https://www.gen-ethisches-netzwerk.de/node/1366

Gen-ethischer Informationsdienst

Gv-Erbsen

AutorIn
Armin Spök
Rudolf Valenta

Australische WissenschaftlerInnen hatten in einer Publikation berichtet, dass die Bildung eines Proteins aus Bohnen in gentechnisch veränderten Erbsen dazu führt, dass dieses Protein zu einer erhöhten Immunreaktion bei Versuchstieren führt. Die beiden Interviewpartner haben sich diesen Fachzeitschriftsbeitrag genauer angesehen.

Sie haben eine Untersuchung von gentechnisch veränderten [gv] Erbsen aus dem Jahre 2005 erneut in Augenschein genommen. Warum wurde diese drei Jahre später noch einmal hervorgeholt?

Spök: In erster Linie war dafür das Interesse des Auftraggebers, des Bundesamtes für Naturschutz, verantwortlich. Die Studie von Prescott und Kollegen hatte relativ großes Interesse ausgelöst, und es ist auch nicht verwunderlich, dass dieses Interesse auch eine längere Zeit angehalten hat. Die Studie ist insofern besonders, als dass sie mögliche negativen gesundheitliche Effekte im Zusammenhang mit gentechnisch veränderten Pflanzen zeigt. Es gibt nur sehr wenige andere Beispiele. Ich möchte hier vielleicht noch die Arbeit von Nordlee und Kollegen1 nennen, die an transgenen Sojapflanzen gearbeitet hatten. Zweitens wäre dies die erste Studie, die einen bisher nur vermuteten Zusammenhang aufzeigt, nämlich dass Proteine bei Expression in gentechnisch veränderten Pflanzen strukturell gegenüber dem ursprünglichen nativen Protein verändert sein können und, dass diese strukturelle Veränderung riskorelevante, im Fall der Studie immunogene Effekte, haben kann. Insofern gab es ein doppeltes Interesse, sich die Ergebnisse dieser Studie anzuschauen. Dass es so lange gedauert hat, mag an der Schwierigkeit liegen, die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich ihrer Tragweite richtig einzuschätzen.

Sie haben an der Studie einige Punkte kritisiert, insbesondere methodologisch. Die Frage, die sich mir stellt ist: Bleibt denn am Ende überhaupt etwas übrig?

Valenta: Es gab einzelne Aspekte, die schon ganz interessant waren, auch wenn ich mich über die Methoden, die bei dieser Studie angewendet wurden, doch zum Teil sehr gewundert habe und damit die Untersuchung sehr fragwürdig ist. Das haben wir in unserer Besprechung ja sehr detailliert beschrieben.

Was haben Sie herausgefunden?

Spök: Zunächst einmal muss man feststellen, dass - wieder einmal - alles komplizierter ist, als es den Anschein hat. Es finden sich in der Studie von Prescott und Kollegen einige Mängel, die deren

Interpretationen entweder in geringerem Ausmaß stützen oder - speziell dann auch nach der Meinung von Rudolf Valenta - oft gar nicht stützen. Die Schlussfolgerung, das transgene, neu in der transgenen Erbse produzierte Protein sei strukturmodifiziert, lässt sich so nicht aus den Ergebnissen ableiten. Aber der immunogene Effekt ist ja trotzdem da. Dann muss er anders erklärbar sein. Und der hängt doch sehr wahrscheinlich mit dem Einfügen des Transgens zusammen. Wir haben dann auch spekuliert, was andere Ursachen sein können. Dies könnten zum Beispiel Verunreinigungen aus den transgenen Pflanzen in den Proben gewesen sein, die übersehen worden sind. Das heißt solche Proteine, die mit dem verwendeten Verfahren aus den transgenen Erbsen mit gereinigt worden sind. Das würde unsere ursprüngliche These, die wir schon 2005 formuliert hatten, stützen, dass man bei einer Allergenitäts-Abschätzung nicht nur das Protein selbst im Auge behalten sollte, sondern die gesamte gentechnisch veränderte Pflanze einer solchen Untersuchung unterziehen sollte, was allerdings methodisch nicht ganz trivial ist.

Ich würde Ihnen gerne eine Stelle aus Ihrem Review vorlesen: „On the other hand, the Prescott study clearly shows (...) and certain experiments demonstrate that exposure to the transgenic protein can increase the immunogenicity of other unrelated proteins which are administered together with the transgenic protein". Ich habe den Eindruck, dass man diese Stelle auch so verstehen, so lesen kann, dass es eine Art von „Ansteckung" zwischen den Proteinen gibt.

Spök: Die Begriffe Ansteckung beziehungsweise Ansteckungsgefahr irritieren mich, da sie Dinge nahelegen, die nichts mit dem zu tun haben, was wir gefunden haben. Das würde ja fast nahelegen zu sagen, dass es hier um immunogene Effekte geht, die durch Kontakt mit einem transgenen Protein entstehen, und auch noch weiter übertragen werden können. *Valenta:* Das ist aber anders gemeint. Und es ist ein Punkt, den wir schon lange moniert haben. Wenn gentechnisch veränderte Pflanzen untersucht werden, dann wird nur nach dem neu eingefügten Protein, dem neu eingefügten Gen geschaut. Es wird nicht die ganze Pflanze untersucht, sondern es wird geschaut, ob dieses Protein allergen ist, oder nicht. Wenn in einer Pflanze ein neues Protein gebildet wird, dann ändert sich etwas in dem Haushalt der Pflanze. So dass es theoretisch passieren kann, dass die Pflanze andere Proteine produziert, die zum Beispiel allergen wirken können beziehungsweise, dass sich an der Art wie andere Proteine vom Immunsystem verarbeitet werden, etwas ändert. Das ist nicht eine direkte Folge des künstlich eingefügten Proteins. Dazu haben wir schon vor ein paar Jahren gesagt, dass es sicherlich eine gute Idee ist, wenn man die veränderte Pflanze und die unveränderte Mutterpflanze mit einander vergleicht. Oder mit anderen Worten, dass man jetzt nicht nur das isolierte Protein nimmt, sondern die ganze Pflanze, die dieses Protein XY exprimiert. Diese Pflanze sollte dann mit einer Pflanze verglichen werden, die das neue Protein nicht bildet. Und in dem Fall der Untersuchung von Prescott und Kollegen gab es die Beobachtung, dass wenn man das gemeinsam mit anderen Proteinen untersucht hat, dass diese anderen Proteine dadurch besser immunogen waren, das heißt eine bessere Immunreaktion des Körpers ausgelöst haben. Das war eigentlich der interessante Aspekt.

Und dann ist es - in dem vorliegenden Fall und mit dem vorhandenen Datenmaterial - zunächst einmal Spekulation, woran das gelegen haben könnte.

Valenta: Das kann man so sagen. Nur: Den Effekt, die Immunreaktion, die kann man ja aus den Daten herauslesen, der Effekt kann beschrieben werden. Allerdings ist das von den AutorInnen nicht besonders gut aufgearbeitet worden. Zudem haben sie nur IgG-Antikörper untersucht, was schon eine Immunreaktion ist. Aber wenn man Allergenitäts-Tests macht braucht man eine andere Gruppe von Molekülen des Immunsystems, nämlich die so genannten IgE-Antikörper.

Sie kommen dann auf die so genannten pleiotropen Effekte[2], bei denen nicht unbedingt klar ist, ob sie Effekte sind die auf der Ebene der DNA realisiert werden oder auf der Ebene des Haushaltes der Pflanzenzelle, im so genannten Metabolismus, stattfinden.

Valenta: Ja, genau, das ist bisher nicht geklärt. Letztendlich muss man diese Dinge auch nicht ergründen. Es reicht eigentlich, wenn man sauber zeigt, dass etwas passiert und dass die Pflanze eine schädliche Wirkung hat. Nur weil sie immunogener wird, heißt das noch lange nicht, dass die Pflanze auch allergener wird. Wir haben immer gesagt, dass uns eigentlich gerade diese pleiotropen Effekte interessieren. So eben auch in dieser Untersuchung. Und dort hätte man eigentlich diese Pflanze mit der ursprünglichen in Immunisierungs-Experimenten vergleichen müssen. *Spök:* Der Begriff pleiotrope Effekte beschreibt einen ziemlich unscharfen Typus von Effekten, jenseits der intendierten Effekte und zum Teil auch jenseits des konkreten Zielproteins. Wenn ich ein Gen in die Erbse einfüge, dann sehe ich eventuell auch Verschiebungen im Stoffwechsel und in dem Fall war die Vermutung, dass die immunogenen Effekte durch solche pleiotrophen Effekte hervorgerufen worden sind oder hervorgerufen worden sein könnten; zum Beispiel indem es Veränderungen im Proteinprofil gegeben hat. Vielleicht sind irgendwelche allergenen Proteine hochreguliert worden. Vielleicht sind irgendwelche Proteine tatsächlich strukturmodifiziert worden, vielleicht waren das aber andere, das weiß man nicht. Vielleicht gibt es nicht-proteinogene Verunreinigungen, die hier die Probleme bereiten. Man kann das nach dem derzeitigen Stand schwer sagen, aber die Hochregulierung von bestimmten allergenen Proteinen ist ja nicht so ganz völlig neu. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass es bei bestimmten Stressoren zu Veränderung der Genexpression kommt. Und zum Teil werden dabei pflanzliche Proteine hochreguliert, von denen man weiß, dass sie allergen sind. Der Zusammenhang zur Prescott-Studie ist natürlich konstruiert. (...) Wir sagen im Wesentlichen „Es könnte sein, dass ...” und das muss man deswegen dann auch untersuchen.

Sie handhaben die Ergebnisse sehr vorsichtig. Was lässt sich für die Zulassungsverfahren ableiten? Sie stellen ja durchaus auch Forderungen auf.

Spök: Es gibt zwei Möglichkeiten: Entweder Prescott et al. haben recht, dann wäre dies ein Beleg, dass eine gentechnische Veränderung dazu führen kann, dass Proteine strukturmodifiziert werden. Das würde dann allerdings die Bedeutung der authentischen Testproteine[3] in den Fokus rücken. Wenn Prescott et al. in ihren Schlussfolgerungen falsch lagen, und es gibt diese pleiotrophen Effekte, dann würde das bedeuten, dass die Allergenitätsabschätzung richtig ist, wie wir sie in unserer Veröffentlichung aus dem Jahr 2005 vertreten. Es geht dann um die Testung der gesamten Pflanzen und die Untersuchung am tierischen Modell. Dazu muss man aber wissen, dass es bisher solche tierischen Modelle, das heißt Tierversuche für den hier verfolgten Zweck - die Abschätzung der Allergenität - nicht gibt. Hier ist zwar einschränkend zu erwähnen, dass das verwendete Tiermodel, nicht geeignet ist für die Detektion des häufigsten Typs allergischer, die so genannten IgE-vermittelten Lebensmittelreaktionen. Außerdem ist ein Versuchsdesign mit Injektionen in die Fussballen von Mäuse nicht sehr repräsentativ für die Exposition mit gv-Lebensmittel beziehungsweise -Pflanzen. Auf der anderen Seite zeigt die Prescott-Studie aber eben auch, das transgene Pflanzen und bestimmten Bedingungen eine Immunantwort auslösen können beziehungsweise dass das transgene Protein die Immunogenität von anderen Proteinen verändern könnte. Die Forderungen laufen aber alle auf mehr Tierversuche hinaus, egal ob man jetzt die verbesserten Allergenitätstests nimmt oder die Standardisierung von 90-Tagen-Fütterungsversuche für die Untersuchung der toxischen Effekte. Und das ist natürlich gegenläufig zu vielen anderen Initiativen.

Wir bewegen uns hier ja in einem Bereich, der Entwicklung der Zulassungsverfahren für GVO, in dem insbesondere Sie, Herr Spök, seit Jahren arbeiten - sei es mit Herrn Valenta, sei es mit anderen. Sie haben verschiedene Berichte und andere Publikationen über die Zulassungsverfahren erstellt und veröffentlicht. Kann man denn Ihrer Meinung nach sehen, dass sich bei diesen Zulassungsverfahren etwas getan hat, dass sie sich verbessert haben, dass die Antrags-Dossiers besser geworden sind?[4]

Spök: Meiner Einschätzung nach hat sich doch einiges getan. Wenn man sich die Risikoabschätzungs-Dossiers für die Marktzulassung aus der Mitte der neunziger Jahre anschaut und diese vergleicht mit modernen, aktuellen Dossiers; oder wenn man sich die die Leitlinien der Behörden für die Risikoabschätzung, aus dieser Zeit anschaut und sie mit den heutigen vergleicht, dann sieht man schon, dass

sich viel getan hat und die heutigen Leitlinien sehr viel detaillierter sind. Wie die Risikoabschätzung abläuft, wie sie dokumentiert ist, wie die Schlussfolgerungen untermauert sind. Oder auch, wie transparent das Ganze ist, da würde ich viele Entwicklungen als sehr positiv ansehen. Es hat eine sichtbare, eine deutliche Entwicklung gegeben. Das bedeutet aber meines Erachtens nicht, dass man sich zurücklehnen kann, da es nach wie vor Schwachstellen und Unklarheiten gibt.

Die mögliche Allergenität gentechnisch veränderter Organismen oder der aus ihnen resultierenden Produkte ist seit langem ein Thema in der Debatte um gentechnisch veränderte Lebensmittel. Die Proponenten der gv-Produkte sagen, diese seien die am besten untersuchtesten Lebensmittel überhaupt. Was ist aus Ihrer Sicht von solchen Aussagen zu halten?

Spök: Die GVO sind sicher besser untersucht als konventionelle Pflanzen, da gibt es überhaupt keinen Zweifel. Die Frage ist, ob sie deshalb automatisch sicherer sind. Das kann man nämlich in dieser Absolutheit nur dann aussagen, wenn man davon ausgeht, dass auch das Risikopotential vergleichbar ist. Es steckt also eine Grundannahme darin, dass diese Vergleichbarkeit gegeben ist und in dieser pauschalen Form sehe ich das nicht. Ich will gar nicht abstreiten, dass es auch bei der konventionellen Züchtung zu bestimmten negativen Effekten kommen kann. Aber ich muss einer Gesellschaft das Recht einräumen, dass sie bei einer neuen Technologie genauer hinschaut. Wenn wir dieses Recht in Abrede stellen, dann gäbe es auch kein Chemiekalienrecht, das bis vor kurzem auf der Unterscheidung von Alt- und Neustoffen beruhte. Hier hatte man erklärt, dass 100.000 Substanzen, die bekannt waren, die so genannten Altstoffe, weiter vermarktet werden dürfen und nur neue Substanzen eingehend geprüft werden müssen.

Und das neueste Chemiekalienrecht der EU, REACH5, zeigt ja auch, dass es zudem möglich ist, auch von einer solchen Entscheidung abzurücken. Jetzt werden ja praktisch alle Chemiekalien überprüft.

Spök: Ja, genau. Und das kann ja auch den konventionellen Pflanzen passieren, dass man früher oder später darauf kommt, dass zum Beispiel Pflanzen, die mit bestimmten Züchtungsmethoden erzeugt worden sind, ebenfalls genauer geprüft werden müssen.

Welche Rolle spielen eigentlich epidemiologische Untersuchungen in dem Kontext Allergenität und Lebensmittelsicherheit von GVO? Werden diese zwangsläufig erst nach der Markteinführung durchgeführt?

Spök: Ich habe mir die Situation in den USA in diesem Zusammenhang nicht genauer angesehen, aber nach meiner Wahrnehmung gibt es dort auch nichts, das man sich - in diesem Sinne - anschauen muss. Es werden keine epidemiologischen Untersuchungen durchgeführt und die Tatsache, dass bisher keine Auffälligkeiten festgestellt worden sind, - dass oft gehörte Argument bedeutet vor allem, dass es eine bestimmte Kategorie von schweren und auffälligen Effekten nicht gegeben hat. Schleichende, langfristige Effekte wird man ohne epidemiologische Studien nicht bemerken und solche Studien werden nach meinem Wissen nirgendwo durchgeführt. Allerdings könnte ich auch nicht sagen, wie es überhaupt möglich wäre, mit derartigen Studien sinnvolle Ergebnisse zu generieren, angesichts der Komplexität der Lebensmittelverarbeitung, der Vielfalt der Lebensmittel-Inhaltsstoffe und der Komplexität der Ernährungsmuster. *Valenta:* Ich habe seit je her die Meinung vertreten, dass man immer, bevor man etwas massiv irgendwo einführt, ob das jetzt eine gentechnisch modifizierte Pflanze ist oder ob das Kiwis aus Australien sind, dass man für beide Arten eine Risikobewertung machen sollte, die von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Zwei dieser Faktoren sind zum Beispiel die Menge des zu bewertenden Stoffes und die Art mit der jemand am Ende mit diesem Stoff in Berührung kommt. Aber die Bewertung des Risikos unterscheidet sich da nicht. Wir haben in der Vergangenheit schon detailliert beschrieben, wie man das machen sollte.(4)

Was sind Ihrer Meinung nach die dringendsten, bisher nicht genannten Punkte bei der Reformierung und Verbesserung der Zulassungsverfahren? Politisch oder wissenschaftlich - wie sollte die

Risikoabschätzung und das Zulassungsverfahren für gentechnisch veränderte Organismen und Produkte durchgeführt und entschieden werden?

Spök: Politik und Wissenschaft müssen zusammen arbeiten. Die Politik legt die Rahmenbedingungen für die Risikoabschätzung fest. Dann kommt die Wissenschaft und führt die Risikoabschätzung durch. Deren Ergebnisse müssen aber in letzter Instanz wieder von der Politik bewertet werden. Bestimmte Empfehlungen zur Verbesserung des Verfahrens haben wir in der Vergangenheit immer wieder in Veröffentlichungen beschrieben. Wichtig ist mir, dass der eingeschlagene Weg der fortlaufenden Verbesserungen weiterverfolgt wird, dass die Transparenz erhalten bleibt beziehungsweise weiter vergrößert wird und dass ein breiterer Kreis von Expertinnen und Experten beteiligt wird.

Gerade die in der Europäischen Union für die Risikoabschätzung von GVO zuständige Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, die EFSA, ist in den vergangenen Jahren zunehmend in die Kritik geraten. Wenn die EFSA selbst den Ball, der ihr zugeworfen wurde, annimmt und eingesteht, sie müsse die Verfahren deutlich verbessern, ist die Forderung seitens mancher Regierungen und der Zivilgesellschaft nach einem Zulassungs-Moratorium für gentechnisch veränderte Organismen dann nicht zwangsläufig?

Spök: Das ist aus meiner Sicht nicht der Fall. Sie müssen auch sehen, dass die EFSA ja in einer Zwickmühle steckt: Nimmt sie den Ball, gesteht sie damit in den Augen mancher Beobachter Fehler ein, nimmt sie den Ball nicht auf, dann wirft man ihr Untätigkeit vor.

Herr Spök, Herr Valenta, wir danken für das Gespräch.

Das Gespräch führte Christof Potthof.

- 1Nordlee JA et al. (1996): Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. New England Journal of Medicine, Band 334 (11), Seiten 688 bis 692. Im Netz unter: http://content.nejm.org.
- 2Pleiotrope Effekte sind solche Effekte, die ausgehend von einem Gen an verschiedenen Stellen zu Tage treten und verschiedene Eigenschaften beeinflussen können.
- 3Spök und Kollegen haben wiederholt vorgeschlagen, dass bei der Überprüfung von Allergenität und/ oder Toxizität von gentechnisch veränderten Pflanzen und/ oder ihren Inhaltsstoffen die Stoffe aus den Pflanzen beziehungsweise die ganzen Pflanzen untersucht werden müssen und nicht, wie es in den vergangenen Jahren oft gemacht wurde, dass zum Beispiel ein Toxin, dass in einer gentechnisch veränderten Pflanze produziert werden soll, im Rahmen des Zulassungsverfahrens in einer Variante untersucht wird, die von einem Bakterium hergestellt wurde.
- 4Siehe zum Beispiel: Spök, A et al. (2005): Suggestions for the Assessment of the Allergenic Potential of Genetically Modified Organisms. International Archive of Allergy and Immunology, Band 137, Seiten 167 - 180. Oder: Spök, A et al. (2003): Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten - Teil 2 A. Untersuchungen zur Praxis und Empfehlungen zur Standardisierung der Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Lebensmitteln, Monographien 164A, Umweltbundesamt Wien.
- 5REACH = Registrierung, Evaluierung und Autorisierung von Chemikalien. Die neue europäische Chemikalienregulierung (Verordnung EG/1272/2008 vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen) ist am 1. Juli 2007 in Kraft getreten.

Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 192 vom März 2009
Seite 7 - 10