Tagesordnungspunkten (TOP 4 - TOP 7) erklärten die Mitglieder der Kommission durch ihre Unterschrift, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

### TOP 4 Vorstellung der Ergebnisse des GRACE-Projekts

Herr Schiemann stellte das kürzlich abgeschlossene EU-geförderte Forschungsprojekt GRACE („*GMO Risk Assessment and Communication of Evidence*“) vor. Im Rahmen dieses Projekts wurden unter anderem mit genetisch verändertem Mais MON810 mehrere Fütterungsstudien an Ratten über einen Zeitraum von 90 Tagen sowie eine Fütterungsstudie an Ratten über einen Zeitraum von einem Jahr durchgeführt. Des Weiteren wurden systematische Übersichtsarbeiten (*Systematic Review*) der verfügbaren Informationen zu verschiedenen Aspekten der Sicherheit von GVO (gentechnisch veränderter Organismus)-Pflanzen angefertigt. Herr Schiemann wies außerdem auf die breite öffentliche Kommunikation und Diskussion mit Interessengruppen hin, die einen integralen Bestandteil des Projekts darstellte, auf die Erprobung der Eignung von Alternativmethoden (*in vitro*- und/oder „*Omics*“-Methoden) für die Risikobewertung von GVO sowie auf die Etablierung der Datenbank CADIMA ([www.cadima.info](http://www.cadima.info)). Eine detaillierte Beschreibung des Projekts, der beteiligten Projektpartner sowie eine Übersicht der erzielten Ergebnisse finden sich auf der Internetseite

des Projekts ([www.grace-fp7.eu](http://www.grace-fp7.eu)). Herr Schiemann wies des Weiteren auf das EU-geförderte Projekt G-TwYST hin ([www.g-twyst.eu](http://www.g-twyst.eu)), in welchem derzeit, eng verknüpft mit den Inhalten des Projekts GRACE, eine Fütterungsstudie über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt wird.

Ziel des Projekts GRACE war unter anderem eine Überprüfung der Notwendigkeit der derzeit im Rahmen der Zulassungsanträge für GVO-Pflanzen als Lebens- und Futtermittel durch die *Implementing Regulation* 503/2013 gesetzlich geforderten 90-Tage-Studie bzw. eine Überprüfung des Zusatznutzens, den solche Studien gegenüber den bisher normalerweise von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) geforderten Daten möglicherweise erbringen. Mit der Einführung der verpflichtenden 90-Tage-Studie für die Zulassungsverfahren von GVO als Lebens- und Futtermittel in der EU wurde festgelegt, dass die EU-Kommission mit Termin zum 30.06.2016 einen Bericht vorzulegen hat, in welchem zur weiteren Notwendigkeit solcher 90-Tage-Studien Stellung genommen wird. Hierzu sollten die Ergebnisse des Projekts GRACE einen wichtigen Beitrag leisten.

Im Rahmen von GRACE wurden daher 90-Tage-Fütterungsstudien mit einem Anteil von bis zu 33 Prozent Mais MON810, einem bereits als sicher bewerteten und in der EU zugelassenen GVO, durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien wurden von Herrn Schiemann vorgestellt. Herr Schiemann betonte die Notwendigkeit, bei der Betrachtung der Ergebnisse nicht alleine die statistische Signifikanz von Unterschieden zu berücksichtigen, die bei einzelnen Parametern zwischen mit konventionellem Mais oder mit Mais MON810 gefütterten Tiergruppen auftrat, sondern insbesondere eine mögliche toxikologische Relevanz solcher statistisch signifikanter Befunde im biologischen Kontext zu bewerten. Die Projekt-Partner des GRACE-Konsortiums kamen auf Basis der generierten Daten zu dem Schluss, dass die durchgeführten Studien keine toxikologisch relevanten Effekte der Fütterung von Mais MON810 zeigen.

Aufgrund der im Rahmen von GRACE erhobenen Daten plädierte Herr Schiemann dafür, dass 90-Tage-Studien in Zukunft aufgrund des nicht nachgewiesenen Zusatznutzens nicht zwingend regelmäßig, sondern nur bei Vorliegen von spezifischen Verdachtsmomenten auf toxikologisch relevante Wirkungen und bei Vorliegen einer konkreten zu untersuchenden wissenschaftlichen Hypothese erfolgen sollten. Aus tierethischer Perspektive sei die regelhafte Durchführung solcher Studien angesichts der verfügbaren Daten kritisch zu sehen. „Omics“-Ansätze und *in vitro*-Methoden könnten als zusätzliche Informationsquelle, zum gegenwärtigen Zeitpunkt jedoch (noch) nicht als Ersatz für die bislang verwendeten Endpunkte dienen.

Die vorgestellten Schlussfolgerungen und insbesondere die Fragen der Notwendigkeit von 90-Tage-Studien sowie nach den Voraussetzungen, unter denen die Durchführung einer solchen Studie als sinnvoll zu erachten ist, wurden in der Kommission diskutiert. Die anwesenden Mitglieder der Kommission stimmten den Schlussfolgerungen von Herrn Schiemann zu. Es wurde angemerkt, dass das in der OECD-Guideline empfohlene Design einer 90-Tage-Studie für die Toxizitäts-Testung von Chemikalien, nicht aber für die Testung von Futterpflanzen validiert ist.

## **TOP 5      Bewertung von RNAi-Technologie in GVO**

Während die meisten GVO-Pflanzen sich durch die (Über-)Expression eines bestimmten Gens bzw. Proteins, das beispielsweise eine Herbizid-Toleranz vermittelt, auszeichnen, ist zu erwarten, dass die gezielte Unterdrückung der Expression bestimmter Gene bzw. Protei-

ne mittels RNA-Interferenz (RNAi) in Zukunft eine wichtigere Rolle bei der Generierung von GVO spielen könnte. Theoretisch erscheint es möglich, dass auch in Nicht-Zielorganismen wie beispielsweise dem Menschen oder verschiedenen Nutztieren infolge der Exposition gegenüber solchen GVO RNAi-Effekte zu beobachten sind.

Herr Braeuning stellte verschiedene Studien vor, welche mögliche systemische RNAi-Effekte von oral aufgenommenen Nukleinsäuren zum Thema haben. Eine von Zhang et al. (Cell Res 22(1):107-126, 2002) publizierte Arbeit beschreibt die Regulation des Proteins LDLRAP1 in Säugern durch die oral aufgenommene pflanzliche Mikro-RNA MIR168a mittels eines RNAi-Mechanismus. Die Ergebnisse dieser Studie wurden jedoch vielfach kritisiert, beispielsweise von Dickinson et al. (Nat Biotechnol 31(11):965-967, 2013). Eine weitere Studie wies die Regulation des Gens *Ctnnb1* im Darm von Mäusen durch eine RNA nach, die von oral aufgenommenen, gentechnisch veränderten Darmbakterien produziert wird, wobei hier im Gegensatz zur oben angesprochenen Aufnahme freier RNA die verwendeten Bakterien als Vektor fungierten (Xiang et al., Nat Biotechnol 24(6):697-702, 2006). Bolognesi et al. (PLoS One 10(7):e47534, 2015) zeigten, dass eine zum Gen *DvSnf7* des Westlichen Maisbohrwurms komplementäre RNA nach oraler Aufnahme zu einer intendierten Wachstumshemmung bzw. zum Tod des Wurms führt. Diese RNA wird von gentechnisch verändertem Mais der Linie MON87411 exprimiert, um einen Fraß-Schutz gegen den Westlichen Maisbohrwurm zu erreichen.

In der Kommission wurde diskutiert, ob infolge der oralen Aufnahme von RNA aus Pflanzen RNAi-Effekte in Nicht-Zielorganismen, insbesondere dem Menschen, möglich sein könnten. Aufgrund der Kritik verschiedener anderer Wissenschaftler sahen die Kommissionsmitglieder in der Studie von Zhang et al. (Cell Res 22(1):107-126, 2002) keinen validen Nachweis der Regulation eines Säuger-Gens bzw. -Proteins durch eine pflanzliche RNA nach oraler Exposition. Eine Aufnahme von RNAs aus dem Darm in den menschlichen Organismus, wenn auch nur in sehr geringen Mengen, sollte dennoch als grundsätzlich möglich angesehen werden, insbesondere wenn infolge pathologischer Veränderungen eine Verminderung der Barriere-Eigenschaften des Darmepithels (beispielsweise infolge chronischer entzündlicher Erkrankungen) vorliegt. Es wurde angemerkt, dass täglich mit der Nahrung eine Vielzahl von pflanzlichen RNAs aufgenommen wird, ohne dass hierdurch bekannte toxikologisch relevante Effekte hervorgerufen würden. Des Weiteren wurde angemerkt, dass die Aufnahme von RNAs im Darm des Westlichen Maisbohrwurms mechanistisch anders und sehr viel ausgeprägter als im Säuger ablaufe. Es wurde diskutiert, welche möglichen experimentellen Ansätze geeignet seien, um im Rahmen der Risikobewertung eines auf RNAi-Mechanismen beruhenden GVO mögliche RNAi-Effekte auf Nicht-Zielorganismen abzuschätzen.

Eine abschließende Aussage zur Möglichkeit von RNAi-Effekten in Säugern konnte im Rahmen der stattgefundenen Diskussion nicht getroffen werden. Aufgrund der zu erwartenden geringen systemischen Bioverfügbarkeit oral aufgenommener RNAs sowie dem Fehlen an klarer experimenteller Evidenz für systemische Effekte aufgenommener pflanzlicher RNAs sei die Wahrscheinlichkeit von RNAi-Effekten in Säugern jedoch als sehr gering einzuschätzen. In diesem Kontext wurden auch die Probleme angesprochen, vor denen im medizinischen Bereich Entwickler von RNAi-basierten Therapeutika stehen, bei denen mittels oraler Aufnahme keine befriedigenden Wirkungen erzielt worden seien. Es wurde darauf hingewiesen, dass keine Daten zur Dosisabhängigkeit der Aufnahme von RNAs im Darm von Säugern vorliegen, was für eine mögliche Ableitung von akzeptablen Aufnahmemengen wichtig wäre. Auch über die Rolle von Matrix-Effekten für die Stabilität von RNAs im Gastrointestinaltrakt sei nicht viel bekannt. Weitere Forschung auf dem Gebiet der RNAi-Mechanismen erscheint zur Abklärung verbleibender Unsicherheiten sinnvoll.

Bioinformatische Analysen eventueller Zielsequenzen im Menschen oder in relevanten Nutztieren könnten geeignet sein, den Verdacht möglicher RNAi-Effekte im Rahmen von zukünftigen Zulassungsverfahren für RNAi-basierte GVO für die Fälle auszuräumen, in denen keine passenden Zielsequenzen identifiziert werden. Die Durchführung solcher Analysen wird daher als empfehlenswert angesehen. Allerdings kann aus der Identifikation von Sequenzähnlichkeiten zwischen der die Interferenz vermittelnden RNA und Transkripten in den exponierten Spezies nicht unmittelbar auf das Auftreten von RNAi-Effekten geschlossen werden, da auch bei einer 100%igen Sequenzähnlichkeit nicht zwangsläufig ein RNAi-Effekt ausgelöst wird. Die Frage, welche Folge-Experimente im Falle einer Identifizierung potentieller Zielgene für RNAi-Effekte in relevanten Säuger-Spezies durchgeführt werden sollten, wurde kontrovers diskutiert. Eine Einzelfallprüfung erscheint hier sinnvoll. Es wird erwartet, dass von Seiten der europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA in den nächsten Jahren ein Leitliniendokument zum Umgang mit RNAi-basierten GVO vorgelegt werden wird.

## TOP 6      **Diskussion aktueller Publikationen zum Thema Gentechnik**

Herr Jany stellte eine Publikation von Tudisco et al. (Small Ruminant Res 126(Suppl. 1):67-74, 2015) vor, in der Effekte der Verfütterung von GVO auf das Wachstum junger Ziegen berichtet werden. Herr Jany wies in seiner Präsentation darauf hin, dass die beobachteten Effekte keine Dosisabhängigkeit zeigten und dass wichtige Spezifikationen unter anderem zum verwendeten Futter nicht verfügbar seien. Eine biologische oder toxikologische Relevanz der statistisch signifikant unterschiedlichen Parameter sei nicht zu erkennen. Insgesamt seien die Daten daher nicht zur Verwendung in der Risikobewertung geeignet.

Die anwesenden Mitglieder der Kommission schließen sich der Einschätzung von Herrn Jany an und empfehlen, die Studie von Tudisco et al. (Small Ruminant Res 126(Suppl. 1):67-74, 2015) aufgrund der vorgebrachten Zweifel nicht für die Risikobewertung zu verwenden.

Herr Schiemann stellte eine Publikation von Mesnage et al. (PLoS One 10(7):e0128429, 2015) vor, in der auf der Basis der Analyse verschiedener Kontaminanten in Futtermitteln für Labor-Nager geschlussfolgert wurde, dass Standard-Futtermittel toxische Dosen dieser Kontaminanten enthielten und somit Fütterungsstudien, welche unter Verwendung dieser Futtermittel erfolgt seien, als nicht valide zu bewerten wären.

Herr Schiemann erläuterte, dass für die Berechnungen im Rahmen der Studie fälschlicherweise die für den Menschen gültigen Grenzwerte auf Labornager angewandt worden seien. Des Weiteren sei die Anwendung des *Hazard Index*-Konzepts (zur Erläuterung des Konzepts siehe z.B. Wilkinson et al., Regulator Toxicol Pharmacol 31(1):30-43, 2000) für die untersuchten und in ihren Wirkmechanismen deutlich voneinander verschiedenen Kontaminanten wissenschaftlich nicht gerechtfertigt. Diese Probleme seien bereits von der EFSA in einer aktuellen Stellungnahme zu oben genannter Publikation angesprochen worden (<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/4258>). Die aus den im Rahmen der Studie detektierten Gehalten verschiedener Kontaminanten abgeleiteten täglichen Aufnahmemengen von mit den jeweiligen Futtermitteln gefütterten Ratten lägen alle im nicht-toxischen Bereich. Für die fachgerechte Durchführung von Fütterungsstudien an Nagern habe die Studie von Mesnage et al. (PLoS One 10(7):e0128429, 2015) daher keine Konsequenzen.

Die anwesenden Mitglieder der Kommission sind sich einig, dass die Untersuchung der Zusammensetzung von Futtermitteln eine wichtige Voraussetzung für die Durchführung aussagekräftiger Studien nicht nur im GVO-Bereich ist. Die Kommission schließt sich der Einschätzung von Herrn Schiemann an und empfiehlt auf Basis der oben genannten Kritikpunk-

te, den Schlussfolgerungen der Autoren der Studie (Mesnage et al., PLoS One 10(7):e0128429, 2015) nicht zu folgen.

## **TOP 7      Einschätzung neuer Technologien**

Seit kurzem sind neue *Genome Editing*-Technologien verfügbar, die es erlauben, zielgerichtete Eingriffe im Genom einer Zelle durchzuführen. Hierzu gehören beispielsweise das CRISPR/Cas9-System, die Oligonukleotid-gerichtete Mutagenese oder Zinkfinger-nukleasen. Die Frage, ob eine mittels einer solchen Technologie durch eine Punktmutation veränderte Pflanze einen GVO im Sinne im Sinne der Richtlinie 2001/18/EG darstellt, ist Gegenstand aktueller Diskussionen.

Herr Braeuning stellte die Einschätzung des BfR zur Einordnung von mittels neuer Technologien erzeugten Punktmutationen im Genom von Pflanzen vor<sup>1</sup>. Dieser Einschätzung zufolge ist die Definition eines GVO nicht rein prozessbezogen, sondern auch produktbezogen zu interpretieren und daher sind Punktmutationen enthaltende Pflanzen, wie sie auch auf natürlichem Wege oder durch chemische bzw. physikalische Mutagenese, welche juristisch ausdrücklich nicht zu einer Einordnung der resultierenden Pflanze als GVO führen, entstehen können, nicht als GVO einzuordnen, unabhängig von der zur Mutagenese verwendeten Technologie. In diesem Zusammenhang wurde auch auf eine Stellungnahme des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit zur gentechnikrechtlichen Einordnung von neuen Pflanzenzüchtungstechniken (insbesondere ODM und CRISPR/Cas9) hingewiesen, die ebenfalls zu der Schlussfolgerung kommt, dass für die Einordnung als GVO nicht alleine der Einsatz eines bestimmten Verfahrens, sondern auch das dadurch entstehende Produkt maßgebend ist. Infolgedessen seien Pflanzen, die durch ODM- und CRISPR/Cas9-Techniken hervorgerufene Punktmutationen aufweisen, keine GVO im Sinne der Richtlinie 2001/18/EG.

Die anwesenden Kommissionsmitglieder stimmen dieser Einschätzung zu. Es wird darauf hingewiesen, dass auf europäischer Ebene in naher Zukunft mit einer juristischen Definition, ob bzw. wann mittels neuer Technologien erzeugte Pflanzen als GVO zu betrachten seien oder nicht, zu rechnen sei.

## **TOP 8      Verschiedenes**

Als voraussichtlicher Termin für die nächste Sitzung der Kommission wurde der 20.10.2016 benannt.

---

<sup>1</sup> Das BfR als wissenschaftliche Institution trifft keine Entscheidungen, wie Genome Editing juristisch einzustufen ist. Die Europäische Kommission hat bislang noch keine rechtliche Einordnung der neuen Methoden zur Änderung des Genoms vorgenommen. Sie hat aber angekündigt, eine Interpretationshilfe zur Einordnung zu veröffentlichen. Organismen, die durch ODM- und CRISPR/Cas9-Techniken hervorgerufene Punktmutationen aufweisen, sind nach einer Stellungnahme des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit zur gentechnikrechtlichen Einordnung von neuen Pflanzenzüchtungstechniken keine gentechnisch veränderten Organismen (GVO) im Sinne der GVO-Richtlinie 2001/18/EG. (Diese ergänzende Erläuterung hat die Pressestelle des BfR am 04.01.2017 aufgrund von Nachfragen vorgenommen).