



berlin-brandenburgische
AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

Grundsätze der Abschätzung möglicher gesundheitlicher Wirkungen gentechnisch veränderter Organismen

Gutachten im Auftrag der Berlin-Brandenburgischen
Akademie der Wissenschaften,
AG Gentechnologiebericht

Dr. Susanne Stirn, Hamburg
Oktober 2007

1. Grundsätze der Abschätzung möglicher gesundheitlicher Risiken gentechnisch veränderter Organismen

Neue Lebensmittel werden in der Regel vor ihrer Vermarktung nicht einer Prüfung ihrer gesundheitlichen Wirkungen unterzogen. Demgegenüber stehen Lebens- und Futtermittel aus gentechnisch veränderten Organismen unter einem Zulassungsvorbehalt, d.h. mögliche Wirkungen auf Gesundheit und Umwelt werden vor der Markteinführung geprüft. Dies wurde als notwendig erachtet, da mit dieser Technik neuartige Risiken verbunden sein könnten:

- Durch die Möglichkeit gentechnischer Methoden, Erbinformationen über Artgrenzen hinweg zu übertragen, können neue Proteine in Lebensmittel gelangen, mit denen keine Erfahrungen als Lebensmittel vorliegen, wie z.B. Proteine aus bestimmten Bakterien, Viren oder Tieren (z.B. Spinnen).
- Es können aber auch allergen oder toxisch wirkende Proteine in Lebensmittel übertragen werden, in denen sie vorher nicht vorhanden waren und in denen die von einer Allergie betroffene Personen sie nicht erwarten.
- Darüber hinaus kann es durch den ungerichteten Einbau der neuen Erbinformation oder durch neue Wechselwirkungen im Stoffwechsel zu Veränderungen in der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe der Wirtspflanze kommen.

Vor der Vermarktung von Lebens- und Futtermitteln aus gentechnisch veränderten Organismen werden daher mögliche Wirkungen auf Umwelt und Gesundheit erfasst und bewertet.

Die Abschätzung möglicher gesundheitlicher Wirkungen gentechnisch veränderter Organismen (GVO) beruht auf dem Grundsatz, dass gentechnisch veränderte Organismen zur Risikoabschätzung am besten mit ihren nicht-gentechnisch veränderten Ausgangsorganismen verglichen werden sollen. Dieser Überlegung liegt die Annahme zugrunde, dass es eine absolute Sicherheit bei Lebensmitteln nicht gibt und nicht geben kann – so enthalten z.B. viele Lebensmittelpflanzen toxische oder unverträgliche Substanzen – wir aber langjährige Erfahrung mit ihrem sicheren Umgang haben („history of safe use“). Diese konventionell erzeugten Pflanzen können damit als Vergleichsbasis für gentechnisch veränderte Pflanzen dienen. Dies ist die Grundlage des Konzeptes der „substantial equivalence“ oder „wesentlichen Gleichwertigkeit“, das ursprünglich von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Food and Agriculture Organization of the UN (FAO) und der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) vorgeschlagen (FAO/WHO, 1990; OECD, 1993) und Grundlage vieler Regulierungen zu gentechnisch veränderten Organismen geworden ist (FDA, 1992; EU, 2003a).

Die Sicherheitsbewertung der GVO wird dabei in zwei Schritten durchgeführt: Zunächst werden in einer vergleichenden Analyse Unterschiede zwischen dem GVO und dem konventionellen Vergleichsorganismus identifiziert. In einer anschließenden Abschätzung werden die Auswirkungen dieser identifizierten Unterschiede auf die Gesundheit von Mensch und Tier bewertet. Dies bezieht sich sowohl auf die beabsichtigten als auch auf unbeabsichtigten Unterschiede (EFSA, 2006). Der Vergleich wird auf den jeweiligen Einzelfall bezogen vorgenommen („case-by-case“) und beinhaltet die vergleichende Analyse der molekularen, agronomischen und morphologischen Charakteristika der betreffenden Organismen sowie deren chemische Zusammensetzung (OECD, 1998).

Für Anträge auf Inverkehrbringen gentechnisch veränderter Organismen in der Europäischen Union hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit, EFSA, 2006 ein „guidance document“ veröffentlicht, das die komplette Risikoabschätzungsstrategie darlegt und Antragstellern die wichtigsten Punkte auflistet, die berücksichtigt werden sollten (EFSA, 2006). Dabei werden folgende Punkte als wichtige Bestandteile einer Analyse der Lebensmittelsicherheit gentechnisch veränderter Pflanzen angesehen und geprüft (EFSA, 2006):

- alle toxikologisch relevanten Informationen über die untransformierte Wirtspflanze,
- die Herkunft des eingeführten genetischen Materials,
- die stabile Integration und Expression des eingeführten Genmaterials,
- Informationen über die agronomischen Eigenschaften der transgenen Pflanze,
- mögliche Allergenität und Toxizität des eingeführten Genproduktes,
- chemische Analyse der wichtigsten Nährstoffe und Toxine in der transgenen Pflanze im Vergleich zur Ausgangspflanze zur Aufdeckung möglicher unbeabsichtigter Wirkungen,
- mögliche Toxizität des Produktes aus der enzymatischen Wirkung des neu eingeführten Proteins (z.B. Metabolite von Pestiziden, Einflüsse auf den Hormonhaushalt der Pflanzen),
- Veränderungen in der Bioverfügbarkeit der Mikro- und Makronährstoffe,
- Auswirkungen des neuartigen Lebensmittels auf Essgewohnheiten und die Ausgewogenheit der Ernährung, unter Berücksichtigung verschiedener Kulturen

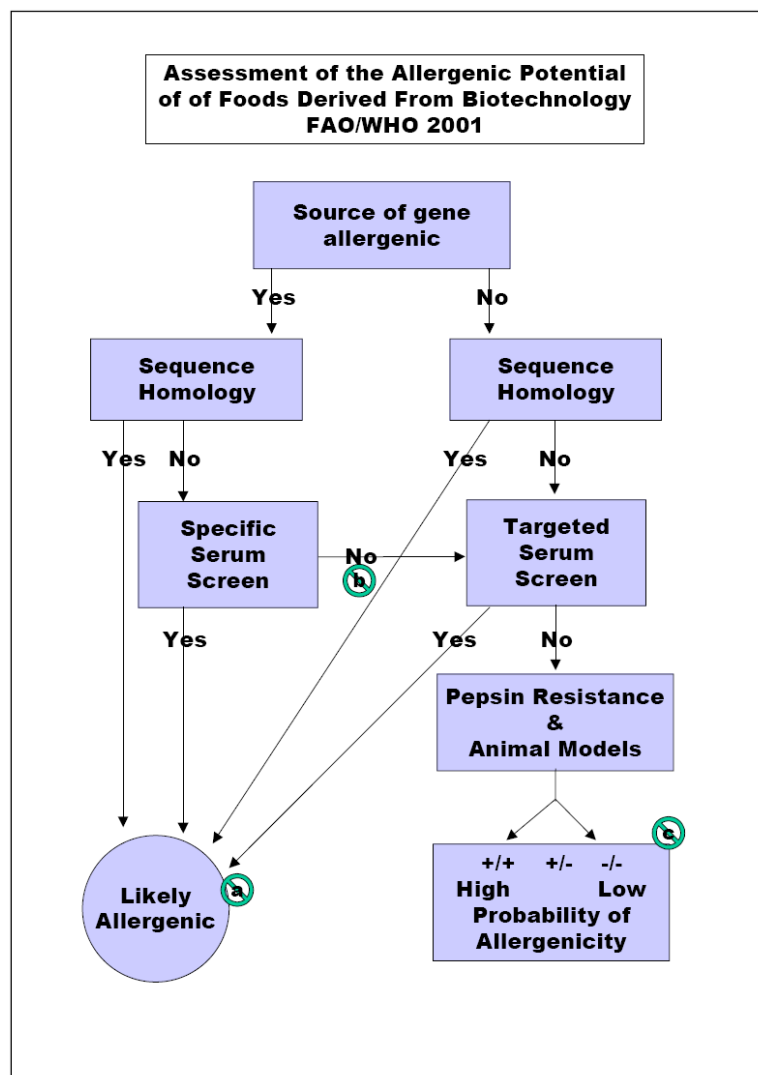
Im Folgenden werden die Abschätzung einer möglichen Allergenität und Toxizität der eingeführten Genprodukte, der Vergleich der chemischen Zusammensetzung sowie die Verwendung von Markergenen detaillierter dargestellt.

1.1 Abschätzung einer möglichen Allergenität

Lebensmittelallergene sind Proteine, die in sensitivierten Personen gesundheitliche Reaktionen auslösen. Die Sensitivierung erfolgt, wenn in genetisch prädisponierten Personen durch den Kontakt mit einem Protein eine Immunantwort ausgelöst wird. Die gesundheitlichen Auswirkungen beim Verzehr von Lebensmitteln, die diese Proteine enthalten, reichen von milden Reizungen bis zu schweren Schockreaktionen. Daher muss die mögliche Allergenität neu gebildeter Proteine bzw. die Veränderung der Bildung bekannter, endogener Allergene in gentechnisch veränderten Pflanzen abgeschätzt werden. Da es bisher keinen Test gibt, mit dem die Allergenität eines neuen Proteins vorhergesagt werden kann, werden die neu gebildeten Proteine auf charakteristische Eigenschaften bekannter Allergene geprüft. Da keines dieser Merkmale alleine aussagekräftig ist, kann nur aus der Summe der Ergebnisse der Vergleichstests eine Aussage zur möglichen Allergenität eines neuen Proteins getroffen werden.

Dazu hat die WHO in Zusammenarbeit mit der FAO einen Abschätzungsbaum entwickelt, der ständig weiterentwickelt wird (FAO/WHO, 2000; FAO/WHO, 2001; Codex alimentarius Commission, 2003).

Abbildung 1: FAO/WHO Entscheidungsbaum zur Abschätzung einer möglichen Allergenität



Dieser Abschätzungsbaum bildet auch die Grundlage der Vorgehensweise in Europa (EFSA, 2006): Wenn das übertragene Gen, das für das neue Protein codiert, aus einem Allergie auslösendem Organismus stammt, kann überprüft werden, ob es zu den allergenen Proteinen des Ausgangsorganismus gehört (s. linke Seite des Abschätzungsbaums). Dazu werden Vergleiche der Aminosäuresequenz mit bekannten Allergenen durchgeführt. Darüber hinaus werden Tests mit den Seren von Personen durchgeführt, die allergisch auf diese Organismen/Lebensmittel reagieren.

Schwieriger wird es bei Proteinen, die nicht aus einem bekanntermaßen Allergie auslösendem Organismus stammen (rechte Seite des Abschätzungsbaums): Hier werden charakteristische Eigenschaften bekannter Allergene zum Vergleich mit dem neuen Protein herangezogen. So wird zunächst ebenfalls ein Aminosäuresequenzvergleich mit bekannten allergenen Proteinen durchgeführt und die Stabilität des

neuen Proteins gegenüber der Verdauung (Pepsin-Resistenz) und Verarbeitung geprüft. Besteht eine Verwandtschaft des Ausgangsorganismus zu bekanntermaßen allergenen Organismen, werden zusätzliche Immuntests mit den gepoolten Seren von Personen durchgeführt, die auf die verwandten Organismen allergisch reagieren (targeted serum screen). Darüber hinaus werden Tierversuche vorgeschlagen, um die Wahrscheinlichkeit einer allergenen Reaktion auf den gentechnisch veränderten Organismus abzuschätzen.

Wenn beim Aminosäuresequenzvergleich keine Homologie zur Aminosäuresequenz bekannter Allergene gefunden wird (35% identische Aminosäuren in einem Bereich von 80 Aminosäuren) gilt eine Allergenität des neue Protein als „wenig wahrscheinlich“. Zur Absicherung dieser Einschätzung wird anschließend überprüft, ob das neue Protein resistent gegenüber der Verdauung im Magen-Darm-Trakt ist. Dies ist eine Eigenschaft vieler allergener Proteine, daher wird eine Pepsin-Resistenz als ein Hinweis auf ein allergenes Potential eingestuft (Codex alimentarius Commission, 2003).

Das Ergebnis dieses Abschätzungsbaums ist immer eine Aussage zur Wahrscheinlichkeit des neuen Proteins, eine allergische Reaktion auslösen zu können. Hat das Protein eine „geringe Wahrscheinlichkeit“ allergen zu wirken, darf es, nach abgeschlossener Sicherheitsabschätzung, vermarktet werden. Im Falle einer „hohen Wahrscheinlichkeit einer Allergie auslösenden Wirkung“ darf das Protein nicht in die Lebensmittelkette gelangen. Bei einer „mittleren Wahrscheinlichkeit“ einer allergenen Wirkung sollen weitere, auf den jeweiligen Fall bezogene Daten berücksichtigt werden (z.B. Häufigkeit der Exposition, Konzentration des Proteins nach Verarbeitung, Daten aus anderen Anwendungen, z.B. aus dem Arbeitsschutz) (Codex alimentarius Commission, 2003).

Da es noch keine etablierten Tierversuche zur Abschätzung der allergenen Wirkung eines Proteins gibt, werden zurzeit verschiedene Systeme, wie z.B. Versuche mit Ratten, mit allergenen und nicht-allergenen Proteinen getestet (König et al., 2004).

1.2 Abschätzung einer möglichen Toxizität

Die Sicherheitsabschätzung zur möglichen Toxizität wird ebenfalls „case-by-case“, d.h. auf den jeweiligen Einzelfall bezogen, durchgeführt. Grundlagen sind, wie oben ausgeführt, die identifizierten Unterschiede zwischen der gentechnisch veränderten Pflanze und der nicht transformierten Ausgangspflanze. Kernaspekte der Sicherheitsabschätzung sind die Charakterisierung des neu gebildeten Proteins, andere neu vorhandene Inhaltsstoffe sowie eventuell vorhandene Veränderung der Zusammen-

setzung der Hauptmakro- und Mikronährstoffe, die über die normale Variationsbreite hinausgehen.

1.2.1 Sicherheitsabschätzung des neu gebildeten Proteins

Das neu gebildete Protein wird zunächst molekular charakterisiert. Dazu gehören die Primärsequenz, das Molekulargewicht, Aussagen über eventuelle post-translationale Modifikationen sowie eine Beschreibung der Funktion. In einem Homologievergleich werden Ähnlichkeiten zur Sequenz bekannter toxischer Proteine geprüft. Die Abbaubarkeit des Proteins wird in standardisierten Verdauungsstudien überprüft und eventuell vorkommende stabile Abbauprodukte charakterisiert.

Zu einer Sicherheitsabschätzung gehören auch spezifische Toxizitätstests. Diese beginnen mit der akuten oralen Toxizität, bei der das isolierte Protein einmal in einer hohen Dosis Ratten verabreicht wird. Sollte dieser Test Hinweise auf eine mögliche Toxizität ergeben, schließen sich Tests zur subakuten und subchronischen Toxizität an, bei denen die zu testende Substanz wiederholt über einen Zeitraum von 28 bzw. 90 Tagen verabreicht wird. Die Tests sollten entsprechend der OECD-Richtlinien durchgeführt werden (OECD, 2007c).

Diese wurden für Chemikalien (Pestizide, Zusatzstoffe) entwickelt und werden bei gentechnisch veränderten Organismen mit hohen Dosen des neu gebildeten Proteins durchgeführt. Da dies meistens nicht in genügenden Mengen aus den gentechnisch veränderten Pflanzen isoliert werden kann, werden diese Tests mit in Mikroorganismen überproduzierten Proteinen durchgeführt. Dazu muss die wesentliche Gleichwertigkeit des in den Mikroorganismen produzierten mit dem in den Pflanzen gebildeten Proteins nachgewiesen werden, d.h. das in den Mikroorganismen gebildete Protein muss in Struktur und Funktion dem in den gentechnisch veränderten Pflanzen gebildeten Protein entsprechen.

1.2.2 Sicherheitsabschätzung der gentechnisch veränderten Pflanze

Um eventuelle Auswirkungen des Transformationsprozesses auf die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe der gentechnisch veränderten Pflanze abzuschätzen, werden die Gehalte an den jeweiligen pflanzenspezifischen Makro- und Mikronährstoffen mit denen der untransformierten Ausgangspflanze verglichen.

Die OECD hat 1997 in zwei Arbeitsgruppen begonnen, so genannte „consensus documents“ zu den wichtigsten Nahrungsmittelpflanzen zusammenzustellen. Diese enthalten Informationen zur Biologie der Pflanzen, die für eine Abschätzung der möglichen Umweltwirkungen genutzt werden sowie eine Auflistung der Hauptkomponenten der jeweiligen Pflanzen, die bei einem Vergleich der Nährstoffzusammen-

setzung analysiert werden sollten (OECD, 2007b). Bisher sind 16 consensus-Dokumente zur Zusammensetzung der wichtigsten Nahrungsmittelpflanzen veröffentlicht worden, u.a. zu Raps, Sojabohne, Kartoffel, Zuckerrübe, Mais, Weizen, Reis, Sonnenblume, Baumwolle und Gerste. Weitere consensus-Dokumente zu Tomate, Papaya, Maniok und Süßkartoffel werden vorbereitet (OECD, 2007a).

Die consensus-Dokumente geben aus der Literatur entnommene Variationsbreiten für die Hauptinhaltsstoffe an. Zum Vergleich der Zusammensetzung sollte die gentechnisch veränderte Pflanzen zusammen mit der, im Idealfall, isogenen Ausgangslinie unter verschiedene Anbaubedingungen herangezogen werden. Wenn die gentechnisch veränderte Pflanze substantielle Veränderungen gegenüber der Ausgangspflanze aufweist oder Hinweise auf unerwartete Effekte vorliegen, sollte nicht nur das neu gebildete Protein, sondern das ganze gentechnisch veränderte Lebensmittel in einem 90-Tage Toxizitätstest untersucht werden. Dabei werden zwei verschiedene Dosen sowohl des gentechnisch veränderten als auch des unveränderten Lebensmittels an Nager verfüttert. Dabei muss insbesondere auf die ernährungsphysiologische Ausgeglichenheit der Diät geachtet werden (FAO/WHO, 2000).

1.2.3 Transfer von Antibiotikaresistenzgenen

Da die gentechnische Veränderung pflanzlicher Zellen oder Gewebe ein seltenes Ereignis ist, werden selektierbare Markergene zusammen mit den Genen, die für die erwünschte Eigenschaft codieren, übertragen. In einem anschließenden Selektionsschritt überleben nur erfolgreich transformierte Zellen, alle nicht transformierten Zellen sterben ab. In dem endgültigen Produkt, der gentechnisch veränderten Pflanze, werden diese Gene nicht mehr benötigt.

Bei den meisten bisher zugelassenen, gentechnisch veränderten Pflanzen wurden Antibiotikaresistenzgene als selektierbare Marker eingesetzt. Die befürchteten gesundheitlichen Risiken beziehen sich meist darauf, dass die Markergene aus den Pflanzen zur weiteren Verbreitung der Antibiotikaresistenzen beitragen könnten: Die ursprünglich aus Bakterien stammenden Gene könnten über einen so genannten horizontalen Gentransfer von den Pflanzen wieder auf Bakterien übergehen und so die Resistenzeigenschaften insbesondere pathogener Bakterien verstärken. Dies ist besonders dann unerwünscht, wenn dadurch Antibiotika, die in der Human- und Tiermedizin verwendet werden, unbrauchbar würden (Gay/Gillespie, 2005).

Die Häufigkeit des horizontalen Gentransfers von gentechnisch veränderten Pflanzen auf Mikroorganismen wird als sehr niedrig eingeschätzt (Bennett et al., 2004). Aufgrund ihrer klinischen Bedeutung und ihrer Verbreitung in der Umwelt hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) die Antibiotikaresistenz-

Markergene in drei Gruppen mit unterschiedlichem Potenzial für die Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit und Umwelt eingeteilt und jeweils Empfehlungen für die Verwendung der sie enthaltenden, gentechnisch veränderten Pflanzen abgeleitet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1 Verwendung von Antibiotikaresistenzgenen als Markergene in gentechnisch veränderten Pflanzen (GVP)

Gruppe	Antibiotika-Resistenzgene	Betroffene Antibiotika (AB)	Verbreitung der Resistenzgene / klinische Bedeutung der AB	empfohlene Verwendung der GVP
I	<i>nptII</i> , <i>hph</i>	Kanamycin, Hygromycin	hoch / gering	keine Einschränkung
II	<i>Cm^R</i> , <i>amp^R (bla)</i> , <i>aadA</i>	Chloramphenicol, Ampicillin, Streptomycin / Spectomycin	hoch / Verwendung in der Human- und Tiermedizin	Beschränkung auf Feldversuche, keine Vermarktung
III	<i>nptIII</i> , <i>tetA</i>	Amikacin, Tetracycline	unterschiedlich / hohe therapeutische Bedeutung (Amikacin: Reserve-Antibiotikum)	keine Feldversuche und keine Vermarktung

Quelle: Eigene Zusammenstellung nach EFSA (2004)

Danach dürfen gentechnisch veränderte Pflanzen, die Antibiotikaresistenzgene gegenüber Kanamycin oder Hygromycin enthalten, uneingeschränkt verwendet werden, da deren klinische Bedeutung gering ist und resistente Bakterien weit verbreitet sind.

Im Falle der Resistenzgene gegenüber Chloramphenicol, Ampicillin und Streptomycin/Spectomycin wird die Verwendung der jeweiligen gentechnisch veränderten Pflanzen auf begrenzte Freisetzungsversuche beschränkt, da ein horizontaler Gentransfer zwar wenig wahrscheinlich ist, die genannten Antibiotika aber von klinischer Bedeutung sind. Sie sollten daher aus Vorsorgegesichtspunkten nicht in kommerzialisierten, gentechnisch veränderten Pflanzen enthalten sein. Antibiotika-Resistenzgene der Gruppe III dürfen in gentechnisch veränderten Pflanzen nicht verwendet werden, die kommerziell genutzt werden, da sie Resistenzen gegenüber Antibiotika von hoher therapeutischer Bedeutung vermitteln (EFSA, 2004). Die Firma Avebe musste ihren Antrag auf Vermarktung einer gentechnisch veränderten Kartoffel zurückziehen, da diese in ihrer Stärkezusammensetzung veränderte Kartoffel das

nptIII-Gen, das eine Resistenz gegenüber Amikazin (Gruppe III) vermittelt, enthielt (Transgen, 2004).

Parallel zur Diskussion um die Verwendung von Antibiotikaresistenzgenen als Markergene in transgenen Pflanzen, wurde an der Entwicklung alternativer Marker bzw. an Möglichkeiten, Markergene vor der Vermarktung wieder auszuschneiden, gearbeitet (Joersbo et al., 1998; Puchta, 2003). Bis jetzt ist aber keines dieser Systeme bis zur Marktreife gelangt. Bei einigen zugelassenen gentechnisch veränderten Pflanzen wurde die eingeführte Herbizidresistenz gleichzeitig auch als Selektionsmarker genutzt (z.B. transgene Maislinien 59122, 1507, NK603, GA21).

2. Aktuelle Fallbeispiele

In den folgenden Abschnitten werden anhand von drei Fallbeispielen aktuelle Diskussionen zu Möglichkeiten und Grenzen der derzeitigen Abschätzungskonzepte dargestellt. Dabei wird auf den insektenresistenten „StarLinkTM“-Mais aus den USA eingegangen, bei dem eine mögliche Allergenität des neu eingeführten Proteins (Cry9c) weder belegt noch ausgeschlossen werden konnte (2.1), sowie auf Hinweise auf eine mögliche Allergenität eines nicht als Allergen bekannten Proteins nach Übertragung von der Gartenbohne in Erbsen aus Australien (2.2). Als letztes Beispiel wird auf die unterschiedliche Bewertung der Ergebnisse von Langzeitfütterungsversuchen zur Bestimmung toxischer Effekte mit insektentolerantem Mais MON863 in Europa eingegangen (2.3).

2.1 USA: Der Fall „StarLinkTM“-Mais

Die Firma Plant Genetics Systems (PGS) beantragte 1997 die Zulassung der herbizid- und insektentoleranten Maislinie CBH-351. Diese unter dem Namen StarLinkTM vermarktete Maissorte enthielt neben der Herbizidtoleranz vermittelnden Phosphinotricin-Acetyltransferase (PAT) ein neues, insektentoxisches Protein aus dem Bodenbakterium *Bacillus thuringiensis*, genannt Cry9C (FDA, 1998).

Im Gegensatz zu den bis dahin zugelassenen *Bacillus thuringiensis*-Toxinen (z.B. Cry1AB, Cry3Bb1) wurde das neue Cry9C-Protein in den Tests zu einer möglichen allergenen Wirkung nicht vollständig im simulierten Verdauungstest abgebaut und war resistent gegenüber Erhitzen. Dies wurde als ein Hinweis auf eine mögliche allergene Wirkung gewertet, da die Stabilität gegenüber Verarbeitung und Verdauung ein Charakteristikum bekannter allergener Proteine ist (siehe 1.1). Da das Protein keine Sequenzhomologie zu bekannten Allergenen aufwies, entschied die mit der Zulassung insektenresistenter Pflanzen in den USA beauftragte Behörde, die Environmental Protection Agency (EPA), dass Cry9C eine mittlere

Wahrscheinlichkeit besäße, eine allergische Reaktion auszulösen. Daraufhin wurde eine Zulassung nur als Futtermittel oder für industrielle Zwecke ausgesprochen. Um eine Vermischung während des Anbaus zu minimieren, wurde eine Pufferzone von „600 feet“ zu benachbarten Maisfeldern auferlegt sowie die Anbaufläche, auf der StarLink™ -Mais angebaut werden darf, insgesamt begrenzt (Taylor/Tick, 2001).

Im November 1998 beantragte die Firma AgrEvo, die PGS aufgekauft hatte, eine Ausweitung der Zulassung auch auf die Verwendung in Lebensmitteln. Die EPA setzte daraufhin im Dezember 1999 ein Expertengremium ein, das feststellen sollte, welche Methoden weitere Auskünfte über eine mögliche Allergenität von Cry9C geben könnten (EPA, 1999a; EPA, 1999b). Erst danach sollte über eine Ausweitung der Zulassung auch auf Lebensmittel entschieden werden.

Im September 2000 wurden Spuren von StarLink™-Mais in Tacos entdeckt (Washington Post, 9/18/00). Daraufhin wurden sowohl Maisernten als auch verarbeitete Maisprodukte zurückgerufen. Davon waren auch die Exportmärkte nach Japan und Korea betroffen (Taylor/Tick, 2001). Die einberufene Expertenkommission kam zu dem Schluss, dass es zu diesem Zeitpunkt keine weiteren etablierten Testsysteme gäbe, die zur Klärung des möglichen allergenen Potenzials von Cry9C herangezogen werden könnten. Daher wurde die Einschätzung beibehalten, dass Cry9C eine „mittlere Wahrscheinlichkeit“ habe, eine allergene Reaktion in Menschen hervorzurufen. Die Expertenkommission betonte auch die Notwendigkeit, weiter intensiv an solchen Testsystemen zu arbeiten (EPA, 2000).

Mittlerweile hatten sich, nach Bekanntwerden des Vorhandenseins von StarLink™ -Mais in Lebensmitteln, Personen gemeldet, die nach eigenen Aussagen allergische Reaktionen nach Verzehr von Tacos gezeigt hatten. Siebzehn von ihnen waren bereit, durch Serentests untersucht zu lassen, ob in ihrem Blut Antikörper (IgE) auf Cry9C nachgewiesen werden konnten, ein direkter Hinweis auf eine allergische Reaktion. Bei keinem der Freiwilligen konnten diese Antikörper nachgewiesen werden; ihre Symptome waren daher nicht auf den vermuteten Anteil von Cry9C in den Tacos zurückzuführen (CDC, 2001; FDA, 2001). Diese Ergebnisse können aber nicht dahingehend interpretiert werden, dass Cry9C keine allergieauslösende Wirkung zugeschrieben werden kann, da die Anzahl der untersuchten Personen zu gering war, um diese Aussage zu rechtfertigen.

Wie es zu dieser Vermischung gekommen ist, ist nach wie vor nicht geklärt: Die Landwirte, die StarLink™-Mais anbauten, mussten eine Erklärung unterschreiben, dass sie sich an den eingeschränkten Verwendungszweck halten würden. Dies scheint nicht immer erfolgt zu sein, insbesondere bei Landwirten, die nur einen Teil ihrer Maisanbaufläche mit StarLink-Mais bestellt hatten (Taylor/Tick, 2001). Aufgrund der Erfahrungen mit StarLink™-Mais hat die EPA angekündigt, keine einge-

schränkten Zulassungen mehr zu erteilen. Dies könnte aber in Zukunft zu Problemen führen, wenn gentechnisch veränderte Pflanzen entwickelt werden, die wünschenswerte Eigenschaften als Futtermittel haben, diese aber nicht unbedingt für den menschlichen Verzehr gedacht sind (Taylor/Tick, 2001).

Der Fall „StarLinkTM“ führte dazu, dass auch in Europa Forschungsgelder zur Etablierung weiterer Testsysteme zur Abschätzung einer möglichen Allergenität gentechnisch veränderter Lebensmittel im 6. EU-Forschungsrahmenprogramm bereitgestellt wurden (ENTRANSFOOD, 2003; EU, 2003b).

2.2 Australien: Insektenresistente Erbsen mit einem alpha-Amylase-Inhibitor aus Bohnen

Seit zehn Jahren wird am CSIRO (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization) in Canberra, Australien, an der Entwicklung insektenresistenter Erbsen gearbeitet. Bei einer der gentechnisch veränderten Linien wurde den Erbsen ein Gen für ein Protein aus Bohnen übertragen, die resistent gegenüber den Larven des Gemeinen Erbsenkäfers *Bruchus pisorum* sind. Das neue Protein, ein alpha-Amylase-Inhibitor, blockiert das Enzym alpha-Amylase, das für die Stärkeverdauung des Käfers notwendig ist.

Die gentechnisch veränderten Erbsen waren im Feldversuch nahezu komplett resistent gegenüber den Larven des Erbsenschädling. Parallel zu den Feldversuchen wurden Versuche zur Sicherheitsabschätzung als Lebens- und Futtermittel durchgeführt. Diese umfassten neben Fütterungsversuchen mit den gentechnisch veränderten Erbsen an Masthühnern und Schweinen auch Versuche zur Immunität (Auslösung einer Immunantwort) in Mäusen.

Diese zeigten, dass Mäuse, die mit den gentechnisch veränderten Erbsen gefüttert wurden, Antikörper gegen das aus Bohnen übertragene Protein entwickelten. Dies ist ein Hinweis auf eine mögliche allergische Reaktion. Zur genaueren Untersuchung wurde den Mäusen das aus den gentechnisch veränderten Erbsen isolierte Protein ins Blut gespritzt und zusätzlich mussten sie es inhalieren. Daraufhin entwickelten sie Hautreaktionen bzw. Entzündungen des Respirationstraktes, klassische allergische Reaktionen (Prescott et al., 2005). Diese Ergebnisse waren zunächst überraschend, da das in Bohnen gebildete Protein keine dieser Reaktionen hervorrief. Es ist allerdings bekannt, dass einige Proteine, die eine Resistenz gegenüber Insekten vermitteln, allergische Reaktionen auslösen können. Dazu gehören auch Lektine oder Enzym-Inhibitoren aus Leguminosen, wie z.B. der Kunitz Trypsin-Inhibitor aus Sojabohnen (Stichting Consument en Biotechnologie, 1999).

Daher wurden im australischen Fall detaillierte Untersuchungen zur möglichen Allergenität der gentechnisch veränderten Pflanzen durchgeführt. Weitere Untersuchungen wiesen nach, dass der alpha-Amylase-Inhibitor in Erbsen ein anderes Glykosylierungsmuster (Länge und Zusammensetzung der Zuckerketten am Protein) aufwies als das in Bohnen gebildete Protein und dass diese Veränderungen für eine Allergie auslösende Wirkung verantwortlich zu sein schienen (CSIRO Plant Industry, 2005). Die weitere Entwicklung dieser gentechnisch veränderten Erbsen wurde daraufhin eingestellt.

Gentechnikritiker, wie Friends of the Earth, sahen in den Ergebnissen eine Bestätigung der Unvorhersehbarkeit möglicher Wirkungen von GVOs und der Lücken in der Sicherheitsabschätzung, da diese von den australischen Forschern durchgeführten aufwändigen Untersuchungen nicht für alle gentechnisch veränderten Pflanzen vorgeschrieben sind (Greenpeace 2005; Friends of the Earth, 2006).

Die Forscher selber sahen es als ein Beispiel für eine gut funktionierende Sicherheitsabschätzung. Eine Forderung nach einem umfangreichen Sicherheitsabschätzungspaket für alle gentechnisch veränderten Pflanzen sei unsinnig. Die Tests zur Sicherheitsabschätzung müssten auf den jeweiligen Einzelfall zugeschnitten sein (CSIRO Plant Industry, 2006).

In Europa wurde bisher keine Zulassung gentechnisch veränderter Pflanzen beantragt, die ein neues, glykosyliertes Protein enthielten. Es wird aber vermutet, dass die Veränderungen in der Struktur des neuen Proteins sowie seine Stabilität gegenüber der Verdauung ebenfalls zur Einschätzung als potenzielles Allergen geführt hätten (GMO compass, 2006).

2.3 Europa: Langzeitfütterungstests mit gentechnisch verändertem Mais

Der gentechnisch veränderte Mais MON863 ist seit 2001 in den USA und seit 2006 u.a. auch in der EU zum Import und zur Verwendung in Lebens- und Futtermitteln zugelassen (Agbios, 2006). Er enthält das Gen für das *Bacillus thuringiensis*-Toxin Cry3Bb1, das eine Resistenz gegenüber dem Maiswurzelbohrer vermittelt. Zur Zulassung in den USA legte die Firma Monsanto folgende Daten vor:

- Ein Vergleich der ernährungsphysiologisch wichtigen Inhaltsstoffe zwischen der gentechnisch veränderten Maislinie und neun konventionellen Maissorten.
- Eine Abschätzung, dass das neu gebildete Protein Cry3Bb1 eine geringe Wahrscheinlichkeit aufweist, allergene Reaktionen hervorzurufen, da es keine Sequenzhomologie zu bekannten Allergenen aufweist, schnell im Verdauungssystem abgebaut wird, nicht glykosyliert wird und schon lange sicher als Insektizid in *Bacillus*-Sporenpräparaten verwendet wird.

- Eine Abschätzung, dass Cry3Bb1 eine geringe Wahrscheinlichkeit habe, toxisch für Mensch oder Tier zu sein, da es keine Sequenzhomologie zu bekannten Toxinen aufweist und in einer akuten oralen Toxizitätsstudie mit Mäusen bei der höchst möglichen zu verabreichenden Dosis von 3200 mg/kg keine negativen Effekte beobachtet worden sind (Agbios, 2006).

Beim Antrag auf Zulassung als Lebens- und Futtermittel in der EU wurden von der Firma Monsanto zusätzlich zu diesen Studien, die mit dem isolierten, neu eingeführten Protein durchgeführt worden sind, Ergebnisse aus Tests mit den ganzen, gentechnisch veränderten Maiskörnern vorgelegt. Diese umfassten eine Futtermittlungsstudie mit Masthühnern sowie einen 90-Tage subchronischen Toxizitätstest an Ratten (Hammond et al., 2006). Die Europäische Lebensmittelbehörde erstellte ein Gutachten zum Verzehr von Mais MON863 und kam zu dem Ergebnis, dass die 90-tägige Studie an Nagern zur Untersuchung der subchronischen Toxizität keine unerwünschten Wirkungen gezeigt habe, und dass keine Sicherheitsbedenken beständen. Auch die Fütterungsstudien an Masthühnern mit MON 863 ergaben keine unerwünschten Wirkungen (EFSA, 2004b).

Schon vor der Zulassung von MON 863 in Europa hatte es Diskussionen über die Interpretation der Daten aus der zuletzt genannten Fütterungsstudie an Ratten gegeben. Mehrere Mitgliedsstaaten äußerten Kritik, da es im Blutbild der mit MON863 gefütterten Tiere zu statistisch auffälligen Abweichungen gekommen sei (EFSA, 2007).

Im März 2007 wurden erneut Zweifel an der gesundheitlichen Unbedenklichkeit des gentechnisch veränderten Mais MON863 geäußert: In einer von Greenpeace finanzierten Studie werteten französische Wissenschaftler alle Unterlagen aus den Fütterungsversuchen, die im Vorfeld der Zulassung von Monsanto durchgeführt wurden, statistisch erneut aus. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass es zu signifikanten Veränderungen an Leber und Nieren der mit MON863 gefütterten Versuchstiere gekommen sei (Greenpeace, 2007; Séralini et al., 2007). Die Experten der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit hatten diese Auffälligkeiten als biologisch nicht relevant eingestuft, da sie sich im Rahmen normaler biologischer Streuung bewegten (EFSA, 2004b).

Nach Veröffentlichung der statistischen Untersuchungen durch Séralini und Mitarbeiter setzte die EFSA eine weitere Expertenkommission ein, die die Ergebnisse von Séralini bewerten und eine zusätzliche statistische Analyse der Versuchsergebnisse durchführen sollte. Auch die Auswertung durch diese EFSA-Kommission kam zu dem Ergebnis, dass die gefundenen Unterschiede biologisch nicht relevant seien, da sie bei den untersuchten Ratten weder dosis- noch geschlechtsabhängig

aufgetreten seien. Sie befürwortete jedoch die Entwicklung eines harmonisierten Verfahrens zur statistischen Auswertung von Fütterungsstudien (EFSA, 2007).

Darüber hinaus zeigt dieser Fall die Schwierigkeiten bei der Durchführung von Toxizitätsstudien, wenn ganze Lebensmittel an Stelle isolierter Proteine verfüttert werden. Ganze Lebensmittel können nur schwer in hohen Konzentrationen verfüttert werden, ohne dass es zu Verschiebungen im Gehalt an Makro- und Mikronährstoffen im Vergleich zur Normaldiät kommt (König et al., 2004).

3. Zusammenfassung

Im Unterschied zu konventionell erzeugten Lebensmitteln werden Lebens- und Futtermittel aus gentechnisch veränderten Organismen vor ihrer Vermarktung auf ihre Lebensmittelsicherheit geprüft. Der Zulassungsvorbehalt bezieht sich auf neuartige Risiken, die mit der Anwendung gentechnischer Methoden verbunden sein könnten. Da mit Hilfe der Gentechnik Gene über Artgrenzen hinweg übertragen werden können, könnten Proteine in Lebensmittel gelangen, mit denen keine Erfahrungen im Verzehr bestehen. Die neu gebildeten Proteine werden daher auf ihre mögliche toxische und allergene Wirkung hin untersucht. Dabei werden Methoden verwendet, die einerseits aus der Stoffzulassung (Chemikalien oder Pestizide) übernommen wurden (akute, subakute und subchronische Toxizitätstests) und andererseits Tests, die sich aus den Eigenschaften bekannter Allergie auslösender Proteine ableiten. Diese Sicherheitsabschätzung führte bei den bisher für Lebens- und Futtermittelzwecke zugelassenen, gentechnisch veränderten Organismen zu dem Ergebnis, dass eine toxische oder allergene Wirkung durch ihren Verzehr unwahrscheinlich ist.

Ein wesentlicher Grund dafür ist, dass die meisten der bisher zugelassenen gentechnisch veränderten Organismen eine Herbizid- oder Insektentoleranz aufweisen, die jeweils durch ein einzelnes, gut charakterisiertes Gen vermittelt wird. Die Sicherheitsabschätzungsverfahren sind dahingehend zu überprüfen, ob sie auch gentechnisch veränderten Pflanzen der nächsten Generation gerecht werden, bei denen mehrere Gene übertragen werden, um ganze Stoffwechselwege zu verändern (z.B. Reis mit erhöhtem beta-Karotiningehalt oder Raps mit verändertem Fettsäuremuster). In diesen Fällen liegt z.T. keine wesentliche Gleichwertigkeit zu bestehenden Produkten vor und die zu prüfenden Parameter der Sicherheitsabschätzung müssen jeweils einzelfallspezifisch festgelegt werden.

Forschungsbedarf gibt es auch bei der Entwicklung von weiteren Testverfahren, die angewendet werden können, wenn die Tests zur Abschätzung einer möglichen allergenen Wirkung dem zu untersuchenden Protein eine „mittlere Wahrschein-

lichkeit“, allergische Reaktionen auslösen zu können, zusprechen (s. StarLink™-Mais, 2.1). Hier wird vor allem an der Entwicklung von prädiktiven Testverfahren, wie Tiermodellen, gearbeitet (EU, 2003b).

Außerdem sollten einheitliche Protokolle für die Konzeption, Durchführung und Auswertung von Fütterungsversuchen mit ganzen Lebensmitteln erarbeitet werden, um die Ergebnisse besser auf ihre Relevanz hinsichtlich möglicher gesundheitlicher Auswirkungen einordnen zu können (vgl. Fütterungsversuche mit MON863, 2.3).

Fütterungsversuche mit ganzen Lebensmitteln werden auch an Bedeutung gewinnen, wenn in Zukunft die Zulassung gentechnisch veränderter Organismen als Lebens- und Futtermittel beantragt wird, bei denen durch Eingriffe in den Stoffwechsel der Pflanzen die Wahrscheinlichkeit unerwarteter Wirkungen zunimmt (z.B. Bildung von Xanthophyllen und β -Karotin in Golden Rice (Schaub et al., 2005). In diesen Fällen reichen Untersuchungen zum toxischen oder allergenen Potenzial des neu eingeführten Proteins alleine nicht mehr aus.

4. Literatur

Agbios (2006): Agbios database product description MON-ØØ863-5 (MON863), http://agbios.com/static/cropdb/SHORT_MON863_printer.html.

Bennett, P. M.; Livesey, C. T.; Nathwani, D.; Reeves, D. S.; Saunders, J. R.; Wise, R. (2004): An assessment of the risks associated with the use of antibiotic resistance genes in genetically modified plants. Report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, in: J. Antimicrob. Chemother. 53:418-431, <http://jac.oupjournals.org/cgi/reprint/53/3/418.pdf>.

CDC (2001) = US Centers of Disease Control and Prevention: Investigation of human health effects associated with potential exposure to genetically modified corn. A report to the U.S. Food and Drug Administration, <http://www.cdc.gov/nceh/ehhe/Cry9cReport/pdfs/cry9creport.pdf>.

Codex Alimentarius Commission (2003): Draft Principles for the risk assessment of food derived from modern biotechnology. ALINORM 03/34, <ftp://ftp.fao.org/codex/alinorm01/al0134ae.pdf>.

CSIRO (2005) = Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization: Plant Industry. M pea study backs case-by-case risk assessment. Media release 05/212, <http://www.csiro.au/news/pssp.html>.

CSIRO (2006) = Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization: Plant Industry: Effective risk assessment of gm field peas. Publication – General, <http://www.csiro.au/resources/WeevilResistantPeas.html>.

ENTRANSFOOD (2003): European Network safety assessment of genetically modified food crops, <http://www.eu.int/comm/research/quality-of-life/ka1/volume1/entransfood.htm>.

EFSA (2004) = European Food Safety Agency: Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on the use of antibiotic resistance genes as

marker genes in genetically modified plants, in: The EFSA Journal 48:1-18, http://www.efsa.europa.eu/en/science/gmo/gmo_opinions/384.html.

EFSA (2004b) = European Food Safety Agency: Gutachten des Wissenschaftlichen Gremiums für genetisch veränderte Organismen GMO auf Ersuchen der Kommission bezüglich der Sicherheit von aus insektengeschütztem, genetisch verändertem MON 863- und MON 863 x MON 810-Mais gewonnenen Lebensmitteln und Lebensmittelzutaten, für den Monsanto einen Antrag auf Inverkehrbringen gemäß Artikel 4 der Verordnung (EG) Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel gestellt hat, in: The EFSA Journal 49:1-25, http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753824_1178620772383.htm.

EFSA (2006) = European Food Safety Agency: Guidance document of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived foods and feed, in: The EFSA Journal 99:1-100, http://www.efsa.europa.eu/en/science/gmo/gmo_guidance/660.html.

EFSA (2007) = European Food Safety Agency: Statement of the scientific panel on genetically modified organisms on the analysis of data from a 90-day rat feeding study with MON 863 maize. Adopted on 25 June 2007, http://www.efsa.europa.eu/EFSA/Statement/GMO_statement_MON863.pdf.

EPA (1999a) = US Environmental Protection Agency: Allergenicity Assessment of Cry9C BT Corn Plant Pesticide, <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/1999/December/Day-21/p32871.htm>.

EPA (1999b) = US Environmental Protection Agency: Cry9C Food Allergenicity Assessment Background Document, <http://www.epa.gov/pesticides/biopesticides/pips/old/cry9c/cry9c-epa-background.htm>.

EPA (2000) = US Environmental Protection Agency: Assessment of Scientific Information Concerning StarLink® Corn. SAP Report No. 2000-06, December 1, 2000, <http://www.epa.gov/oscpmont/sap/meetings/2000/november/one.pdf>.

EU (2003a) = Europäische Union: Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 des europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über genetisch veränderte Lebensmittel und Futtermittel, http://www.transgen.de/pdf/recht/2003-1829_gmo-lebens-und-futtermittel.pdf.

EU (2003b) = European Union: 6. Forschungsrahmenprogramm. Thematische Priorität: Lebensmittelqualität und – sicherheit, <http://www.rp6.de/inhalte/thematiken/lebensmittelsicherheit>.

FAO/WHO (1990) = Food and Agriculture Organization of the United Nations/ World Health Organization: Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology, a joint FAO/WHO consultation, 5-10 November 1990, <http://www.who.int/foodsafety/publications/biotech/1990/en/>.

FAO/WHO (2000) = Food and Agriculture Organization of the United Nations/ World Health Organization: Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on foods derived from

- biotechnology, Geneva, 29 May – 2 June 2000, http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/biotech/en/ec_june2000_en.pdf.
- FAO/WHO (2001) = Food and Agriculture Organization of the United Nations/ World Health Organization: Evaluation of allergenicity of genetically modified foods. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on foods derived from biotechnology, 22-25 January 2001, http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/biotech/en/ec_jan2001.pdf.
- FDA (1992) = U.S. Food and Drug Administration: Statement of policy. Foods derived from new plant varieties. Federal Register, May 29, 1992, <http://www.cfsan.fda.gov/~acrobat/fr920529.pdf>
- FDA (1998) = U.S. Food and Drug Administration: Biotechnology Consultation Note to the File BNF No. 000041 (Corn Line CBH-351), <http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/bnfm041.html>.
- FDA (2001) = US Food and Drug Administration: FDA evaluation of consumer complaints linked to food allegedly containing StarLink™ corn, <http://www.epa.gov/oscpmont/sap/meetings/2001/july/fda.pdf>.
- Friends of the Earth (2006): Could gm foods cause allergies? A critique of current allergenicity testing in the light of new research on transgenic peas. http://www.foe.co.uk/resource/briefings/gm_allergies.pdf.
- Gay, P. B.; Gillespie, S. H. (2005): Antibiotic resistance markers in genetically modified plants: a risk to human health? in: The Lancet Infectious Diseases 5:637-646.
- GMO-compass (2006): GM peas cause immune response. A gap in approval process?, http://www.gmo-compass.org/eng/news/stories/175.gm_peas_australia_cause_immune_response.html.
- Greenpeace (2005): Kranke Mäuse zeigen: Gen-Erbse ist nicht gleich Erbse, http://www.greenpeace.de/themen/gentechnik/nachrichten/artikel/kranke_maeuse_zeigen_gen_erbse_ist_nicht_gleich_erbse/.
- Greenpeace (2007): Der Fall Gen-Mais MON863. Chronologie einer systematischen Täuschung, http://www.greenpeace.de/fileadmin/gpd/user_upload/themen/gentechnik/greenpeace_chronologieMON863.pdf.
- Hammond, B. G.; Dudek, R.; Lemen, J. K.; Nemeth, M. A. (2006): Results from a 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn borer-protects corn, in: Food Chem. Toxicol. 44:1092-1099.
- Joersbo, M.; Donaldson, I.; Petersen, S. G.; Brunstedt, J.; Okkels, F. T. (1998): Analysis of mannose selection used for transformation of sugar beet, in: Mol. Breeding 4:111-117.
- König, A.; Cockburn, A.; Crevel, R. W. R.; Debruyne, E.; Grafstroem, R.; Hammerling, U.; Kimber, I.; Knudsen, I.; Kuiper, H. A.; Peijnenburg, A. A. C. M.; Penninks, A. H.; Poulsen, M.; Schauzu, M.; Wal, J. M. (2004): Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops, in: Food and Chemical Toxicology 42 (2004):1047-1088.

- OECD (1993) = Organisation for Economic Co-operation and Development: Safety evaluation of foods derived from modern biotechnology: concept and principles, <http://www.oecd.org/dataoecd/57/3/1946129.pdf>.
- OECD (1998) = Organisation for Economic Co-operation and Development: Report of the OECD Workshop on the Toxicological and Nutritional Testing of Novel Food. SG/ICGB(98)1, [http://www.olis.oecd.org/olis/1998doc.nsf/LinkTo/sg-icgb\(98\)1-final](http://www.olis.oecd.org/olis/1998doc.nsf/LinkTo/sg-icgb(98)1-final).
- OECD (2007c) = Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD guidelines for the testing of chemicals, http://www.oecd.org/document/40/0,3343,en_2649_34377_37051368_1_1_1_1,0_0.html.
- OECD (2007b) = Organisation for Economic Co-operation and Development: Documents on Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology and the Safety of Novel Foods and Feeds, http://www.oecd.org/document/55/0,3343,en_2649_34385_2500215_1_1_1_1,0_0.html.
- OECD (2007a) = Organisation for Economic Co-operation and Development: Consensus Documents for the work on the Safety of Novel Foods and Feeds, http://www.oecd.org/document/9/0,2340,en_2649_201185_1812041_1_1_1_1,0_0.html.
- Prescott, V. E.; Campell, P. M.; Andrew Moore, A.; Mattes, J.; Rothenberg, M. E.; Foster, P. S.; Higgns, T. J. V.; Hogan, S. P. (2005): Transgenic expression of bean alpha-Amylase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity, in: Journal of Agricultural and Food Chemistry 53 (23):9023-9030.
- Puchta, H. (2003) Removing selectable marker genes. Taking the short cut, in: Trends in Plant Sci. 5 (7):273-274.
- Schaub, P.; Al-Babili, S.; Drake, R. M.; Beyer, P. (2005): Why is Golden Rice Golden (Yellow) instead of Red? In: Plant Physiology 138:441-450.
- Séralini, G. E.; Cellier, D.; de Vendomois, J. S. (2007) : New analysis of a rat feeding study with a genetically modifeid maize reveals signs of hepatorenal toxicity, in: Arch. Environ. Contam. Toxicol., 52:596-602.
- Stichting Consument en Biotechnologie (1999): Genetically modified foods and allergenicity: safety aspects and consumer information, workshop 28-29 May 1999, Report. Den Haag.
- Taylor, M. R.; Tick, J. S. (2001): The StarLink Case. Issues for the Future. A report commissioned by the Pew Initiative on Food and Biotechnology, <http://pewagbiotech.org/resources/issuebriefs/starlink/>.
- Transgen (Transparenz für Gentechnik bei Lebensmitteln) (2004): Antibiotikaresistenz-Marker: In transgenen Pflanzen weit verbreitet, <http://www.transgen.de/sicherheit/markergene/330.doku.html>.

Alle Internetseiten, auf die oben verwiesen wird, waren im September 2007 aufrufbar.

