

## **Veröffentlichung von Seralini et al. zu einer Fütterungsstudie an Ratten mit gentechnischverändertem Mais NK603 sowie einer glyphosathaltigen Formulierung**

Stellungnahme Nr. 037/2012 des BfR vom 28. September 2012

Mitte September 2012 veröffentlichte ein Wissenschaftlerteam um Gilles-Eric Séralini an der Universität von Caen in Frankreich Ergebnisse einer Langzeitstudie mit Ratten, denen gentechnisch veränderter, glyphosatoleranter Mais NK 603 verabreicht worden war. Ein Teil des gentechnisch veränderten Mais war dabei mit einem glyphosathaltigen Pflanzenschutzmittel (Roundup) behandelt worden, ein anderer Teil war unbehandelt. Der Mais wurde jeweils in drei Dosierungen gegeben. Zusätzlich wurde anderen Tieren, die mit konventionellem Futter gefüttert wurden, Roundup über das Trinkwasser in drei Dosierungen gegeben. Die einzige Kontrollgruppe wurde mit nicht gentechnisch verändertem Mais gefüttert. Die Autoren berichten, dass die Tiere in einigen der Testgruppen früher Tumoren und andere Organschäden entwickelt hätten und früher gestorben seien als in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse könnten durch Hormonwirkungen von *Roundup* sowie von Inhaltsstoffen des gentechnisch veränderten Mais hervorgerufen worden sein. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die Studie hinsichtlich der Relevanz für die Einschätzung des gesundheitlichen Risikos von gentechnisch verändertem, glyphosatolerantem Mais und auch für die Einschätzung des gesundheitlichen Risikos der glyphosathaltigen Formulierung bewertet. Das BfR kommt auf Grundlage der Publikation zu dem Ergebnis, dass die Hauptaussagen der Veröffentlichung experimentell nicht ausreichend belegt sind. Zudem sind aufgrund der Unzulänglichkeiten des Studiendesigns sowie der Art der Präsentation und Interpretation der Daten wesentliche Schlussfolgerungen der Autoren nicht nachvollziehbar. Kritisiert wird an der Studie insbesondere die zu kleine Anzahl an Tieren pro Gruppe, die nicht den international anerkannten Standards für Langzeitstudien entspricht. Der verwendete Rattenstamm weist eine relativ hohe Spontanmortalität auf, und die verwendete Tierzahl ist zur Bewertung der scheinbaren Unterschiede zwischen den Testgruppen und der Kontrollgruppe nicht ausreichend. Auch die These der Autoren, die Effekte könnten auf endokrin-schädlichen Wirkungen beruhen, sind nicht hinreichend gedeckt. Das BfR bemängelt weiterhin, dass bei den Untersuchungen mit dem glyphosathaltigen Pflanzenschutzmittel *Roundup* keine Bestimmung der verabreichten Dosis erfolgte. Außerdem sind die erhobenen Daten nur unvollständig dargelegt. Das BfR hat die Autoren gebeten, den vollständigen Studienbericht einschließlich der individuellen Tierdaten zur Verfügung zu stellen und darüber hinaus spezifische Fragen gestellt, um eine weiterführende Bewertung der berichteten Effekte zu ermöglichen.

### **1 Gegenstand der Bewertung**

Im Folgenden nimmt das BfR zu der Publikation „*Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize*“ von Séralini und Co-Autoren Stellung, die am 19.09.2012 von der Zeitschrift *Food and Chemical Toxicology* veröffentlicht wurde (Séralini, 2012).

### **2 Ergebnis**

Auf der Grundlage der Publikation ist das BfR zu der Einschätzung gelangt, dass die Hauptaussagen der Veröffentlichung experimentell nicht ausreichend belegt sind und zudem aufgrund der Unzulänglichkeiten des Studiendesigns sowie der Art der Präsentation und Interpretation der Daten wesentliche Schlussfolgerungen der Autoren nicht nachvollziehbar sind.

Um eine weiterführende Bewertung zu ermöglichen, hat das BfR daher die Autoren um Übersendung des vollständigen Studienberichts einschließlich der individuellen Tierdaten gebeten und darüber hinaus spezifische Fragen adressiert. Bisher hat das BfR keine Antwort auf diese Anfrage erhalten.

### 3 Begründung

Der in der Studie eingesetzte gentechnisch veränderte Mais NK603 wurde auf der Grundlage von Stellungnahmen der European Food Safety Authority (EFSA) (EFSA, 2003a; EFSA, 2003b) am 19. Juli 2004 zur Verwendung in Futtermitteln gemäß Richtlinie 2001/18/EG und am 10. Oktober 2004 zur Verwendung zu Lebensmittelzwecken gemäß Verordnung (EG) Nr. 258/97 zugelassen. Ein Antrag auf Erneuerung der Zulassung gemäß Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 wurde bereits von der EFSA bewertet (EFSA, 2009).

Der in den in der Studie eingesetzten Formulierungen enthaltene herbizide Wirkstoff Glyphosat wurde 2002 für 10 Jahre in den Anhang I der Richtlinie 91/414/EWG aufgenommen (European Commission, 2002). Vorausgegangen war eine umfassende gemeinschaftliche Bewertung auf Grundlage einer Monographie (*Draft Assessment Report, DAR*), die 1998 von Deutschland als *Rapporteur Member State* (RMS) unter Beteiligung des BgVV als Vorgängerorganisation des BfR vorgelegt und danach durch mehrere Addenda ergänzt wurde. Auf der Basis der EU-Bewertung sind seither zahlreiche Zulassungen glyphosathaltiger Pflanzenschutzmittel in Deutschland (derzeit 75) und anderen Mitgliedstaaten erfolgt. Nach Entscheidung der Kommission wurde die Anhang I-Aufnahme mit Richtlinie 2010/77/EG vom 10.11.2010 bis 31.12.2015 verlängert. Derzeit steht in der EU eine Neubewertung von Glyphosat im Rahmen des AIR2-Programms nach Verordnung Nr. 1141/2010/EG an. Deutschland ist erneut RMS und wird unter Beteiligung des BfR (Erstellung der Kapitel zur Toxikologie, Analytik und zu Rückständen) einen DAR erstellen, der dann im Rahmen des Gemeinschaftsverfahrens unter Federführung der EFSA diskutiert werden wird.

Die Arbeitsgruppe um Professor Séralini hat bereits in der Vergangenheit neben Studien zu gesundheitlichen Effekten von gentechnisch modifiziertem Mais eine Reihe von Arbeiten zu Wirkungen von glyphosathaltigen Pflanzenschutzmitteln publiziert. Zu einigen dieser Veröffentlichungen hat das BfR bereits Stellung genommen (Richard, 2005; Benachour, 2007; Bellé, 2007; Gasnier, 2009; Benachour, 2009).

Die nun publizierte Studie von Séralini und Co-Autoren diene dem Ziel, mögliche Wirkungen der Verfütterung von gentechnisch verändertem glyphosattoleranten Mais NK603 sowie der Verabreichung einer glyphosathaltigen Formulierung (*Roundup*) über zwei Jahre an Ratten zu untersuchen. Gruppen von jeweils 10 männlichen und 10 weiblichen Sprague-Dawley Ratten (Harlan) erhielten Futter mit jeweils 11 %, 22 % oder 33 % der Maislinie NK603 (Monsanto Corporation, USA), die beim Anbau entweder mit *Roundup* behandelt worden war oder nicht. Die Kontrollgruppe erhielt Futter mit 33 % einer nicht gentechnisch modifizierten Maislinie. In einer weiteren Versuchsreihe wurde *Roundup* im Tränkwasser verabreicht. Die *Roundup*-Gehalte im Tränkwasser betragen  $1,1 \times 10^{-8}$  %, 0,09 % und 0,5 %.

Auf der Grundlage der Studienergebnisse gelangten die Autoren zu der Einschätzung, dass die Sterblichkeit der weiblichen Tiere in allen mit den Testmaterialien behandelten Gruppen sowie der männlichen Tiere dreier Gruppen, die Mais NK603 erhalten hatten, höher sei und die Todesfälle früher auftraten als in der Kontrollgruppe. Alle Ergebnisse seien hormon- und geschlechtsabhängig und die aufgetretenen pathologischen Profile vergleichbar. Weibchen hätten häufiger große Mammatumoren und mehr Neoplasien der Hypophyse entwickelt. Bei den behandelten Männchen seien häufiger Lebereffekte (Kongestion und Nekrosen) und

schwere Nephropathien aufgetreten, wobei letzteres durch biochemische Daten bestätigt würde. Diese Ergebnisse könnten durch nicht-lineare Effekte von *Roundup* auf das endokrine System („*endocrine-disrupting effects*“) sowie auch durch die Überexpression des in den Mais eingebrachten Gens und die daraus resultierenden metabolischen Konsequenzen erklärt werden.

Das BfR hat mit Interesse zur Kenntnis genommen, dass erstmalig eine Langzeitfütterungsstudie mit einer glyphosathaltigen Formulierung durchgeführt wurde. Bisher lagen keine Langzeitstudien vor, da solche Untersuchungen in der regulatorischen Toxikologie weltweit nur mit dem Wirkstoff gefordert werden. Glyphosat ist dagegen umfassend untersucht. In zahlreichen Langzeitstudien an Ratten und Mäusen haben sich weder Hinweise auf ein kancerogenes Potenzial, noch auf eine erhöhte Mortalität oder eine Beeinflussung des endokrinen Systems ergeben, wie sie jetzt von Séralini und Mitarbeitern berichtet worden sind.

Es ist dem BfR jedoch bekannt, dass die Toxizität glyphosathaltiger Herbizide von bestimmten Beistoffen, insbesondere Netzmitteln aus der Gruppe der polyethoxylierten Alkylamine (POEA, häufig auch als „Tallowamine“ bezeichnet), stark beeinflusst werden kann. Die Wirkungsschwellen liegen zum Teil deutlich niedriger als in den Untersuchungen mit dem Wirkstoff Glyphosat selbst. Daher könnten die Ergebnisse von Séralini und seiner Gruppe einen experimentellen Beitrag zur Beantwortung der Frage nach dem Einfluss von Formulierungshilfsstoffen auf die Langzeitwirkung von Pflanzenschutzmitteln liefern.

Zwar ist die Durchführung einer Langzeitstudie im Fall der glyphosathaltigen Formulierung grundsätzlich zu begrüßen, doch weist die publizierte Untersuchung erhebliche Mängel auf, die zum einen im Studiendesign und zum anderen in der unvollständigen Publikation und der unklaren Darstellung des erhobenen Datenmaterials begründet sind. Zudem werden die Hauptaussagen der Publikation experimentell nicht ausreichend belegt. Wie im Folgenden detailliert dargelegt, ist es deshalb nicht möglich, wesentliche Schlussfolgerungen der Autoren nachzuvollziehen.

### 3.1 Anmerkungen zum Studiendesign

Langzeitstudien sind aufgrund der zu erwartenden altersbedingten Veränderungen und Spontantumoren bei Ratten sehr aufwändig. Die publizierte Studie wurde nicht nach international anerkannten Standards durchgeführt, z.B. OECD Guideline 451 oder 453 (OECD, 2009a; OECD, 2009b), sondern es wurde ein Studiendesign gewählt (OECD Guideline 408), das für eine Prüfung von 90 Tagen Dauer (subchronische Toxizität) entwickelt worden ist (OECD, 1998). Daher sind nur 10 männliche und 10 weibliche Tiere statt jeweils 50 Tiere pro Gruppe und Geschlecht eingesetzt worden.

In subchronischen Studien treten aber zwischen den Versuchstieren einer Gruppe wesentlich geringere Variationen aufgrund altersbedingter pathologischer Veränderungen auf, als sie bei Langzeitverabreichungen unvermeidlich sind. Wie in der aktuellen Studie bestätigt, bewegt sich eine zweijährige Versuchsdauer im Bereich der durchschnittlichen Lebenserwartung der Spezies Ratte und des verwendeten Sprague-Dawley-Stammes des Züchters Harlan, der im Vergleich zu anderen Stämmen eine relativ hohe Spontantumorratenrate insbesondere für Mamma- und Hypophysentumoren aufweist (Brix, 2005; Dinse, 2010). Somit ist zu erwarten, dass bereits während des Behandlungszeitraums eine beträchtliche Anzahl Tiere aus den verschiedensten Gründen spontan oder altersbedingt krank werden und sterben. Die Verteilung dieser Todesfälle auf die Gruppen kann zufällig sein, und eine Tierzahl von 10 pro Gruppe und Geschlecht ist zu gering, um einen Trend oder einen Effekt abzusichern. Es lassen sich auch keine Angaben über statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehungen

treffen. Um klare Aussagen zu den Befunden zu ermöglichen, wäre daher eine größere Stichprobe nötig gewesen, wie es auch in den OECD-Guidelines 451 oder 453 für Kanzerogenitätsstudien empfohlen wird.

Hinsichtlich des Studiendesigns merkt das BfR darüber hinaus kritisch an, dass im Fall der Untersuchungen mit *Roundup* keine Bestimmung der mittleren täglich verabreichten Glyphosat-Dosis vorgenommen wurde. Des Weiteren wird festgestellt, dass zur Behandlung des gentechnisch modifizierten NK603-Mais beim Anbau eine andere glyphosathaltige Formulierung zur Anwendung kam (*Weathermax*), als die, welche bei der Testung von *Roundup* eingesetzt wurde (*GT Plus*). Darüber hinaus enthält die Publikation keine weiteren Angaben zur Zusammensetzung der verwendeten Formulierungen.

Aus der Publikation geht nicht hervor, ob der Gesamt-Maisgehalt im Futter in allen Gruppen 33 % betrug, d.h. ob in den Gruppen mit 11 bzw. 22 % mit nicht-modifiziertem Mais supplementiert wurde. Die Autoren geben lediglich an, dass ausgewogene Diäten verabreicht wurden, die mit Ausnahme des eingebrachten Gens als „substanziell äquivalent“ anzusehen seien. Genaue Angaben zur Zusammensetzung der Diäten werden jedoch nicht gemacht. Da zudem keine Daten zur Futter- und Wasseraufnahme sowie zur Körpergewichtsentwicklung der Tiere präsentiert werden, ist nicht nachvollziehbar, ob tatsächlich ausgewogene Diäten verabreicht wurden. Nähere Angaben zur Identität der Kontrollmaislinie, der als „nearest isogenic non-transgenic control“ bezeichnet wird, werden ebenfalls nicht gemacht. Kritisch anzumerken ist auch, dass der verwendete Mais nicht auf Mykotoxine untersucht wurde.

### 3.2 Anmerkungen zur Darstellung der Ergebnisse

Der erste Teil der Publikation, der sich mit der Mortalität und den aufgetretenen Tumoren sowie anderen pathologischen Veränderungen beschäftigt, enthält nur deskriptive Daten, aber keine statistische Analyse. Die Angabe eines Anstiegs von „x %“ oder „x times more“ lässt die Resultate imposanter erscheinen, als wenn nur absolute Zahlen angegeben worden wären.

Nach Einschätzung des BfR kann die von den Autoren angeführte behandlungsbedingt erhöhte Mortalität anhand der präsentierten Daten nicht bestätigt werden. Die beiden Todesfälle durch einen Wilms-Tumor (Nephroblastom) in zwei behandelten, aber nicht klar benannten Gruppen männlicher Ratten sind nicht chemisch induziert und werden zu Recht von den Autoren auch nicht auf die Behandlung zurückgeführt. Sie dürften dann aber auch nicht als Beleg verwendet werden, dass die Mortalität gegenüber der unbehandelten Kontrollgruppe erhöht war. Auch sind keine Effekte von *Roundup* im Tränkwasser auf die Mortalität der männlichen Ratten zu erkennen.

Bei den weiblichen Tieren wurden die Mammatumoren als Haupttodesursache genannt. Dieser Tumortyp ist aber insbesondere bei Sprague-Dawley-Ratten und bei Futtergabe *ad libitum* relativ häufig und in der aktuellen Studie auch bei circa 50% der Kontrolltiere aufgetreten. Zur Bewertung der berichteten Differenz zu den behandelten Tieren (60 bis 100 % ohne klare Dosisabhängigkeit) ist die Tierzahl in der Studie, wie oben ausgeführt wurde, nicht ausreichend, und der vorgenommene Vergleich mit historischen Kontrolldaten, die 1992 publiziert wurden, kann nicht akzeptiert werden.

Die unvollständige Präsentation der undifferenziert dargestellten Daten macht die Bewertung der getroffenen Hypothesen sehr schwierig. So ist es unzureichend, in der Tabelle 2 nur aufzulisten, dass es Befunde an der Leber und am Verdauungstrakt gab. Erforderlich wären

eine eindeutige Zuordnung zu einem Organ/Gewebe sowie eine differentialdiagnostische Charakterisierung der Befunde und eine Beurteilung ihres Schweregrades. Des Weiteren stimmen die Diagramme zur Mortalität und den Tumoren nicht immer mit den Angaben im Text überein oder sind nicht nachvollziehbar, z.B. im Fall der aufgetretenen Todesfälle durch Wilms-Tumoren.

Eine statistische Auswertung wurde nur für die Analyse der biochemischen Parameter vorgenommen. Dabei wurde eine statistische Auswertung mittels einer speziellen Diskriminanzanalyse (OPLS-DA = Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis) durchgeführt und lediglich für eine Subpopulation präsentiert (Vergleich der Weibchen, die Futter mit 33 % gentechnisch veränderten Mais erhielten, gegen die Kontrollgruppe). Die Abbildung 5A zur Darstellung der biochemischen Parameter ist zudem schwer verständlich; zur Überprüfung wären Einzeldaten zu allen Messzeitpunkten erforderlich.

### 3.3 Anmerkungen zu den von den Autoren vermuteten Mechanismen

Die Autoren stellen u.a. die Hypothese auf, dass die beobachteten erhöhten Tumorraten, vor allem in den behandelten weiblichen Versuchstieren, auf Wirkungen von Inhaltsstoffen aus dem gentechnisch veränderten Mais NK603 bzw. der applizierten glyphosathaltigen Formulierung auf das endokrine System beruhen könnten. Nach Einschätzung des BfR werden dafür jedoch keine überzeugenden Argumente vorgebracht. Dabei werden folgende Punkte als Belege diskutiert:

- Die Autoren führen an, dass die meisten beobachteten Effekte einer nicht-monotonen Dosis-Wirkungsbeziehung unterliegen und einen Schwellenwert aufweisen. Sie werten dies als deutlichen Hinweis darauf, dass die aufgetretenen adversen Wirkungen auf Veränderungen am endokrinen System zurückgehen. Zitiert wird dazu eine aktuelle Übersichtsarbeit von Vandenberg *et al.* (2012). Die aufmerksame Lektüre dieser Arbeit zeigt jedoch, dass ihr Inhalt in der Séralini-Publikation nicht korrekt wiedergegeben wurde. Bei von Vandenberg *et al.* wird die *Existenz eines Grenzwerts für adverse Effekte* durch endokrine Disruptoren ausdrücklich in Frage gestellt. Insoweit ist die zitierte Literatur nicht geeignet, die Behauptung der Autoren zu belegen. Im Übrigen bedeutet ein Vorliegen einer nicht-monotonen Dosis-Wirkungsbeziehung nicht, dass die Effekte durch Wirkungen auf das endokrine System verursacht werden. Sie wurden auch für andere Substanzen, zum Beispiel für essentielle Mineralstoffe beschrieben (Stern, 2010; Calabrese 2008), bei denen die nicht-monotone Dosis-Wirkungskurve nicht auf endokrin-schädlichen Effekten beruht. Bei einer *nicht-monotonen Dosis-Wirkungsbeziehung* beobachtet man einen quantitativen Zusammenhang zwischen Dosis und dem Effekt, der jedoch nicht monoton über den Dosisbereich verläuft. Aus den präsentierten Daten sind *keine klaren Dosis-Wirkungsbeziehungen* zwischen der applizierten Dosis und den beobachteten adversen Effekten zu erkennen. Aus den aus 3 Dosierungen und der Kontrollgruppe mit Tierzahlen <10 pro Gruppe und Geschlecht zusammengesetzten Datensätzen lassen sich keine Angaben über statistisch abgesicherte Dosis-Wirkungsbeziehungen treffen.
- Zur weiteren Unterstützung der These wird von den Autoren auf die Daten aus der Bestimmung der Testosteron- und Östradiol-Serumspiegel verwiesen (vgl. Abbildung 5B). In der Abbildung ist der jeweilige Hormonspiegel der weiblichen Einzeltiere der Kontrollgruppe und der Gruppe, die Futter mit 33 % NK603-Mais erhielt, 15 Monate nach Versuchsbeginn dargestellt. Im Rahmen einer ausgewogenen wissenschaftlichen Diskussion würde man erwarten, dass von den Autoren bestimmte Punkte kritisch hinterfragt werden. So ließen sich statistisch signifikante Unterschiede in den

Hormonspiegeln einfach anhand der Mittelwerte mit Standardabweichung beurteilen. Aus der Abbildung 5B sind diese nicht mit ausreichender Genauigkeit nachvollziehbar. Die entsprechenden Daten für die männlichen Tiere sind zudem nicht angegeben. Weiterhin wurden natürliche Schwankungen der Hormonspiegel durch die circadiane Rhythmik und während eines Östrus-Zyklus von den Autoren als mögliche Ursache für die Ergebnisse in Abbildung 5 nicht bedacht. Weiterhin ist bekannt, dass Sprague-Dawley-Ratten bereits sehr früh Abnormalitäten (ab einem Alter von 4-6 Monaten, OECD 2009) im Östrus-Zyklus zeigen. Die 15 Monate nach Versuchsbeginn beobachteten „Unterschiede“ zwischen Kontrolltieren und behandelten Tieren könnten also auch auf nicht von den Substanzen induzierte Schwankungen der Hormonserumspiegel zurückzuführen sein. Unterstellt man die Richtigkeit der Behauptung der Autoren, die erhöhte Inzidenz vor allem von Mammatumoren mit dem Östrogenspiegel im Zusammenhang zu sehen, so sollte man einen statistisch signifikanten Unterschied im Östradiol-Spiegel der weiblichen Tiere aus der Gruppe, die Futter mit 33 % NK603-Mais erhielt, gegenüber den Kontrolltieren erwarten. Dies ist aber anhand der präsentierten Daten nicht erkennbar.

- Die Autoren stellen zudem die Hypothese auf, dass NK603-Mais und *Roundup* hormonelle Störungen durch ihre Wirkung auf das Östrogensystem verursachen könnten. Dabei sollen niedrigere Gehalte an bestimmten organischen Säuren (Kaffeensäure und Ferulasäure) im NK603-Mais für die beobachteten Effekte verantwortlich sein. Diese Säuren sollen protektive Effekte im Versuchstier ausüben und auf den Östrogen-Stoffwechsel einwirken. Signifikante Unterschiede im Östrogenspiegel bei den weiblichen Tieren aus der Gruppe mit 33 % NK603-Mais sind aber aus den präsentierten Daten nicht ableitbar. Weitere Faktoren, wie zum Beispiel eine mögliche Modulation der ER-Rezeptorausstattung, sind experimentell nicht adressiert. Die Darstellung möglicher protektiver Effekte durch Pflanzeninhaltsstoffe auf die Tumorentstehung spiegelt zudem nicht den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand wider. Die Autoren diskutieren für die Wirkung der glyphosathaltigen Formulierung die Möglichkeit der Aromatasehemmung bzw. eine Wechselwirkung mit zellulären Östrogen- oder Androgenrezeptoren. Diese vermuteten Mechanismen sind in der Arbeit aber nicht experimentell überprüft worden, sondern beruhen auf Befunden aus *In-vitro*-Untersuchungen, deren Übertragbarkeit auf die *In-vivo*-Situation vom BfR in früheren Stellungnahmen bezweifelt worden ist. Die These der Autoren, die beobachteten Effekte könnten auf endokrin-schädlichen Wirkungen beruhen, die vom gentechnisch veränderten NK603-Mais bzw. von *Roundup* ausgehen, sind somit nicht hinreichend durch experimentelle Daten gedeckt.

#### 4 Referenzen

Bellé, R. et al. (2007). Sea urchin embryo, DNA-damaged cell cycle checkpoint and the mechanisms initiating cancer development. *Journal de la Société de Biologie* 201 (3), 317-327.

Benachour, N. et al. (2007). Time- and dose-dependent effects of Roundup on human embryonic and placental cells. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 53 (1), 126-133.

Benachour, N., Séralini, G.-E. (2009). Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chemical Research in Toxicology* 22 (1), 97-105.

Brix, A. E. et al. (2005). Incidences of selected lesions in control female Harlan Sprague-Dawley rats from two-year studies performed by the National Toxicology Program. *Toxicologic Pathology* 33 (4), 477-483.

Calabrese, E. J. (2008). Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists. *Environ Toxicol Chem.* 27:1451-1474

Dinse, D. E. et al. (2010). Comparison of NTP historical control tumor incidence rates in female Harlan Sprague Dawley and Fischer 344/N rats. *Toxicologic Pathology* 38 (5), 765-775.

European Commission (2002). Review report for the active substance glyphosate. 6511/VI/99-final, 21 January 2002. Finalised in the Standing Committee on Plant Health at its meeting on 29 June 2001 in view of the inclusion of glyphosate in Annex I of Directive 91/414/EEC.

EFSA (2003a). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference CE/ES/00/01) for the placing on the market of herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Monsanto (Question No EFSA-Q-2003-003). *The EFSA Journal* 10, 1-13.

EFSA (2003b). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the safety of foods and food ingredients derived from herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for which a request for placing on the market was submitted under Article 4 of the Novel Food Regulation (EC) No 258/97 by Monsanto (Question No EFSA-Q-2003-002). *The EFSA Journal* 9, 1-14.

EFSA (2009). Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on applications (EFSA-GMO-NL-2005-22 and EFSA-GMO-RX-NK603) for the placing on the market of the genetically modified glyphosate tolerant maize NK603 for cultivation, food and feed uses and import and processing, and for renewal of the authorisation of maize NK603 as existing product. *The EFSA Journal* 1137, 1-50.

Gasnier, C. et al. (2009). Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology* 262 (3), 184-191.

OECD (1998). Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rodents. Test Guideline No. 408. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.

OECD (2009a). Carcinogenicity Studies. Test Guideline No. 451. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.

OECD (2009b). Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies. Test Guideline No. 453. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.

OECD (2009c). Guidance document for histologic evaluation of endocrine and reproductive tests in rodents, part 3: Female reproductive system. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 106, OECD, Paris.

Richard, S. et al. (2005). Differential effects of glyphosate and Roundup on human placental cells and aromatase. *Environmental Health Perspectives* 113 (6), 716-720.

Séralini, G.-E. et al. (2012). Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food and Chemical Toxicology*, Article in Press.

Stern, B. R. (2010). Essentiality and toxicity in copper health risk assessment: Overview, update and regulatory considerations. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 73:114-127.

Vandenberg, L. N. et al. (2012). Hormones and endocrine-disrupting chemicals: Low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews* 33 (3), 378-455.