

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

Protokoll des BfR vom 30. November 2010 in Berlin

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

Die Geschäftsführerin der Kommission, Marianna Schauzu, begrüßte die Anwesenden und teilte mit, dass sowohl der Vorsitzende der Kommission, Gerhard Eisenbrand, als auch die stellvertretende Vorsitzende, Inge Broer, aufgrund der schlechten Wetterbedingungen nicht anreisen konnten. Gerhard Flachowsky erklärte sich bereit, die Leitung dieser letzten Sitzung der zum Jahreswechsel endenden Berufungsperiode zu übernehmen.

Die Anwesenden wurden darüber informiert, dass bis auf Joachim Spranger, der sich nicht beworben hatte, alle derzeitigen Kommissionsmitglieder erneut berufen wurden. Die nächste Berufungsperiode beginnt am 1. Januar 2011 und endet am 31. Dezember 2013.

### 2 Horizontaler Gentransfer

Der als Gast geladene Ralf Einspanier stellte die in der Zeitschrift *Animal* veröffentlichte Studie *Fate of transgenic DNA and evaluation of metabolic effects in goats fed genetically modified soybean and in their offsprings* von Tudisco *et al.* (2010) vor. Die Autoren haben im Blut und in der Milch von trächtigen Ziegen, die Futter mit gentechnisch verändertem Sojabohnenschrot erhalten hatten, rekombinante Genfragmente nachgewiesen. Auch in verschiedenen Organen der mit der Milch gesäugten Nachkommen wurde Fremd-DNA gefunden. Zudem berichten die Autoren über Veränderungen der Aktivität bestimmter Enzyme.

Ralf Einspanier wies darauf hin, dass der Nachweis mit dem Futter aufgenommenen rekombinanter DNA-Fragmente in Geweben von Tieren nicht neu sei. Dabei handele es sich in der Regel, wie auch in der Tudisco-Studie, nicht um funktionelle Gene sondern um kurze DNA-Sequenzen. Die Studie von Tudisco *et al.* weise zudem Defizite auf, wie fehlende Informationen über die als Kontrolle verwendete Sojabohnensorte und vergleichende Inhaltsstoffanalysen der verabreichten Sojabohnen. Für eine Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich möglicher Wirkungen auf den Metabolismus fehlen darüber hinaus Angaben zu den natürlichen Schwankungsbreiten der Enzymaktivitäten. Die von den Autoren der Studie nahegelegte Vermutung, wonach die veränderte Enzym-Aktivität einen generellen Anstieg des Zellmetabolismus und möglicherweise Langzeiteffekte zur Folge haben könne, sei anhand der Ergebnisse der Enzymaktivitätsbestimmungen nicht nachvollziehbar.

Als Ergebnis der Diskussion wurde festgestellt, dass die Arbeit von Tudisco *et al.* bereits mehrfach publizierte Ergebnisse bestätigt und keinen Beleg für einen horizontalen Gentransfer bei Säugetieren, d.h. die Integration der mit der Nahrung aufgenommenen heterologen

Gene, in das Genom der Tiere, liefert. Der transiente Übergang von mit der Nahrung aufgenommener DNA in Gewebe von Tieren kann als natürlicher Vorgang bewertet und auch für den Menschen nicht ausgeschlossen werden. Er stellt auch dann kein erhöhtes Risiko dar, wenn es sich um rekombinante DNA-Sequenzen aus gentechnisch veränderten Organismen handelt.

Die Kommission beschloss, eine Stellungnahme zu der Studie von Tudisco *et al.* zur Veröffentlichung auf der Homepage des BfR zu erarbeiten ([http://www.bfr.bund.de/cm/343/gentransfer\\_aus\\_futterpflanzen\\_auf\\_hoehere\\_tiere.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/gentransfer_aus_futterpflanzen_auf_hoehere_tiere.pdf)).

### **3 Bedeutung von Fütterungsstudien für die Sicherheitsbewertung gentechnisch veränderter Lebens- und Futtermittel**

Gerhard Flachowsky erläuterte zunächst die globalen Bedingungen der Lebensmittelproduktion. Während die Bevölkerungszahlen steigen werde die Pflanzenproduktion durch zunehmend geringer verfügbare Ressourcen, wie Ackerflächen, Wasser, fossile Energieträger und Mineralien, eingeschränkt. Der ernährungsphysiologisch wünschenswerte Anteil tierischen Eiweißes in der Nahrung wird in vielen Entwicklungsländern nicht erreicht während er in einigen Industrieländern zu hoch sei. Insgesamt jedoch sei eine Verdoppelung der Fleisch- und Milchproduktion notwendig. Dazu bedürfe es der effizienten Nutzung aller verfügbaren Ressourcen, um hohe und stabile Erträge insbesondere von Soja, Mais, Raps und weitere Futterpflanzen. Mit Hilfe moderner Technologien sollte der vorhandene Genpool genutzt werden, um Pflanzen mit neuen Eigenschaften, z.B. Resistenzen gegen biotischen und abiotischen Stress, zu versehen. Wünschenswert seien auch genetische Veränderungen, die eine Erhöhung des Nährwerts oder eine Reduzierung unerwünschter Stoffe bewirken.

In wieweit Fütterungsstudien zur Sicherheitsbewertung von Lebens- und Futtermitteln aus gentechnisch veränderten Pflanzen erforderlich sind, sollte im Einzelfall entschieden werden. Enthält die gentechnisch veränderte Pflanze lediglich einzelne definierte neue Inhaltsstoffe bzw. wurden die Gehalte natürlicher Inhaltsstoffe verändert, konzentriert sich die Bewertung auf diese Inhaltsstoffe. Dies kann – in Abhängigkeit von den verfügbaren Informationen – die Prüfung dieser Substanzen erfordern. Wenn aber als Ergebnis der molekularen und der vergleichenden Analysen wesentliche Inhaltsstoffveränderungen festgestellt werden oder Unsicherheiten hinsichtlich der Bewertung unbeabsichtigter Veränderungen verbleiben, sollten 90-tägige Fütterungsstudien an Labornagern mit dem Lebens- bzw. Futtermittel durchgeführt werden. Langzeit- oder Mehrgenerationenstudien, die auf die Untersuchung möglicher Langzeiteffekte auf die Gesundheit und Fruchtbarkeit von Mensch und Tier gerichtet sind, sind nur in spezifischen Fällen erforderlich, z.B. wenn aus der 90-tägigen Studie Hinweise auf mögliche schädliche Wirkungen resultieren, die einer weiteren Abklärung bedürfen.

In spezifischen Fällen können Untersuchungen auf mögliche Änderungen der Verdaulichkeit von Nährstoffen für die Sicherheitsbewertung relevant sein. Dazu eignen sich Fütterungsstudien an den entsprechenden Nutztieren. Damit lassen sich beispielsweise mögliche Effekte von Inhibitoren wie Phytase auf die Bioverfügbarkeit von Nährstoffen oder die Umwandlung von  $\beta$ -Carotin in Vitamin A überprüfen.

Einvernehmen bestand darüber, dass über die Notwendigkeit von Fütterungsstudien im Einzelfall und anhand entsprechender sicherheitsrelevanter Hypothesen entschieden werden sollte. Die Durchführung solcher Studien sollte in Anlehnung an die verfügbaren international akzeptierten Leitlinien und Empfehlungen erfolgen.

Zu den Anforderungen an die Sicherheitsbewertung gentechnisch veränderter Tiere und daraus hergestellter Lebens- und Futtermittel erarbeitet die EFSA derzeit Empfehlungen. Der Entwurf wird, sobald er verfügbar ist, den Kommissionsmitgliedern zur Kommentierung übermittelt werden.

#### 4 Vergleichende Studien zur Bewertung der Allergenität

Stefan Vieths stellte das vom GMO Panel der EFSA erarbeitete Dokument *Scientific Opinion on the assessment of allergenicity of GM plants and microorganisms and derived food and feed* vor. Von der Vielzahl der Kommentare, die zum Entwurf eingegangen waren, seien nur wenige in der Endfassung des Dokuments berücksichtigt worden. Ein EFSA-Dokument mit Kommentaren bezüglich der Annahme bzw. Ablehnung der eingegangenen Kommentare ist bisher nicht verfügbar.

Das umfangreiche Dokument enthält eine Beschreibung des derzeit angewendeten Bewertungsprozesses. Es gibt zudem einen umfassenden Überblick über die Erkenntnisse zu Lebensmittelallergien und identifiziert Wissenslücken und Unsicherheiten. Im ersten Teil sind konkrete Empfehlungen zur Untersuchung des allergenen Potentials von Proteinen aufgeführt, die sich an dem in den Leitlinien von Codex Alimentarius und EFSA beschriebenen *weight of evidence approach* orientieren. Zu den notwendigen Untersuchungen gehört der Vergleich der Aminosäuresequenzen neuer Proteine mit denen bekannter Allergene und Stabilitätsstudien in simulierten Verdauungsflüssigkeiten. In spezifischen Fällen sind darüber hinaus *in vitro* IgE-Bindungsstudien erforderlich.

Insgesamt beinhaltet das Dokument jedoch nur wenige Aspekte, die zu einer Verbesserung der derzeit üblichen Bewertung des allergenen Potentials führen könnten. Dazu gehört der Hinweis, dass nur regelmäßig aktualisierte Sequenzdatenbanken verwendet werden und auch Zöliakie-auslösende Peptide in den Sequenzvergleich einbezogen werden sollten. Für nicht sinnvoll hält Stefan Vieths dagegen den Vorschlag, Allergendatenbanken durch Aufnahme von Proteinen, die in Tieren Allergien auslösen können, zu erweitern, weil diese keine Rückschlüsse auf Allergenität beim Menschen zulassen. Die Relevanz der empfohlenen Untersuchungen zur Überprüfung möglicher Veränderungen der Gehalte endogener Allergene stellte Stefan Vieths in Frage, weil diese für Allergiker, die entsprechende Produkte unabhängig von der genetischen Veränderung meiden, kaum Bedeutung habe.

Mit Bezug auf die EFSA-Stellungnahme zur Bewertung der Allergenität hat Österreich der OECD *Task Force on the Safety of Novel Foods and Feeds* einen Vorschlag zur Ergänzung der von dieser Task Force herausgegebenen Konsensdokumente zur vergleichenden Inhaltsstoffanalyse von Pflanzenarten, die für die Herstellung von Lebens- und Futtermittel von Bedeutung sind, vorgelegt. Die Dokumente enthalten Daten zu den Gehalten relevanter Nährstoffe sowie toxischer und anti-nutritiver Substanzen und auch Informationen zu endogenen Allergenen. Diese gehören allerdings derzeit nicht zu den Parametern, deren vergleichende Analyse empfohlen wird. Mit Verweis auf das zur Überarbeitung anstehende Sojabohnen-Konsensdokument zielt der österreichische Vorschlag darauf, die bekannten endogenen Allergene von Pflanzen als weitere Parameter für vergleichende Analysen vorzuschlagen. Der Task Force wird vorgeschlagen, die hierfür erforderlichen Maßnahmen zu identifizieren.

Es bestand Einvernehmen darüber, dass Baseline-Daten zu Allergenkonzentrationen wünschenswert wären. Proteomische Methoden könnten dazu einen Beitrag leisten.

## 5 EFSA Report „Statistical considerations for the safety evaluation of GMOs“

Der von der EFSA herausgegebene Bericht zu statistischen Aspekten der Sicherheitsbewertung wurde von Thomas Frenzel erläutert. Im Unterschied zu den derzeit in den EFSA-Leitlinien zur Sicherheitsbewertung gentechnisch veränderter Organismen enthaltenen Hinweisen zur Anwendung statistischer Verfahren für die Auswertung der vergleichenden Inhaltsstoffanalysen gebe dieser Bericht klare und detaillierte Handlungsanleitungen.

Es wird unterschieden zwischen Untersuchungen auf Unterschiede zwischen GVO und Vergleichsorganismus mit vergleichbarem genetischem Hintergrund, dem „Conventional Counterpart“ (*proof of difference*) und auf Äquivalenzen zwischen GVO und kommerziellen Linien, die in denselben Feldstudien angebaut werden (*proof of equivalence*). Die erhobenen Daten sollen künftig in der Form von Plots präsentiert werden. Hierfür enthält der Bericht einen Programmcode.

Hinweise auf Datenbankinformationen für Referenzlinien sollen künftig nicht mehr als ausreichend angesehen werden. Für die Auswertung ist der parallele Anbau von mindestens sechs konventionellen Sorten an mindestens acht Standorten vorgesehen. An jedem der Standorte sind mindestens vier mit kommerziellen Sorten bepflanzte Bereiche, darunter mindestens drei verschiedene Sorten, vorzusehen. Neu ist auch die Akzeptanz von nur einer Anbausaison, sofern keine statistisch signifikanten Unterschiede bzw. wenn Äquivalenz zwischen dem GVO und den Vergleichsorganismen festgestellt wurden. Statistische Auswertungen sollen sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung von Ausreißern durchgeführt werden. Auch Unterschiede an einzelnen Standorten sind zu berücksichtigen. Zudem sind die Rohdaten und der für die Auswertung angewendete Programmcode den Antragsunterlagen beizufügen.

Thomas Frenzel wies darauf hin, dass bisher unabhängig von der statistischen Methode in den meisten Fällen substanzielle Äquivalenz festgestellt wurde. Relevant im Hinblick auf die Ergebnisse der zukünftigen Analysen sei vor allem die Auswahl der kommerziellen Vergleichssorten und der Standorte. Beides beeinflusse die Ergebnisse stark und müsse daher repräsentativ und begründet sein. Leitlinien hierfür enthält der Bericht nicht. Auch konkretere Hinweise zur Gestaltung des Versuchsdesigns wären hilfreich.

Aber auch die Auswahl des „Comparators“ in der *proof of difference* Analyse ist von Bedeutung. Dazu hat die EFSA einen detaillierten Leitlinienentwurf zur Kommentierung vorgelegt. Darin wird nach wie vor eine nahe isogene Linie als Vergleichspartner gefordert. Null-Segreganten sollen außer bei *stacked events* lediglich als ergänzende Vergleichslinien akzeptiert werden. Sie sind jedoch nach Ansicht einiger Kommissionsmitglieder zur Identifizierung spezifischer möglicher unbeabsichtigter Veränderungen besser geeignet.