



interuniversitäres forschungszentrum
für technik, arbeit und kultur

Next GENERation of Risks?

Stand der internationalen Diskussion
zu Konzepten der Sicherheitsprüfung
und -bewertung bei gentechnisch
veränderten Pflanzen der zweiten
und dritten Generation

Armin Spök
Sandra Karner
Manfred Hall

Graz, aktualisiert Jänner 2004
ISBN: 3-9502242-6-2



Next GENERation of Risks?

Stand der internationalen Diskussion zu Konzepten der Sicherheitsprüfung und -bewertung bei gentechnisch veränderten Pflanzen der zweiten und dritten Generation

Dr.Armin Spök, Mag.Sandra Karner, Mag.Manfred Hall

Beauftragt vom Deutscher Bundestag und erstellt im Rahmen des Projekts „Grüne Gentechnik – transgene Pflanzen der zweiten und dritten Generation“, das vom Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) durchgeführt wurde.

Graz, aktualisierte Version, Jänner 2004

Endredaktion und Layout: Tina Stadler

Kontakt: Dr. Armin Spök, spoek@ifz.tugraz.at

Medieninhaber und Herausgeber:

IFZ – Interuniversitäres Forschungszentrum für Technik, Arbeit und Kultur

Schlögelgasse 2, 8010 Graz, Österreich

Tel: +43/316/813909-0; Fax: +43/316/810274

E-Mail: office@ifz.tugraz.at, <http://www.ifz.tugraz.at>

ISBN: 3-9502242-6-2

Unter Angabe der Quelle ist eine Verwendung zulässig.

Kurzfassung

Aufgabenstellung und Vorgangsweise

Das vorliegende Gutachten untersucht in einer um ExpertInneninterviews und -kontakte ergänzten Literaturstudie mögliche Risiken und Herausforderungen für Risikoabschätzung und Risikomanagement von genetisch veränderten Pflanzen (GVP) der zweiten und dritten Generation (eher auf den Verbraucher und auf veränderte Nutzungseigenschaften hin orientierte „output traits“) und konzentriert sich dabei auf Themenfelder, die sich von GVP der ersten Generation (eher auf den landwirtschaftlichen Anbau hin orientierte „input-traits“) unterscheiden.

Biopharming und Functional Food nehmen in der Untersuchung den meisten Raum ein; transgene Bäume, Industriepflanzen, Pflanzen mit verlängerter Haltbarkeit, Zierpflanzen, Tabak und der Einsatz von GVP in der Phytoremediation werden ebenfalls untersucht.

Risiken werden dabei als solche ausgehend von GVP im Kontext der gentechnikspezifischen EU-Regelungen diskutiert und andererseits als solche ausgehend von Produkten, im Kontext von zumeist sektoralen harmonisiertem EU-Recht. Die zentrale gentechnikspezifische Richtlinie 2001/18/EG schreibt ein Zulassungsverfahren für das Inverkehrbringen vor, das gleichermaßen für alle im Rahmen dieses Gutachtens untersuchten GVP gilt. Lebens- und Futtermittel aus GVP werden durch die Novel Food Verordnung bzw., ab April 2004, durch die Verordnung 1829/2003 geregelt. Für beides sind die Anforderungen an die Risikoabschätzung in kürzlich vorgelegten Leitlinien des Scientific Steering Committees (SSC) niedergelegt. Letzteres nimmt auch Bezug auf grundlegende Konzepte der Familiarity, der Substanziellen Äquivalenz sowie der case-by-case Beurteilungen. Auf die sektoralen Rechtsrahmen der Risikoabschätzungen auf Ebene der Produkte wird im Folgenden kurz hingewiesen.

Biopharming

Unter dem Begriff „Biopharming“ wird die Expression und Produktion von Proteinen und Intermediärmetaboliten in GVP verstanden. Solcherart produzierte Proteine könnten grundsätzlich in allen denkbaren Anwendungskontexten eingesetzt werden; die Anwendung als Arzneimittel und als Enzyme in industriellen Zusammenhängen stehen derzeit im Mittelpunkt des Interesses.

In der EU müssen für die entsprechenden Produkte dieser GVP zusätzlich eine Zulassung nach dem harmonisierten Arzneimittel- bzw. Chemikalienrecht beantragt werden. Eine Risikoabschätzung ist grundsätzlich für beide Zulassungsverfahren obligatorisch, in der Praxis für Produkte im Rahmen des Chemikalienrechts allerdings nicht zu erwarten. Letzteres ist an die spezifischen Besonderheiten von biotechnisch hergestellten Makromolekülen noch nicht angepasst worden, während es bei ersterem bereits Leitlinien für biotechnisch hergestellte Produkte gibt. Diese beziehen sich jedoch weitestgehend auf die Herstellung aus Mikroorganismen und Zellkulturen; die spezifischen Erfordernisse von transgenen Pflanzen ist ein neues Thema, zu dem bisher erst eine Leitlinie im Entwurf vorliegt.

Die Risikodiskussion zu Biopharming wurde bislang im Wesentlichen in den USA und in Kanada geführt, wo auch bereits erste Anpassungen in den entsprechenden gesetzlichen Regelungen vorgenommen worden sind. Trotz unterschiedlicher „Regelungsphilosophien“ versucht man in beiden Ländern eine vergleichbare Risikoabschätzung und ein vergleichbares Risikomanagement

zu etablieren. In der EU hat das Thema noch keine politische Aktualität und wurde noch kaum aufgegriffen.

Auf Grund der spezifischen Eigenschaften von Pharmapflanzen bilden sich bei diesen andere Schwerpunkte in der Risikodiskussion, als bei GVP der ersten Generation. Effekte des Zielproteins auf Nicht-Zielorganismen sind mit höherer Wahrscheinlichkeit zu erwarten, auf Grund der beabsichtigten biologischen Wirksamkeit von pharmazeutischen Substanzen und der Tatsache, dass manchen in höheren Dosen auch toxische Wirkungen zukommen. Dazu kommt, dass diese Pflanzen auf Proteinexpression hin optimiert werden, was wiederum die Exposition von Nicht-Zielorganismen erhöht. Vor diesem Hintergrund ist die mögliche Kontamination der Lebens- und Futtermittelversorgung durch Gentransfer, landwirtschaftliche Praxis und Verarbeitung nach der Ernte das zentrale Thema. Diese Diskussion wurde zusätzlich durch tatsächliche Kontaminationsfälle angefacht, speziell der Fall StarLink und den Fall der Pharmapflanzen von ProdiGene. Sehr kontroversiell sind daher dual-use Anwendungen, die Verarbeitung von Pharmapflanzen – nach Abtrennung ihrer pharmazeutisch wirksamen Komponenten z. B. in Lebens- oder Futtermittelkontexten – und der Einsatz von Lebens- oder Futtermittelpflanzen im landwirtschaftlichen Anbau für Biopharming.

Dementsprechend konzentrieren sich die Risikomanagementstrategien auf die Gewährleistung von Confinement bzw. Containment: Die vorgeschlagenen Maßnahmen reichen von molekulargenetischen Mechanismen, die die Vermehrungsfähigkeit und Ausbreitung via Pollen verhindern sollen, über Versuche mit Wasserpflanzen und Moosen in geschlossenen Systemen sowie Glashausproduktion, über höhere Abständen zu Lebens- oder Futtermittelsorten bei gleichzeitigem Monitoring oder geographische Isolation, bis hin zum Verzicht auf Lebens- oder Futtermittelpflanzen für Biopharmingzwecke.

Auf der Ebene von Produkten werden an GVP als Produktionssysteme analoge Ansprüche bezüglich Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit des Produkts gestellt wie bei chemisch synthetischer Arzneimittelproduktion. Dies ist bei einer Produktion auf freiem Feld mit nur sehr bedingt kontrollierbaren Umwelteinflüssen besonders schwierig. Während bei plant-made-pharmaceuticals (PMPs) im Unterschied zur Produktion aus Zellkulturen keine Kontaminationen durch humanpathogene Viren und Prionen zu erwarten sind, treten nun endogene Toxine, Biozide und mikrobielle Kontaminanten als neue Kategorien von Verunreinigungen auf. Eine Validierung von Reduktionsmaßnahmen in der Downstreamreinigung von PMPs kämpft mit dem Problem der starken Schwankungen von Proteinexpression und Verunreinigungen.

Auf der Ebene der Wirksubstanz ist die Frage der korrekten molekularen Prozessierung bei heterologer Expression von Arzneimitteln wesentlich relevanter als in allen anderen Anwendungskontexten, da anders gefaltete Proteine oder Translationserrors auch unerwünschte pharmakologische Wirkungen haben können. Das Hauptaugenmerk dieser Diskussion scheint aber auf der in Pflanzen und Säugern unterschiedlichen Proteinglykosylierungen zu liegen. Während noch nicht wirklich klar ist, ob diese Unterschiede immunologische und andere Relevanzen haben, und ob sich diese von Protein zu Protein unterschiedlich darstellen, wird bereits versucht, das Glykosylierungsmuster der PMPs dem der Säugerproteine anzupassen.

Als Konsequenz aus der Komplexität der Proteinmoleküle und der Charakteristik der Beiprodukte und Kontaminanten ergibt sich, dass die aus der Chemie stammenden Konzepte von Identität nicht direkt auf ein bestimmtes PMP oder plant-made-industrial (PMI) umgelegt werden können, das beispielsweise auf Basis desselben Gens aus unterschiedlichen transgenen Organismen

erzeugt wird. Dies wirft wiederum Fragen bezüglich der Regelung von „biotechnischen Generika“ und bezüglich der Monitoringanfordernisse bei Prozessoptimierungen auf.

In der EU werden allfällige regulatorische Erfordernisse stark davon abhängen, ob und unter welchen Bedingungen Biopharming in Lebens- oder Futtermittelpflanzen möglich sein wird. Würde dies ermöglicht werden, müssten vermutlich relativ detaillierte Bedingungen bezüglich Risikoabschätzung und -management formuliert werden. Darüber hinaus wäre eine weitere Komplexitätsstufe von Koexistenzproblemen zu erwarten, die nun nicht nur mehr die Nischentechnologie ökologischer Landbau, sondern die Lebens- und Futtermittelherstellung insgesamt betreffen würde. Auf Grund der dabei erwartbaren Probleme, müsste hierbei vermutlich eine EU-weit einheitliche Vorgangsweise gewählt werden.

Auf der Ebene des harmonisierten Arzneimittelrechts sind Anpassungen an Produkte aus GVP im Chemikalienrecht an biotechnische Produkte generell erforderlich. Schwierigstes praktisches Problem mit sicherheitsrelevanten Implikationen, ist die Frage, wann ein Produkt einem bereits am Markt befindlichen so ähnlich ist, dass es ohne oder nach einer reduzierten Risikoabschätzung vermarktet werden darf.

Functional Food

Die unter diesem Begriff beschriebenen Lebens- und Futtermittelpflanzen werden vor allem mit dem Ziel einer Steigerung ihres Nährwertes gentechnisch verändert. Sie sollen verglichen mit herkömmlichen Nahrungsmittelpflanzen einen zusätzlichen Nutzen – im Sinne einer Krankheitsprävention und einer Verbesserung des Allgemeinzustandes – bieten.

Neben der Steigerung von erwünschten Inhaltsstoffen und einer geschmacklichen Verbesserung, wird die Reduktion von unerwünschten, schwer verdaulichen, toxischen oder allergenen Komponenten angestrebt.

In der Risikodiskussion im Zusammenhang mit derartigen GVP überlagern sich Risikoaspekte, die sich auf die Veränderung des Nährwertes selbst (unabhängig davon, wie diese erreicht wurde) und jene, die sich auf die Anwendung gentechnischer Methoden beziehen. Die bereits im Zusammenhang mit Gentechnikprodukten der ersten Generation diskutierten Sicherheitsbedenken werden dabei anders fokussiert. Dies resultiert aus den Eingriffen in Stoffwechselwege, denen weitreichendere Auswirkungen zugeschrieben werden sowie aus den vermehrten „multi-gene“-Insertionen. Es wird angenommen, dass das transgene Konstrukt an Stabilität verliert und, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwarteten Sekundäreffekten, wie Stoffwechselverschiebungen, Positionseffekte und pleiotrope Effekte, zunimmt. Die Komplexität von und das Wissensdefizit über Stoffwechselvorgänge – sowohl in der Pflanze, als auch im Zielorganismus – stellt einen Hauptansatzpunkt in der Argumentation dar. Unentdeckte Sekundäreffekte können sowohl zu gesundheitlichen als auch zu ökologischen Risiken führen. Auf gesundheitlicher Ebene werden häufig mögliche Effekte, die aus der Veränderung der Konzentration eines Nährstoffes direkt oder indirekt resultieren, angesprochen. Indirekt kommt eine Nährstoffveränderung beispielsweise dann zu tragen, wenn die intendierte Veränderung eines Lebensmittelbestandteiles zu Unausgewogenheiten oder Veränderungen in der Aufnahme anderer Nährstoffe führt. Auch der vermutete Einfluss von Veränderungen in der Zusammensetzung der Nahrung auf nicht epidemische Erkrankungen wird zu bedenken gegeben. Direkte Auswirkungen einer veränderten Nährstoffzusammensetzung sind bei Gruppen mit erhöhter Exposition zu beachten, da diese im Zusammenhang mit einer z. B. erhöhten Aufnahmemenge auf Grund von Toxizitätseffekten Schaden nehmen könnten.

Für die ökologische Risikobewertung sind insbesondere Überlegungen zu möglichen Auswirkungen der veränderten Nährstoffzusammensetzung auf das ökologische Gleichgewicht entlang der Nahrungskette von Interesse. Das betrifft zum einen die Primärkonsumenten (Pilze, Fraßinsekten und Herbivore), zum anderen auch Wildtiere am Ende der Nahrungskette.

Die Risikoabschätzung von GV-Functional Food erfolgt derzeit im Rahmen der gentechnikspezifischen Richtlinie 2001/18/EG und Verordnung 258/97 bzw. der Verordnung 1839/2003. Die Leitlinien des SSC müssten allerdings im Hinblick auf die Charakteristika von GV-Functional Food weiter detailliert werden. Umfangreichere Untersuchungen sind vor allem in Bezug auf die Detektion von Sekundäreffekten notwendig. Bis dato liegt ein Hauptproblem in den methodischen Möglichkeiten: Screening- und Profiling-Methoden befinden sich erst im Entwicklungsstadium. Diese Methoden könnten allerdings in Verbindung mit Langzeitstudien unter Berücksichtigung unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten und besonderer Bevölkerungsgruppen zu einer besseren und umfassenden ernährungsphysiologischen Bewertung beitragen.

Im Hinblick auf die ökologische Risikobeurteilung wäre die Durchführung von Langzeitstudien in Form von vergleichenden Monitoringprogrammen hilfreich, um mehr Basisdaten zu den ökologischen Wirkungsgefügen zu erlangen. Damit und mit Hilfe von Konsensdokumenten würde die Interpretation von Abweichungen, die in der ökologischen Risikobewertung ein wesentliches Problem darstellt, erleichtert und eine bessere Zurückführung auf natürliche Schwankungen oder die gentechnische Veränderung möglich.

Transgene Bäume/Industriepflanzen

Bei Bäumen und annuellen Industriepflanzen werden pflanzliche Rohstoffe in ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften und Inhaltsstoffe in ihrer Molekularstruktur oder Konzentration verändert, um diese industriell besser, vermehrt und leichter nutzbar zu machen. Mit diesem Ziel werden Bäume mit verändertem Ligningehalt und integrierter Holzimprägnierung oder einjährige Industriepflanzen mit einem veränderten Kohlehydrat- oder Fettsäuregehalt bzw. -zusammensetzung hergestellt.

Hinsichtlich der Risikodiskussion nehmen transgene Bäume eine Sonderstellung ein und die Risikoabschätzung gestaltet sich schwierig. Auf Grund ihrer Größe eignen sich Bäume auch nur bedingt für Glashausversuche. Durch ihre Langlebigkeit bedingt können transgene Veränderungen über einen langen Zeitraum wirken. Diese Umstände erfordern aufwändige Langzeit-Feldstudien.

Bedenken hinsichtlich gesundheitlicher Risiken für den Menschen werden im Zusammenhang mit transgenen Bäumen für forstwirtschaftliche Zwecke nicht thematisiert. Derartige Überlegungen werden hingegen in Bezug auf Wildtiere angestellt, die sich von Baumteilen ernähren. Ähnliche Überlegungen erfolgen auch im Zusammenhang mit den Auswirkungen von annuellen GVP zur industriellen Nutzung. Bei letzteren spielen auch gesundheitliche Aspekte für den Menschen eine Rolle, vor allem dann, wenn diese GVP auf Grund von unzureichenden Containmentstrategien in die Lebensmittelversorgung eingetragen werden.

Im Mittelpunkt der Diskussion um ökologische Risiken stehen – neben ernährungsphysiologischen Auswirkungen entlang der Nahrungskette – das Potenzial für vertikalen und horizontalen Gentransfer, sowie Sekundäreffekte z. B. auf Verbreitungs- und Anpassungseigenschaften der Pflanze. Dem horizontalen Gentransfer wird vor allem im Zusammenhang mit transgenen Bäumen Bedeutung beigemessen, denn sowohl die Rhizosphäre,

als auch der Stamm- und Blattbereich stellen komplexe Lebensräume von Pathogenen, Pilzen, Bakterien und Insektenlarven dar. In diesen sensiblen Mikroökosystemen findet ein ständiger Austausch von Signalmolekülen, Fotoassimilaten und genetischem Material statt.

Im Zusammenhang mit annualen GVP zur industriellen Nutzung wird, wie auch bei GVP für Functional Food, von einem höheren Potenzial für das Auftreten von Sekundäreffekten ausgegangen, weil auch hier von einer höherer Eingriffstiefe in die pflanzlichen Genomstrukturen und Stoffwechselorganisation ausgegangen wird. Besonders bei Bäumen gestaltet sich die Detektion von möglichen negativen Auswirkungen allerdings als schwierig, da sich genetische Instabilitäten und unerwartete Nebeneffekte möglicherweise erst spät im Laufe ihrer Entwicklung manifestieren.

Für den Verkehr mit forstlichem Vermehrungsgut gilt die Richtlinie 1999/105/EG, die eine Vermarktung von GV-Vermehrungsgut ohne eine Umweltprüfung analog der Sicherheitsbewertung nach 2001/18/EWG untersagt. Darüber hinaus unterliegen transgene Bäume keinen eigenen gesetzlichen Bestimmungen für eine Risikobewertung, weder hinsichtlich ihres Anbaus, noch in Bezug auf ihre Verwertung als Rohstoff.

Andere GVP

Bei GVP mit verbesserten Lagereigenschaften bzw. reifeverzögerten Früchten werden vor allem umweltrelevante Risiken thematisiert. Technisch erfolgt die Reifeverzögerung häufig durch Suppression der Ethylenexpression. Die ökologischen Bedenken liegen in erster Linie darin begründet, dass Ethylen neben seiner Verantwortlichkeit für die Steuerung der Fruchtreifung auch eine bedeutende Rolle bei anderen Stoffwechselprozessen, die im Zusammenhang mit der Fitness der Pflanze stehen, zugeschrieben wird. Die bisher beobachteten Veränderungen brachten zwar stets einen Fitnessnachteil für die transgene Pflanze mit sich, dies schließt die Möglichkeit von Fitnessvorteilen allerdings nicht aus. Um dem entgegen zu wirken bedient man sich spezifischer Promotoren, die die Expression der eingefügten Gene auf bestimmte Pflanzenteile begrenzen sollen.

Zu GV-Zierpflanzen wird nicht wirklich eine Risikodiskussion geführt. Dies wird u. a. damit begründet, dass ein relativ geringes Gefährdungspotenzial zu erwarten ist. Einerseits sind diese Pflanzen nicht zum Verzehr vorgesehen und andererseits besteht kaum Gefahr einer Auskreuzung mit Wildarten. Auf Ebene der EU gibt es derzeit für GV-Zierpflanzen keine speziellen Zulassungsverfahren; sie sind auch von der Aufnahme in den gemeinsamen Sortenkatalog ausgenommen.

Bei genetisch verändertem Tabak stellt eine mögliche Auskreuzung mit konventionellem Tabak das einzig wesentliche Thema dar. Bei der Risikodiskussion ausgehend vom Produkt wird ausschließlich auf die Vermarktung der Zigaretten eingegangen („Nikotin-frei gesund“); die genetische Veränderung spielt dabei keine Rolle. Für genetisch veränderten Tabak bzw. Tabakprodukte gibt es derzeit keine speziellen Zulassungsverfahren auf EU-Ebene, in der Richtlinie 2001/37/EG wird allerdings festgehalten, dass der Begriff „Tabakerzeugnisse“ auch Erzeugnisse aus genetisch veränderten Tabak inkludiert. Ein Anpassungsbedarf von Regelungen wird hauptsächlich darin gesehen, dass Nikotin-freie bzw. -arme Zigaretten nicht denselben Regulationen unterliegen wie herkömmliche Entwöhnungsmittel (z. B. Nikotinplaster).

Die primären Risiken von GVP zu Zwecken der Phytoremediation werden hauptsächlich im Gentransfer und in der Instabilität der neuen Eigenschaften gesehen. Im Vergleich zu GVP der ersten Generation stellen aber auch die potenziellen gesundheitlichen und ökologischen Risiken

der mit Schadstoffen angereicherten Pflanze ein Novum dar. In dieser Hinsicht sind die damit verbundenen möglichen Risiken (z. B. Wiedereintrag von Schadstoffen in den Boden, möglicher Weg in die Nahrungskette, Selektionsvorteil, etc.) spezifisch für die Phytoremediation. Derzeit gibt es für diese GVP keine speziellen Zulassungsverfahren.

Übergreifende Betrachtungen

Die im Kontext dieses Gutachtens untersuchten GVP der zweiten und dritten Generation stellen die etablierten Konzepte der GVP Risikoabschätzung, Familiarity und Substanzielle Äquivalenz, vor neue Herausforderungen. Zum einen unterscheiden sich neue GVP deutlicher von den Ausgangspflanzen, zum anderen könnte speziell für industrielle und pharmazeutische Anwendungen auch auf weniger „vertraute“ Pflanzenarten zurückgegriffen werden. Bei der Substanziellen Äquivalenz scheint das „grobe Netz“ der untersuchten Inhaltsstoffe nicht hinreichend zu sein, für die Detektion von sekundären Effekten, die bei diesen GVP infolge zunehmender Eingriffstiefe eine erhöhte Wahrscheinlichkeit aufweisen.

Auf der Ebene des Risikomanagements stellt sich die Koexistenzfrage nunmehr als multivariantes Problem: konventionell mit GVP vs. biologischer Landbau, Lebens- oder Futtermittelpflanze vs. Industrie- oder Pharmapflanze, konventioneller Tabak vs. GVP vs. Tabak für Phytoremediation sind hierbei nur die besonders auffälligen Beispiele.

Aber auch auf Produktebene werden Zulassungs- und Risikoabschätzungssysteme in vielen Industriebereichen, die zumeist auf der Neuheit bzw. Identität einer Substanz beruhen, durch das vermehrte auf den Markt drängen von biotechnisch produzierten Substanzen vor neue Herausforderungen gestellt. Konzepte, die im Wesentlichen aus der synthetischen Chemie stammen, müssen hierbei für Produkte der Biotechnologie aktualisiert werden.

Abkürzungsverzeichnis

AP	Associated Press
APGEN	Applied PhytoGenetics Inc.
APHIS	Animal and Plant Health Inspection Service
BIO	Biotechnology Industry Organization
CBAC	Canadian Biotechnology Advisory Committee
CBER	Center for Biologic Evaluation Research
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CEQ	Council on Environmental Quality
CEER	Climate Energy & Environmental Risk Directorate
CFIA	Canadian Food Inspection Agency
CFSAN	Center for Food Safety and Animal Nutrition
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CSU	Colorado State University
CVM	Center for Veterinary Medicine
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products
DEFRA	Department for Environment Food and Rural Affairs
EC	European Commission
EFSA	European Food Safety Authority
EINECS	European Inventory of Existing Chemical Substances
EK	Europäische Kommission
EMA	European Agency for Evaluation of Medicinal Products
ENN	Environmental News Network
EPA	Environmental Protection Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	Food and Drug Administration
FR	Federal Register
FUFOSE	Scientific Concepts of Functional Foods in Europe
GLP	Good Laboratory Practice
GM	Genetisch modifiziert

GMAC	Genetic Manipulation Advisory Committee
GMP	Good Manufacturing Practice
GV/GM	Genetisch verändert/modifiziert; Genetische Veränderung/Modifikation
GVM/GMM	Genetisch veränderter/modifizierter Mikroorganismus
GVO/GMO	Genetisch veränderter/modifizierter Organismus
GVP	Genetisch veränderte Pflanze
ICH	International Conference on Harmonization
ICSU	International Council for Science
IFF/IFZ	Interuniversitäres Forschungszentrum für Technik, Arbeit und Kultur
IgE	Immunglobulin E
IP	Identity Preservation
ISIS	Institute for Science in Society
IUNS	International Union of Nutritional Sciences
IUTOX	International Union of Toxicology
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
JRC	Joint Research Centre
LVO	Lebender veränderter Organismus
MAFF	Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries
MO	Mikroorganismus
MoD	Manual of Decisions
MRC	Medical Research Council
NACS	National Association of Convenience Stores
NGO	Non-governmental Organization
NRC	National Research Council
OCA	Organic Consumers Association
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OGTR	Office of the Gene Technology Regulator
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
OSTP	Office of Science and Technology Policy
PARNUTS	Foods for Particular Nutritional Uses
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America
PMI	Plant-Made-Industrials

PMP	Plant-Made-Pharmaceuticals
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
RKI	Robert Koch-Institut
SCAN	Scientific Committee on Animal Nutrition
SCC	Scientific Steering Committee
SCCNFP	Scientific Committee for Cosmetic Products and Non-food Products
SCF	Scientific Committee on Food
SCOOP	Tasks for Scientific Cooperation
SSC	Scientific Steering Committee
TAB	Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag
TCE	Trichlorethylen
TNT	Trinitrotoluol
TOS	Total Organic Substance
TSCA	Toxic Substances Control Act
TSP	Total Soluble Protein
UBA	Umweltbundesamt
UCS	Union of Concerned Scientists
US	United States of America
USDA	United States Department of Agriculture
WHO	World Health Organisation

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1: Unterschiede im Glykoslierungsmuster von Proteinen zwischen Pflanzen und Menschen (Quelle: Ma et al. 2003).	43
Abbildung 2: Überblick über die sich mit Functional Food überschneidenden Kategorien von Nahrungsmitteln (Quelle: Kwak & Jukes 2001).	64
Abbildung 3: Risikomodell für GM-Functional Food (Quelle: Wiedemann et al. 2001).	68
Abbildung 4: Confinement-Maßnahmen der USDA/APHIS (Quelle: BIO 2003).	150
Abbildung 5: Zulassungsverfahren in den USA (Quelle: BIO 2003).	151
Tabelle 1: Gegenwärtige und mögliche zukünfte Bioconfinementtechnologien (Quelle: Daniell 2002).	38
Tabelle 2: Vorschlag für die ernährungsphysiologische Bewertung von GV-Futtermittel der zweiten Generationx)im Vergleich zu jener der ersten Generation (Quellen: Flachowsky & Aulrich 2001, 2002).	78
Tabelle 3: Derzeit für die Vermarktung zugelassene GV-Zierpflanzen. (Quellen: AGBIOS o. J., DEFRA 2003, EK 2003, OECD o. J.a).	95
Tabelle 4: Auflistung von bislang durchgeführten Freisetzungsversuchen mit GV-Zierpflanzen (inkl. der veränderten Eigenschaften, Firma und Freisetzungsland). (Quellen: OECD o. J.b, ISB 2003b, JRC 2003, MAFF 2001).	96
Tabelle 5: Einschätzung einer möglichen Ausbreitung von Transgenen und Unkrautbildung bei GV-Nelken. (Quellen: AGBIOS 2001a, b, c; Christey & Woodfield 2001; DEFRA 2003; GMAC 1995a, b).	97
Tabelle 6: Risikobewertung der von Florigene entwickelten GV-Nelke mit veränderter Blütenfarbe (Linien 123.2.38, 123.2.2, 11363, 123.8.8). (Quelle: OGTR 2003: iii-iv).	98
Tabelle 7: Pflanzen die mittels Gentechnik für Remediationszwecke verändert werden.	104
Tabelle 8: Feldversuche mit GV-Pflanzen zur Remediation. (Quellen: APGEN 2003a, b; BioSicherheit o. J.; Glass pers. Mitt.; ISB 2003b; JRC 2003, o. J.; RKI o. J.).	105
Tabelle 9: Kriterien des APHIS zur Notifizierung von GV-Pflanzen zur Remediation (Quelle: CEQ & OSPT 2001: 9).	107
Tabelle 10: Zu berücksichtigende Punkte bei der Bioremediation mit GV-Organismen (Quelle: OGTR 2002).	107
Tabelle 11: Potenzielle Risiken ausgehend von der GVP, die für Phytoremediationszwecke eingesetzt werden.	108
Tabelle 12: Potenzielle Risiken ausgehend von den Produkten der Phytoremediation.	109
Tabelle 13: Argumente der Befürworter und Gegner der Phytoremediation, in diesem speziellen Fall der Phytovolatilisation von Quecksilber (Hg).	112

Tabelle 14: Regulatorischer Kontext der Risikoabschätzung von genetisch veränderten Pflanzen und deren Produkten. Grau schattierte Felder weisen auf ein Zulassungsverfahren mit Risikoabschätzung hin.141

Tabelle 15: Gegenüberstellung von Vor- und Nachteilen sowie sicherheitsrelevanten Aspekten bei spezifischen Pflanzen(gruppen) zur Produktion von Proteinen (Quelle: Twyman et al. 2003). .145

Tabelle 16: APHIS-Vorschlag zu Freisetzung von Pharmapflanzen (Quelle: USDA 2003).147

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	16
Motivation und Problemstellung.....	16
Rahmen und Vorgehensweise.....	17
Organisatorischer Kontext des Gutachtens.....	19
Aufbau des Gutachtens	19
2. Gentechnikspezifische Regelungen in der EU.....	21
Die Richtlinie 2001/18/EG.....	21
Die Verordnung 1829/2003	22
Guidance Dokument des Scientific Steering Committee (SSC)	23
3. Biopharming’ – Pflanzen als Bioreaktoren	25
Stand der Technik	25
Regelungskontexte auf Produktebene.....	27
3.1.1. Pharmazeutika	27
3.1.2. Chemikalien	29
Mögliche Risiken	31
3.1.3. Risiken ausgehend von der GVP.....	31
3.1.4. Risiken ausgehend von Produkten	40
3.1.5. Schwerpunkte und Charakteristika der Risikodiskussion	48
3.1.6. Orte und Akteure in der Risikodiskussion	51
Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen.....	58
Zusammenfassung.....	60
4. Functional Food	63
Stand der Technik	63
Regelungskontexte auf Produktebene.....	65
Mögliche Risiken	67
4.1.1. Umweltrisiken	68
4.1.2. Gesundheitsrisiken	69
4.1.3. Schwerpunkte und Charakteristika der Risikodiskussion	72
4.1.4. Orte und Akteure der Risikodiskussion	72
Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen.....	73
Zusammenfassung.....	80
5. Transgene Bäume / Industriepflanzen.....	82
Stand der Technik	82
Regelungskontexte auf Produktebene.....	83
Mögliche Risiken	84
5.1.1. Risiken ausgehend von der GVP.....	84
5.1.2. Schwerpunkte und Charakteristika der Risikodiskussion	89
5.1.3. Orte und Akteure der Risikodiskussion	89
Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen.....	90

Zusammenfassung.....	91
6. Andere GVP	93
Pflanzen mit verbesserten Lagerungseigenschaften/Reifeverzögerung	93
6.1.1. Stand der Technik.....	93
6.1.2. Regelungskontexte auf Produktebene	94
6.1.3. Mögliche Risiken	94
6.1.4. Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen.....	95
Zierpflanzen	95
6.1.5. Stand der Technik.....	95
6.1.6. Regelungskontexte auf Produktebene	96
6.1.7. Mögliche Risiken	96
6.1.8. Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen.....	101
Tabak101	
6.1.9. Stand der Technik.....	101
6.1.10. Regelungskontexte auf Produktebene	101
6.1.11. Mögliche Risiken	102
6.1.12. Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen.....	103
Phytoremediation.....	103
6.1.13. Stand der Technik.....	103
6.1.14. Regelungskontexte.....	106
6.1.15. Mögliche Risiken	108
6.1.16. Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen.....	113
Zusammenfassung.....	113
7. Übergreifende Betrachtungen	115
8. Literatur	120
Anhänge.....	140
Anhang 1. Tabellen und Abbildungen	141
Anhang 2. InterviewpartnerInnen.....	152
Anhang 3. ExpertInnenkontakte.....	153

1 Einleitung

1.1 Motivation und Problemstellung

Die derzeitigen Konzepte der Risikoabschätzung für genetisch veränderte Pflanzen (GVP) sind im Wesentlichen auf Grundlage der ersten Generation von GVP entwickelt worden. Damit sind vor allem monogen bedingte Herbizid-, Insekten- oder Virusresistenzen gemeint, die primär Vorteile für die landwirtschaftliche Praxis bringen sollen.

GVP der nächsten Generationen werden durch neue Arten von Inhaltsstoffen und komplexere genetische Veränderungen das Nutzungsspektrum über den Lebens- oder Futtermittelbereich hinausgehend erweitern (z. B. Lheurheux et al. 2003) – auch ein höherer Nutzen für den Verbraucher wird in Aussicht gestellt. Aus den zahlreichen pre-market Freisetzungsversuchen insbesondere in den USA und Kanada lässt sich ersehen, dass zahlreiche Vertreter derartiger GVP nun in Marktnähe kommen. Unter dem Stichwort ‚Biopharming‘ wurden beispielsweise alleine in den USA bislang mehr als 300 Freisetzungsexperimente mit GVP durchgeführt bzw. beantragt¹, die pharmazeutische oder anderweitig industriell relevante Proteine und auch nicht proteinogene Substanzen produzieren, u. a. Antikörper, Vakzine, hormonell wirksame Substanzen und industrielle Enzyme und Biopolymere. Erste Produkte sind auch bereits am Markt erhältlich. Biopharming tritt somit in Konkurrenz zur Herstellung von Proteinen aus Bakterien, Pilzen und Zellkulturen in geschlossenen Systemen. Eine deutliche Erweiterung des Potenzials der Landwirtschaft, indem Rohstoffe oder gar Fertigprodukte (z. B. „essbare Vakzine“) jenseits der Lebensmittel- oder Futtermittelproduktion zur Verfügung zu stellen wird damit in Aussicht gestellt.

Auf den Verbraucher als primären Nutzer zielen so genannte ‚Functional Foods‘ ab, bei denen qualitative Veränderungen angestrebt werden, z. B. eine Erhöhung des Gehalts an bestimmten Aminosäuren, ungesättigten Fettsäuren, Vitaminen, Mineralstoffen oder auch als hypoallergene Pflanzen, bei denen die Expression eines oder mehrerer Gene ausgeschaltet wurde (Kuiper et al. 2001). Um solche Ziele zu erreichen sind häufig komplexere Veränderung im Genom, z. B. Eingriffe in regulatorische Bereiche im Genom oder ein Einfügen von mehreren Genen erforderlich. An komplexeren Veränderungen wird auch bei einer anderen Pflanzengruppe, nämlich bei Bäumen, gearbeitet – z. B. an der Modifikation der Ligninstruktur (z. B. Halpin & Boerjan 2003).

Pflanzliche Inhaltsstoffe mit pharmakologischer Wirkung, komplexere Variationen des Phänotyps und erste transgene Vertreter einer besonders langlebigen Pflanzengruppe, werfen nun die Frage auf, ob sich dadurch auch neue gesundheitliche und ökologische Risikodimensionen ankündigen, die sich von denen der ersten Generation unterscheiden. Falls es Gründe geben sollte eben dies anzunehmen, knüpft sich daran auch gleich die Frage, ob dann

¹ <http://www.nbiap.vt.edu/cfdocs/fieldtests1.cfm>

unsere bestehenden Sicherheitskonzepte und Regularien für diese Gruppe von GVP denn noch hinreichend sind.

Diese sind dann auch die beiden zentralen Fragen, die das vorliegende Gutachten ein Stück weit zu beantworten versucht.

1.2 Rahmen und Vorgehensweise

Die im Titel genannten Kategorien transgene Pflanzen der „zweiten“ und „dritten Generation“ sind in der Literatur nicht eindeutig definiert. Einige AutorInnen bezeichnen mit „zweiten Generation“ diejenigen GVP, die sich in der „Pipeline“, also in der Entwicklung bis kurz vor der Zulassung, und mit „dritten Generation“ diejenigen, die sich im Forschungs- bzw. ganz frühen Entwicklungsstadium befinden (z. B. van Kasteren 2002, Vasil 2003). Andere AutorInnen stellen der ersten Generation als „input-traits“, die Zusatznutzen auf der Ressourcenebene bringen sollen, auch gerne die „output-traits“ der zweiten und dritten Generation gegenüber, die Nutzen für die Industrie und/oder den VerbraucherInnen bringen sollen.

Bei der Konkretisierung des Rahmens für das vorliegende Gutachten wurde von letzterem Verständnis ausgegangen. Nicht erfasst werden also GVP mit höheren Erträgen, oder solche mit bislang nicht realisierten verbesserten Resistenzen bzw. Toleranzen gegenüber weiteren Krankheiten und Schädlingen, gegen Trockenheit, Salz- und Schwermetallbelastungen und Ähnliches.

Die Rationale in der Erstellung des Gutachtens war, die derzeitige Situation mit GVP der ersten Generation mit den zu erwartenden Anforderungen und Problemen durch GVP der zweiten und dritten Generation zu kontrastieren, um so die zu erwartenden Herausforderungen an Wissenschaft und Politik sichtbar zu machen. Diese Rationale wurde in folgenden Leitfragen festgehalten:

- mit welchen veränderten oder neuartigen Risiken für Gesundheit und Umwelt ist bei diesen GVP zu rechnen?
- sind bestehende Konzepte der Sicherheitsbewertung hinreichend und wenn nicht, in welcher Hinsicht besteht Änderungs-, Erweiterungs- oder Ergänzungsbedarf?
- in welchen regulatorischen Kontexten und in welchen Zusammenhängen ist Anpassungsbedarf wahrscheinlich?

Das vorliegende Gutachten kann auf Grund der vorgegebenen Beschränkungen in Bezug auf Zeit und Ressourcen diese Fragen nicht einer systematischen und detaillierten Untersuchung unterziehen, vielmehr wird versucht, ausgehend von einer relativ breit angelegten Recherche, besonders relevante Themenfelder zu identifizieren und diese dann schwerpunktmäßig zu bearbeiten. Als besonders relevant stellt sich ein Themenfeld dar, wenn beispielsweise mit baldiger Kommerzialisierung von GVP gerechnet werden muss. Diese größere Marktnähe geht zumeist auch mit einer bereits im Gang befindlichen Auseinandersetzung mit möglichen Risiken einher – sei es in wissenschaftlichen Publikationen, in der grauen Literatur, in Konferenzbeiträgen oder im Rahmen von Gesetzgebungsprozessen.

Es ergaben sich dabei folgende Schwerpunktsetzungen: Biopharming (Focus: Pharmazeutische Proteine und Enzyme für technische Zwecke; Enzyme für Lebens-, Futtermittel und Kosmetika

wurden nicht miteinbezogen) und Functional Food (analoge/ähnliche Veränderungen von Futtermittelpflanzen, „Functional Feed“ lagen außerhalb des Focus, werden aber, wo dies sinnvoll erscheint ebenfalls erwähnt) bilden den Schwerpunkt des Gutachtens. Transgene Bäume, Zierpflanzen, Tabak und GVP zur Phytoremediation wurden ebenfalls aber – entsprechend ihrer größeren Distanz zur Kommerzialisierung (Bäume, Phytoremediation) und/oder geringeren Risikorelevanz (Zierpflanzen, Tabak) weniger umfassend behandelt.

Eine Besonderheit dieses Gutachtens liegt darin, dass es sich nicht nur mit den gentechnikspezifischen Risiken, die von der GVP ausgehen beschäftigt, sondern auch mit denen, die von den Produkten ausgehen. Gleiches gilt für die rechtlichen Rahmenbedingungen.

Im Einzelnen wurde dabei wie folgt vorgegangen:

In einem ersten Schritt wurden umfassende Literatur- (Science Citation Index, Social Science Citation Index, Chemical Abstracts, BIOSIS) und Internetrecherchen (EurLex, APHIS-Datenbanken, OECD BioTrack, allgemeine Recherchen) durchgeführt. Ziel des ersten Schritts war die Schaffung einer möglichst breiten Datengrundlage um ausgehend von einem möglichst breiten Überblick die Bereiche zu identifizieren, in denen bereits Kontroversen über mögliche Auswirkungen von GVP der nächsten Generationen – sei es in der wissenschaftlichen Literatur, in Policy-Dokumenten oder in der grauen Literatur – im Gange sind. Auf dieser Basis war es möglich, die im Kontext dieses Gutachtens besonders relevanten Themenkreise, Hauptargumentationslinien, Akteure und Orte der Diskussion zu identifizieren. Ein geographischer Schwerpunkt der Recherchen lag dabei auf den USA und Kanada, da diese Länder einen erheblichen Erfahrungsvorsprung mit Freisetzungen von GVP der zweiten und dritten Generation gegenüber der EU haben und sowohl Risikodiskussion als auch die Anpassung von gesetzlichen Regelungen in einigen Bereichen, wie z. B. bei Biopharming, deutlich weiter fortgeschritten ist als in der EU. Auf Basis dieser Recherchen wurde dann ein erster Entwurf des Gutachtens erstellt.

In einem zweiten Schritt wurde mit 10 ExpertInnen aus dem Kreis von international relevanten AkteurInnen leitfadensorientierte Telefoninterviews geführt, in denen die aus der Literaturrecherchen identifizierten Problemkreise vertieft und ergänzt bzw. eine aktuelle Einschätzung insbesondere zu den Konsequenzen für bestehende Sicherheitskonzepte und rechtliche Regelungen erlangt eingeholt wurden (siehe dazu Anhang 2). Weitere ExpertInnen wurden kontaktiert um punktuelle Fragen zu klären (siehe dazu Anhang 3).

Die Ergebnisse werden dann in einem dritten Schritt in den Entwurf eingearbeitet und somit die Endfassung des Gutachtens erstellt.

Das Gutachten ist dieser Vorgangsweise entsprechend weitestgehend eine Literatur- und Dokumentstudie, die in einzelnen Fragen um Interviews ergänzt wurde.

1.3 Organisatorischer Kontext des Gutachtens

Das vorliegende Gutachten ist inhaltlich und organisatorisch in das TA Projekt „Grüne Gentechnik – transgene Pflanzen der zweiten und dritten Generation“ eingebettet, das vom Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) durchgeführt wird und zum Ziel hat, mögliche spezifische Nutzen- und Risikoaspekte, deren Herausforderungen für Risikomanagement und erwartbaren Effekte auf Verbraucherverhalten zu identifizieren und zu diskutieren. Im Einzelnen zielt dieses TA Projekt auf die Beantwortung folgender Fragen ab:

- wie die angestrebten Zusatznutzen dieser GVP definiert werden,
- wie sie realisiert werden sollen,
- welche ökonomischen Potenziale dahinter vermutet werden können,
- welche neu(artig)en Risiken angenommen werden müssen,
- welche neuen Fragen der Sicherheitsbewertung daraus resultieren,
- ob die bisherigen Sicherheitsmaßnahmen geeignet erscheinen oder ob sie abgewandelt, erweitert oder ergänzt werden müssten,
- welche regulatorischen Herausforderungen daraus entstehen und auch
- welche Einflüsse auf die Verbraucherakzeptanz zu erwarten sind.

Übergreifend orientiert sich das Projekt an den für den Deutschen Bundestag und insbesondere dem Forschungsausschuss besonders relevanten Kriterien „Neuartigkeit“ und „gesellschaftlicher Nutzen“. Unter dem Blickwinkel der Neuartigkeit soll eine gezielte Konzentration auf neue Bewertungsfragen erfolgen, mit der Orientierung „gesellschaftlicher Nutzen“ soll der Fokus weder einseitig auf die Risikodimension noch auf partikuläre ökonomische Interessen ausgerichtet, sondern der gesellschaftliche Gesamtzusammenhang betont werden.

Entsprechend der zeitlichen Stellung des Gutachtens am Beginn dieses Projekts kommt ihm im Wesentlichen die Aufgabe zu, das „Terrain“ zu sondieren und einen Überblick über mögliche neue Risikoaspekte zu liefern sowie besonders relevante Bereiche zu identifizieren.

1.4 Aufbau des Gutachtens

Die Strukturierung des Gutachtens wurde auf die eingangs angeführten Leitfragen und auf die Rationale des Gutachtens, nämlich die Kontrastierung zwischen erster und zweiter/dritter Generation von GVP, abgestellt.

Kapitel 2 gibt einen Überblick über den gentechnikspezifischen regulatorischen Kontext, d. h. über das relevante harmonisierte EU Recht. Die Richtlinie 2001/18/EG bezieht sich auf alle GVP, die im Rahmen dieses Gutachtens besprochen werden, die Verordnung 1829/2003 auf den Großteil der Lebens- und Futtermittelprodukte. Relevante nicht-gentechnikspezifische, sektorale Regelungen, sind in den Folgekapiteln zu finden (Abschnitte 3.2, 4.2, 5.2, 6.1.2, 6.2.2, 6.3.2, 6.4.2).

Kapitel 3 und 4 beschäftigen sich mit den Anwendungskontexten Biopharming und Functional Food. Dabei stehen die wichtigsten Lebens- bzw. Futtermittelpflanzen im Vordergrund, Biopharming schließt aber auch bisher nicht eingesetzte Pflanzengruppen mit ein. Kapitel 5

konzentriert sich auf transgene Bäume, Kapitel 6 versammelt weitere Pflanzengruppen und Anwendungskontexte, wie z. B. Zierpflanzen, Tabak und Phytoremediation.

Kapitel 3 bis 6 folgen dabei weitestgehend einer einheitlichen Gliederung. Einleitend wird der Stand der Technik kurz beschrieben, dann erfolgt eine Darstellung von möglichen gesundheitlichen und ökologischen Risiken und Risikomanagementmaßnahmen. Dabei wurden Risiken die von GVP und die vom Produkt ausgehen getrennt behandelt, u. a. fallen diese auch in unterschiedliche Regelungskontexte. Daran anschließend werden Charakteristika der Risikodiskussion – soweit eine solche dokumentiert ist – hervorgehoben und die möglichen Risiken im aktuellen EU rechtlichen Kontext betrachtet. An dieser Stelle wird auf mögliche Anpassungserfordernisse von Regelungen sowie auf zu klärende Fragen hingewiesen.

Das abschließende Kapitel 7 greift einige der in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Risikodimensionen heraus, die sich in ähnlicher Form bei mehreren oder allen im Rahmen dieses Gutachtens untersuchten Pflanzengruppen zeigen. Dadurch lassen sich Konturen von grundlegenderen Herausforderungen an eine zukünftige Risikoabschätzung bzw. ein zukünftiges Risikomanagement erkennen, die mögliche Ansatzpunkte für weiterführende oder vertiefende Arbeiten darstellen.

2 Gentechnikspezifische Regelungen in der EU

Der Schutz der Umwelt und der menschlichen und tierischen Gesundheit im Zusammenhang mit Produkten, die GVP enthalten oder aus solchen bestehen, wird in der EU im Wesentlichen durch die Richtlinie 2001/18/EG (horizontale Regelung) und die Verordnung 1829/2003 (Lebens- und Futtermittelprodukte) geregelt. Bevor derartige Produkte auf den Markt gebracht werden dürfen, müssen sie ein Zulassungsverfahren durchlaufen, das eine Risikoabschätzung beinhaltet². Das „Guidance Document for the Risk Assessment of genetically modified Plants and derived Food and Feed vom Scientific Steering Committee“ (SSC) konkretisiert dann weiter die Anforderungen an diese Risikoabschätzung. In beiden Regelungen bildet ein Vergleich mit der jeweiligen unveränderten Ausgangspflanze oder mit konventionell gezüchteten Pflanzen bzw. mit konventionell hergestellten Produkten (Konzept der Substanziellen Äquivalenz) den Ausgangspunkt der Risikoabschätzung.

Dieses Kapitel beschreibt kurz diese gentechnikspezifischen Regelungen. Andere, nicht-gentechnikspezifische und zumeist sektorale Regelungen, die im Kontext dieses Gutachtens ebenfalls relevant sind, werden in den jeweiligen Kapiteln gegeben (Abschnitte 3.2, 4.2, 5.2, 6.1.2, 6.2.2, 6.3.2, 6.4.2). Ein Überblick der regulatorische Kontexte ist Tabelle 14 (Anhang, S. 141) zu entnehmen.

2.1.1 Die Richtlinie 2001/18/EG

Die Richtlinie 2001/18/EG über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt ist seit dem 17. Oktober 2002 in Kraft und hat damit die Richtlinie 90/220/EWG abgelöst. Sie bezieht sich auf das Inverkehrbringen von GVO-Produkten in Form von Import, Anbau, Saatguterzeugung sowie Handhabung, Weiterverarbeitung und Lagerung. Die Richtlinie 2001/18/EG gilt nicht für Organismen, bei denen die genetische Veränderung durch Mutagenese oder Zellfusion (einschließlich Protoplastenfusion) von Pflanzenzellen erfolgte, und ebenso nicht für Organismen, die mittels herkömmlicher Züchtungstechniken genetisches Material austauschen können. Im Zuge des Genehmigungsverfahrens muss eine Umweltverträglichkeitsprüfung (siehe unten) durchgeführt werden, in deren Rahmen die Unbedenklichkeit des Produktes untersucht werden soll.

Im Unterschied zur Richtlinie 90/220/EWG wurde in der Richtlinie 2001/18/EG den Unsicherheiten in der Risikoabschätzung und dem zunehmenden Wissen über komplexe ökologischen Wirkungsketten, die von der genetischen Veränderung auf der Ebene von Organismen ausgehen können, in höherem Maße Rechnung getragen. Demnach ist möglichen aber unwahrscheinlichen Auswirkungen infolge von (Anhang II, Teil C, C2, 1):

² Der Terminus der im Rahmen der Richtlinie 2001/18/EG verwendet wird ist Umweltverträglichkeitsprüfung.

- *„der Ausbreitung des/der GVO in die Umwelt,*
- *der Übertragung des eingefügten genetischen Materials auf andere Organismen oder denselben Organismus, sei er genetisch verändert oder nicht,*
- *der phänotypischen und genetischen Instabilität,*
- *Wechselwirkung mit anderen Organismen,*
- *Änderungen der Bewirtschaftung, gegebenenfalls auch bei landwirtschaftlichen Praktiken“*

Beachtung zu schenken. Darüber hinaus wurden die Definition und der Umfang der Umweltverträglichkeitsprüfung ausgeweitet: Die Umweltverträglichkeitsprüfung wird definiert als *„Bewertung der direkten oder indirekten, sofortigen oder späteren Risiken für die menschliche Gesundheit und die Umwelt, die mit der absichtlichen Freisetzung oder dem Inverkehrbringen von GVO verbunden sein können“* (Richtlinie 2001/18/EG, Artikel 2, 8).

Das Ziel der Umweltverträglichkeitsprüfung wird somit deutlicher am Vorsorgeprinzip angelehnt. Auf einer Fall-zu-Fall Basis sollen etwaige direkte, indirekte, sofortige oder spätere schädliche Auswirkungen von GVO auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt, die bei der absichtlichen Freisetzung oder dem Inverkehrbringen von GVO auftreten können, ermittelt und evaluiert werden (Richtlinie 2001/18/EG, Anhang IIA).

2.2 Die Verordnung 1829/2003

Die Verordnung 1829/2003 über genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel wird mit April 2004 rechtswirksam. Sie tritt an die Stelle des Abschnitts über GVO in der Verordnung 258/97 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten (Novel Food Verordnung). In Zukunft muss die Zulassung für GVO, die als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Lebens- oder Futtermitteln verwendet werden sollen oder für Lebens- oder Futtermittelprodukte, die GVO enthalten, daraus bestehen oder daraus hergestellt werden gemäß der Verordnung 1829/2003 erteilt werden.

In Erweiterung des Regelungsbereichs der Novel Food Verordnung regelt die Verordnung 1829/2003 auch die Sicherheitsprüfung von Lebensmittelzusatzstoffen³ und Futtermittelzusatzstoffen⁴, die GVO enthalten, daraus bestehen oder daraus hergestellt werden. Auch Aromastoffe, die in den Geltungsbereich der Richtlinie 88/388/EWG⁵ fallen und die GVO enthalten, daraus bestehen oder daraus hergestellt werden, fallen hinsichtlich der Sicherheitsprüfung der genetischen Veränderung in den Geltungsbereich dieser neuen Verordnung. Ausgenommen sind jene Lebens- und Futtermittel, die „mit“ einem GVO hergestellt sind. Entscheidend dabei ist, ob das Lebens- oder Futtermittel einen aus dem genetisch

³ Die endgültige Zulassung von Lebensmittelzusatzstoffen wird jedoch nach wie vor nach der Richtlinie 89/107/EWG des Rates vom 21. Dezember 1988 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Zusatzstoffe, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen (geändert durch die Richtlinie 94/34/EG) erteilt.

⁴ Die endgültige Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen erfolgt jedoch nach wie vor nach der Richtlinie 70/524/EWG des Rates vom 23. November 1970 über Zusatzstoffe in der Tierernährung (geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1756/2002).

⁵ Richtlinie 88/388/EWG des Rates vom 22. Juni 1988 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Aromen zur Verwendung in Lebensmitteln und über Ausgangsstoffe für ihre Herstellung.

veränderten Ausgangsmaterial hergestellten Stoff enthält. Technische Hilfsstoffe, die nur während der Herstellung des Lebens- oder Futtermittels verwendet werden, z. B. als bestimmte Enzyme, entsprechen nicht der Definition der Lebens- oder Futtermittel und fallen daher auch nicht in den Geltungsbereich dieser Verordnung. Ebenso fallen Lebens- und Futtermittel, die mit Hilfe eines genetisch veränderten technischen Hilfsstoffes hergestellt wurden, nicht in den Geltungsbereich dieser Verordnung.

Die wissenschaftliche Bewertung bezieht sich einerseits auf Umweltrisiken und andererseits auf den Gesundheitsschutz für Mensch und Tier (Artikel 4 (1) und Artikel 16 (1)): Lebensmittel und Futtermittel dürfen demnach

„a) keine nachteiligen Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Tier oder die Umwelt haben,

b) die Verbraucher nicht irreführen,

c) sich von den Lebensmitteln, die sie ersetzen sollen, nicht so stark unterscheiden, dass ihr normaler Verzehr Ernährungsmängel für den Verbraucher mit sich brächte“.

Im Vergleich zur Novel Food Verordnung beinhaltet die neue Regelung einige weitere bedeutsame Änderungen:

- Ein vereinfachtes Verfahren (Notifizierung) für das Inverkehrbringen von GV-Lebensmitteln, für die eine Substanzielle Äquivalenz nachgewiesen werden konnte⁶, ist nicht mehr möglich.
- Durch die Einrichtung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) wurde eine zentrale Kompetenz für die wissenschaftliche Bewertung und die Zulassung von GVO und genetisch veränderten Lebens- und Futtermitteln geschaffen. Bis dato war die Bewertung und Zulassung zwischen Mitgliedstaaten und der Kommission aufgeteilt. Die Stellungnahmen der EFSA werden veröffentlicht und können kommentiert werden. Eine Zulassungsentscheidung wird letztendlich, wie dies bereits jetzt geschieht, mit der qualifizierten Mehrheit der Mitgliedstaaten im Regelungsausschuss getroffen. Zugelassene Produkte werden in ein öffentlich zugängliches Register von GV-Lebens- und Futtermitteln eingetragen.
- Die Zulassung wird auf einen Zeitraum von zehn Jahren beschränkt, gegebenenfalls wird ein Überwachungsplan nach dem Inverkehrbringen vorgeschrieben. Die Zulassungen sind nach Ablauf der Frist jeweils wieder um weitere zehn Jahre verlängerbar. Bis dato war für Zulassungen keine zeitliche Begrenzung vorgesehen.

2.3 Guidance Dokument des Scientific Steering Committee (SSC)

Das Guidance Dokument (SSC 2003) stellt einen Leitfaden für die Risikobewertung genetisch veränderter Pflanzen und daraus gewonnener Lebens- und Futtermittel dar, verfügt aber über keine rechtliche Verbindlichkeit. Die Empfehlungen des SSC beinhalten konkretere Anforderungen für die Risikoabschätzung von GVP im Kontext der Richtlinie 2001/18/EG sowie der Verordnung 1829/2003. Sie umfassen allgemeine Überlegungen zu einzelnen Aspekten der Risikoabschätzungsstrategie, wie zu den Konzepten der Familiarity und der Substanziellen Äquivalenz sowie zu unbeabsichtigten Sekundäreffekten. Darüber hinaus beinhalten die

⁶ Das sind Lebensmittel, die als im Wesentlichen als gleichartig mit bestehenden Lebensmitteln angesehen werden.

Empfehlungen: i) Empfehlungen zur molekularen Charakterisierung der GVP, ii) Anleitungen zur vergleichenden Analyse zum Nachweis der Substanziellen Äquivalenz, iii) Hilfestellungen für die Bewertung von ökologischen Risiken, iv) Informationen zur Lebensmittel-/Futtermittelsicherheit (inklusive Toxizitäts- und Allergenitätsabschätzungen) sowie v) Empfehlungen zur Beurteilung des ernährungsphysiologischen Wertes der GVP.

3 Biopharming' – Pflanzen als Bioreaktoren

„Biopharming“⁷ bezeichnet die Produktion von zumeist nicht-pflanzlichen Proteinen oder Sekundärmetaboliten aller Art in Pflanzen und Tieren. Derartige Strategien sind erst durch den Einsatz der Gentechnologie möglich geworden. Bisher konzentrieren sich die Entwicklungsbemühungen auf low-volume/high-price Produkte, vor allem menschliche Proteine, die in der Substitutionstherapie⁸ angewendet werden sowie auf Vakzine und Antikörper. Zunehmend werden aber auch andere Produkte miteinbezogen (z. B. Enzyme). Aus technischer Sicht können Proteine für alle denkbaren Anwendungskontexte (z. B. Pharmazeutika, Lebensmittel, Futtermittel, Kosmetika, technische Anwendungen) auf diese Art hergestellt werden. Das Verfahren ist grundsätzlich dabei immer dasselbe, das Gen für ein beliebiges interessantes Protein wird in Pflanzen zur Expression gebracht. Ebenfalls möglich aber technisch schwieriger und daher weniger weit fortgeschritten ist die Produktion von nicht-proteinogenen Substanzen in Pflanzen. In diesen Fällen müssen zumeist komplexere genetische Veränderungen vorgenommen werden, um z. B. ein Zwischenprodukt in höherem Maß als bisher auszubilden. In diesen Fall ist man teilweise an spezifische Pflanzen gebunden, die eben jenen Stoffwechselweg haben. Andernfalls müssen ganze Stoffwechselwege transferiert werden, was technisch nochmals komplizierter ist.

Das folgende Kapitel fokussiert aus diesen Gründen auf die am weitesten fortgeschrittenen Technologien, d. h. primär auf die Herstellung von Proteinen für pharmazeutische und technische Zwecke (industrielle Enzyme). GVP, die in analoger Weise für die Herstellung von nicht-proteinogenen Substanzen eingesetzt werden, werden im Kapitel 5 besprochen.

3.1 Stand der Technik

Biopharming ist zunächst einmal eine Alternative für die industrielle Herstellung von Proteinen und anderen Substanzen zu Fermentation mit Mikroorganismen und Herstellung aus Zellkulturen. Hauptmotivation für die Entwicklungsbemühungen im Biopharming ist die bedeutende Kostenreduktion beim Aufbau und Scale-up der Produktion (Raskin et al. 2002): Demnach bestehe keine Notwendigkeit für eine teure technische Infrastruktur, Verbrauchsmaterialien und speziell geschultes Fachpersonal. Man könne weitestgehend auf die bestehende landwirtschaftliche Infrastruktur und ungelernete Arbeitskräfte zurückgreifen (Commandeur et al. 2003). Der größte Teil der Kosten entfalle demzufolge auf die Aufreinigung nach der Ernte sowie auf Compliance Maßnahmen. Nach Schätzungen von Kusnadi et al. (1997; zit. nach Giddings et al. 1999) könnten die Kosten von rekombinanten Proteinen aus Pflanzen

⁷ Die Begriffe „Biopharming“ oder „biofarming“ werden zumeist im US Kontext, „molecular farming“ im kanadischen Kontext verwendet. Daneben sind auch nicht Begriffe wie „gene pharming“ oder „gene farming“ verbreitet. In der USA spricht man zudem von PMPs (plant-made pharmaceuticals), seit kurzem auch von PMIs (plant-made-industrials). In Ermangelung eines deutschen Begriffes, wird nachfolgend der Begriff „Pharmapflanzen“ verwendet. Viele der im Folgenden getroffenen Feststellungen gelten allerdings zumeist in ähnlicher oder analoger Form auch für PMIs.

⁸ Behandlung durch künstliche Zufuhr von dem Körper normalerweise durch Organleistungen zur Verfügung stehender Substanzen bei Funktionsschwäche, -versagen des entsprechenden Organs; z. B. Insulin-Gaben bei Diabetes mellitus.

um den Faktor 10 bis 50 geringer sein, verglichen mit der Produktion aus beispielsweise *Escherichia coli*. Seon et al. (2002) schätzen die Kosten je g Rohsubstanz im Fall von Säugerzelllinien auf zumindest 150 US \$, bei Produktion durch transgene Tiere (Milchdrüsen) auf 1 bis 2 US \$ und bei transgenen Pflanzen auf 0,05 US \$. Durch Biopharming würde die Produktion nicht nur kostengünstiger werden, sondern es würde auch weniger Engpässe bei der Versorgung mit pharmazeutischen Proteinen geben.

Eine völlig neue Kategorie von Produkten sind so genannten „essbare Vakzine“, bei denen zumeist Virusproteine in Pflanzen exprimiert und mit diesen in unverarbeiteter oder geringfügig verarbeiteter Form oral appliziert und eine Immunisierung erreicht werden sollen. Bei derartigen Produkten kommt als nicht unwesentlicher Vorteil noch die Möglichkeit hinzu, Impfstoffe ressourcensparend bei Raumtemperatur zu lagern, z. B. im Form von Pflanzensamen.

Auch hinsichtlich Sicherheitsaspekten gibt es Argumente für Pflanzen als Produktionssysteme: Im Fall von tierischen Zelllinien bestehe immer ein gewisses Risiko des Vorhandenseins von Pathogenen und unerwünschter DNA, die das Endprodukt kontaminieren könnten. Proteine aus Mikroorganismen könnten mit mikrobiellen Toxinen, z. B. Endotoxinen, kontaminiert sein (Commandeur et al. 2003). Bei der Verwendung von Rinderserumalbumin als Medienbestandteil besteht die Möglichkeit einer Kontamination durch Prionen. Als weiterer, auch sicherheitsrelevanter Vorteil wird gesehen, dass Säugerproteine in Pflanzen korrekt gefaltet werden, verglichen mit bakteriellen Expressionssystemen (Twyman et al. 2003).

Bis Mitte 2002 fanden in den USA 215 Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen auf insgesamt zumindest 3,6 km² statt⁹. APHIS geht davon aus, dass die Zahl der Anträge und die Feldgröße in den folgenden Jahren noch deutlich ansteigen wird (FR 2003a). Die meistverwendete Produktionspflanze ist Mais, daneben werden Soja, Reis, Gerste, Weizen, Raps und Tabak eingesetzt (Freese 2002). In der EU fanden bislang erst ca. 20 Freisetzungsversuche statt, die meisten davon in Frankreich (vor allem mit Tabak, aber auch Raps, Rübsamen und Mais)¹⁰.

Bislang sind noch keine pharmazeutischen Wirkstoffe aus GVP („Plant-Made-Pharmaceuticals“, PMP) am Markt¹¹, allerdings eine Reihe von Produkten im Endstadium der klinischen Prüfung. Erste US Marktzulassungen werden für 2004 erwartet. Die bisher einzigen kommerziell hergestellten Proteine aus GVP, Avidin und -Glucuronidase aus Mais, werden seit 1997 als Forschungskemikalien genutzt (UCS 2003).

Neben PMPs und Enzymen gibt es eine Reihe von Forschungen und Entwicklungsbestrebungen, GVP zur Produktion von nicht-proteinogenen Stoffen einzusetzen (siehe dazu nähere Ausführungen in Kapitel 5): Bereits kommerziell genutzt werden Laurinsäure-reicher Raps und Oleat-reiches Soja (McKeon 2003). In Entwicklung sind beispielsweise Sojapflanzen zur Herstellung von Vernolat, Flachs zur Herstellung von Coatings und Kokospalmen für

⁹ Die Flächen sind vermutlich wesentlich größer. APHIS macht allerdings bei Pharmapflanzen zumeist keine genauen Angaben.

¹⁰ Die Angaben für die EU basieren auf den OECD BioTrack Einträgen, bei denen nicht in jedem Fall eindeutig identifiziert werden kann, ob es sich um PMPs oder PMIs handelt.

¹¹ Eine eingeschränkte EU-Marktzulassung als „Orphan Drug“ gibt es seit Oktober 2003 von der EMEA für eine Hundelipase aus Mais zur Behandlung von cystischer Fibrose.

Detergenzien und Jojoba für Kosmetika (ibid), GVP zur Herstellung von Isoprenoiden zu Anwendung in Aromen, Pharmazeutika und Parfümen (Mahmoud & Croteau 2002) und Tabak zur Herstellung von Alkaloiden (Rocha et al. 2002). Ferner wird an GVP gearbeitet, die Polyester und Spinnenseide produzieren (Öko-Institut 2001). Auf der Ebene der Forschung erstrecken sich die Bemühungen auch auf die Produktion von Polymeren, Brennstoffen und Fasern, z. B. für Textil- und Papiererzeugung (McKeon 2003).

3.2 Regelungskontexte auf Produktebene

Die wichtigsten Produktgruppen auf die Biopharming abzielt, Pharmazeutika und Enzyme, werden in der EU durch harmonisiertes Recht geregelt¹². Grundsätzlich ist es auch möglich mit Biopharming Produkte für andere Anwendungskontexte zu erzeugen, z. B. Kosmetika. Genauso ist es möglich und sogar wahrscheinlich, dass ein Produkt in unterschiedlichen Anwendungskontexten eingesetzt wird, dies gilt speziell für Enzyme. Auf Grund der eingangs erwähnten Fokussierung konzentriert sich die nachfolgende Beschreibung auf die derzeit bedeutsamsten Kontexte Arzneimittel- und Chemikalienrecht. Letzterer Regelungsbereich deckt die größte Gruppe an Enzymanwendungen ab¹³.

3.2.1 Pharmazeutika

Während die Richtlinie 2001/18/EG das Inverkehrbringen von GVP selbst regelt und die für Biopharming eingesetzte Pflanzen das entsprechende Zulassungsverfahren nach Teil C dieser Richtlinie durchlaufen müssten, gilt dies nicht für Produkte, die GVO als Produkte oder in Produkten enthalten, die unter die Verordnung 2309/93 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln fallen, sofern nach dieser Verordnung eine im Vergleich zu den Vorschriften jener Richtlinie gleichwertige Umweltverträglichkeitsprüfung vorgesehen ist (Erwägungsgrund 31). Die Paragraphen 6 und 8 dieser Verordnung weisen Antragsteller an, sicherheitsrelevante Informationen gemäß den Anhängen III und IV der Richtlinie 2001/18/EG und die Umweltverträglichkeitsprüfung, die auf dieser Basis durchgeführt wurde, zur Verfügung zu stellen, wodurch ein vergleichbarer Sicherheitsstandard für beide Produkte Gewähr leistet ist.

Dies würde z. B. auf genetisch veränderten Viren als Vakzine zutreffen, schließt allerdings weitestgehend die Produkte aus, die im Kontext dieses Gutachtens von Interesse sind. Proteine aus GVP enthalten weder GVO noch sind sie selbst GVO.

Aus Gründen der Klarstellung muss für letztere Gruppe jedoch nachgewiesen werden, dass das Produkt keine GVO (i. S. d. § 2 d. Richtlinie 2001/18/EG) enthält, unabhängig ob auf eine pharmazeutische Verwendung bei Menschen oder bei Tieren abgezielt wird (EMA 2001a, 2002b).

¹² Dies gilt vorbehaltlich für Enzyme, die im Lebensmittelbereich als Hilfsstoffe eingesetzt werden. Für diese Gruppe gab es bis dato kein harmonisiertes Recht (UBA/IFZ 2002), eine entsprechende Verordnung ist allerdings in Vorbereitung (Sulzner pers. Mitt.).

¹³ Enzyme werden darüber hinaus im harmonisierten Lebensmittelrecht (Lebensmittelzusatzstoffe), Futtermittelrecht (Futtermittelzusatzstoffe) und Kosmetikrecht geregelt. Eine detaillierte Darstellung dieser Bereiche ist in UBA/IFZ (2002) zu finden.

Das heißt, dass im Fall des Anbaus oder Imports von Pharmapflanzen in die EU eine Zulassung nach Richtlinie 2001/18/EG erforderlich ist. Für die jeweiligen Produkte gilt dann das harmonisierte EU-Arzneimittelrecht. Arzneien werden in der EU in Bezug auf ihre Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit und Versorgung durch die Verordnung 2309/93 geregelt. Während im Normalfall eine Zulassung über die zuständigen Behörden des jeweiligen Mitgliedsstaates beantragt wird, müssen biotechnisch hergestellte Produkte nach dem zentralen Zulassungsverfahren direkt von der Europäischen Kommission zugelassen werden. Ein entsprechender Antrag muss an die European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) gestellt werden. Das Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) oder das Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) prüft dann diesen Antrag und legt einen European Public Assessment Report (EPAR) vor. Die Testprozeduren für die zentralisierte Zulassung sind weitestgehend standardisiert und in Leitlinien festgeschrieben (Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Band 1-9).

In den letzten Jahren hat die EMA eine Reihe von Leitlinien bzw. Entwürfen zu solchen vorgelegt, die sich auf biotechnisch hergestellte Arzneien und auf Proteine als Wirkstoffe beziehen. Die meisten Dokumente haben dabei eine Herstellung aus Mikroorganismen und Zellkulturen in geschlossenen Systemen vor Augen. Vereinzelt werden aber auch Hinweise auf eine mögliche Herstellung aus transgenen Pflanzen und Tieren gegeben (EMA 1997).

Jüngere Dokumente beziehen sich u. a. auf die Vergleichbarkeit von biotechnischen Produkten („concept of ‚comparability‘“) im Fall von Änderungen im Herstellungsprozess (während in früheren Leitlinien grundsätzlich nicht zwischen Arzneien aus rekombinanten oder nicht-rekombinanten Organismen unterschieden wird, bezieht sich EMA (2001c) speziell auf rekombinante Zellkulturen, EMA (2003b) bezieht sich auch auf konventionelle Zellkulturen). Diese Dokumente verweisen wiederum auf die zuvor erwähnten Leitlinien u. a. zur Gewährleistung von Qualität und Sicherheit von biotechnischen Produkten (siehe z. B. EMA (1998) zu vorgeschriebenen Testmethoden und Akzeptanzkriterien).

Ein im Zeitraum der Erstellung des Gutachtens aktuelles Thema mit sicherheitsrelevanten Implikationen war die Frage der so genannten „biosimilars“¹⁴, quasi „biotechnische Generika“, die von anderen als dem ursprünglichen Herstellern und unter Verwendung von weitestgehend ähnlichen oder auch unterschiedlichen Produktionsverfahren hergestellt werden und die einem bereits zugelassenen Arzneimittel im Wesentlichen gleichen. Faktor VIII, Hepatitis B Vakzin oder menschliches Insulin werden bereits von zumindest zwei verschiedenen Firmen und auf unterschiedliche Weise hergestellt (PhRMA 2001)¹⁵. Die Biotechnologieindustrie sieht fundamentale Unterschiede zwischen herkömmlichen Arzneien und biotechnisch hergestellten Produkten (EuropaBio 2003a, 2003b, 2003c; PhRMA 2001): Im Unterschied zu chemisch hergestellten Arzneien, können biotechnische Produkte auf Grund ihrer komplexen Struktur¹⁶

¹⁴ In den USA wird die Bezeichnung „follow-on“ biologics verwendet (PhRMA 2001). Bisher gibt es keine etablierte deutschsprachige Bezeichnung für derartige Medikamente, es werden zumeist Umschreibungen wie „biologische Arzneimittel, die im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen“ (EuropaBio 2003c, S. 3) verwendet.

¹⁵ Diese Produkte wurden allerdings einem vollwertigen Zulassungsverfahren einschließlich klinischer Tests unterzogen.

¹⁶ Diese Überlegungen haben eher Proteine als kleinere Moleküle, wie z. B. Oligopeptide, im Blick.

nicht vollständig charakterisiert werden, analytische Vergleichsstudien bleiben daher immer unvollständig. Zudem können bereits kleine Prozessänderungen, wie z. B. die Änderung eines Medienbestandteiles im Fall von Fermentation, Änderungen im Profil der Beiprodukte oder gar molekulare Unterschiede in der Wirksubstanz hervorrufen. Unterschiedliche Hersteller, die unterschiedliche Prozessdesigns und Analysenmethoden verwenden, können daher kein im engeren Sinn identes Produkt erzeugen. Deshalb seien die bisherigen Definitionen und Bestimmungen zu Generika und damit auch ein verkürztes Zulassungsverfahren mit reduziertem Testumfang auch nicht anwendbar und würden auch auf eine Herabsetzung der Produktsicherheit für den Patienten hinauslaufen¹⁷.

Nachdem seit 2001 jedes Jahr Patente auf biotechnisch hergestellte Arzneimittel auslaufen und bereits Hersteller von derartigen „biosimilars“ auf den Markt drängen (Abate 2002), ist dadurch eine regulatorische Lücke entstanden. Dies hat das Europäische Parlament zum Anlass genommen, eine Änderung der Richtlinie 2001/83/EG vorzuschlagen, die kürzlich, am 17. Dezember 2003, beschlossen wurde (EuropaBio 2003d). Damit liegt in der EU die weltweit erste Regelung derartiger Produkte vor. Die Änderung ist allerdings dahingehend nicht eindeutig, ob die wesentliche Ähnlichkeit durch vorklinische oder klinische oder durch beide Arten von Studien bestätigt werden muss.

Die Herstellung von Arzneien aus transgenen Pflanzen wurde ebenfalls bereits vom CPMP aufgegriffen. 2001 wurde dazu ein Konzeptpapier (EMA 2001d), 2002 erstmals ein Leitlinienentwurf zu Qualitätsaspekten von Arzneien mit Wirkstoffen aus transgenen Pflanzen vorgelegt, unabhängig ob diese in geschlossenen Systemen oder auf freiem Feld angebaut werden (EMA 2002). Im Oktober 2003 wurde von der EMA erstmals ein in GVP hergestelltes Produkt bewertet: eine Lipase aus Hunden zur Behandlung von seltenen Krankheiten¹⁸ (EMA 2003a).

3.2.2 Chemikalien

Die Marktzulassung von technischen Enzymen erfolgt im Rahmen der Richtlinie 67/548/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe. Ausgenommen davon sind Enzyme, die ausschließlich als Lebens-, Futtermittelzusatzstoffe oder in Kosmetika oder Arzneien (Artikel 1(2)) eingesetzt werden. Unklar ist, ob auch Enzyme ausgenommen sind, die als Verarbeitungshilfsstoffe („processing aids“) eingesetzt werden (UBA/IFZ 2002). Eine bedingte Ausnahme von den Zulassungserfordernissen besteht zudem für Enzyme, die zeitlich bzw. mengenmäßig begrenzt zu Zwecken der Forschung und Entwicklung eingesetzt werden.

Grundsätzlich gilt im harmonisierten Chemikalienrecht, dass Stoffe, die im European Inventory of Existing Chemical Substances (EINECS) gelistet sind, keine Marktzulassung und damit auch keine Risikoabschätzung benötigen. Diese Liste enthält mehr als 300 Enzyme, die die wichtigsten derzeit verwendeten Enzymgruppe abdecken, sodass bislang – trotz zahlreicher neuer Enzympräparate am Markt – nur eine einzige Neuzulassung erfolgt ist.

¹⁷ Interessantweise wird diese Argumentation nicht auf herstellerinterne Prozessänderungen angewandt (PhRMA 2001).

¹⁸ Dieser Status bedeutet, dass es sich bei der Arznei nach wie vor um ein Produkt mit laufenden Untersuchungen und nicht um eine normale Marktzulassung handelt.

Grundlegendes und bislang nicht zufrieden stellend gelöstes Problem ist, dass die Einträge im EINECS zumeist sehr pauschal sind, z. B. „Protease“, und nur wenige näher charakterisierende Informationen enthalten. Als Konsequenz wären unter derartigen Einträgen alle Proteasen zu subsumieren, unabhängig von ihren spezifischen Eigenschaften und ob sie aus konventionellen oder rekombinanten Mikroorganismen, Pflanzen oder aus tierischen Geweben hergestellt werden. Eine Bereinigung dieser Situation ist erst im Zuge der Etablierung des neuen Chemikalienrechts REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals Systems) zu erwarten.

Die Richtlinie 67/548/EWG und nachgeordnete Rechtsdokumente selber haben eher traditionelle Chemikalien und Herstellungswege im Blickfeld und gehen daher kaum auf biotechnische Aspekte ein. Auch erfolgt keine Differenzierung zwischen transgenen und konventionellen Quellen. Vereinzelt Versuche, biotechnische Prozesse zu berücksichtigen finden sich im Manual of Decisions (MoD), in dem die konsensuale Auslegungsentscheidungen der zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten protokolliert werden. Auf transgene Pflanzen bezieht sich das MoD nur an einer Stelle: Darin wird festgehalten, dass Öl aus einer transgenen *Brassica napus* Sorte nicht vom EINECS Eintrag lautend auf „natural B. napus“ abgedeckt wird und eine Neuanmeldung samt Risikoabschätzung erfolgen muss (MoD 2002, Abschnitt 2.14). An anderer Stelle kommt man in Bezug auf eine komplexe Mischung von Polysacchariden zu einem gegenteiligen Ergebnis (ibid, Abschnitt 5.8). Dies veranschaulicht, die Schwierigkeiten im Notifizierungssystem des Chemikalienrechts, das auf eine eindeutige chemische Identifizierbarkeit von Substanzen ausgelegt ist, mit komplexen Molekülen, wie Proteinen bzw. Gemischen aus diesen umzugehen.

In der Praxis bedeutet die derzeitige rechtliche Situation, dass viele Enzyme (Enzymgruppen) durch bestehende EINECS Einträge abgedeckt sind und deshalb für diese Enzyme aus transgenen Pflanzen kein Zulassungsverfahren samt Risikoabschätzung nach Richtlinie 67/548/EWG erforderlich wäre. Im Falle eines Zulassungsverfahrens – wenn das Enzym eben nicht im EINECS gelistet ist – ist eine relativ aufwändige Risikoabschätzung erforderlich, deren konkrete Anforderungen tonnagenabhängig sind. In jeden Fall sind umfangreiche Charakterisierungen sowie human- und ökotoxikologische Tests vorgesehen. Diese sind jedoch weitestgehend auf niedermolekulare Produkte der organischen und anorganischen Chemie ausgelegt. Da bislang erst ein Enzym (aus einem genetisch veränderten Mikroorganismus (GVM)) das Zulassungsverfahren durchlaufen hat, liegen noch kaum Erfahrungen mit der Anpassung der Risikoabschätzung an die spezifischen Charakteristika von Enzymen (und damit Proteinen) allgemein und von Enzymen aus GVM in speziellen vor, und inwiefern hierbei auch allfällige unterschiedliche Produktionsorganismen berücksichtigt werden (sehr ausführlich zu dieser Problematik: UBA/IFZ 2002).

3.3 Mögliche Risiken

3.3.1 Risiken ausgehend von der GVP

Grundlegend können alle Risikoaspekte, die für GVP derzeit ganz allgemein in Diskussion sind, auch auf Pharmapflanzen umgelegt werden, da die zu Grunde liegende Technologie dieselbe ist (Ma 2000). Darüber hinaus ergeben sich allerdings spezifische Risikodimensionen, die nicht unbedingt völlig neu sind, aber dazu führen, dass einzelnen bereits bekannte Risikofaktoren bzw. -dimensionen ev. mehr Augenmerk zukommt. Beispielsweise wird die derzeit unter der Bezeichnung „Auswirkungen auf Nicht-Zielorganismen“ geführte Diskussion häufig unter dem Aspekt der „Kontamination von Lebens- und Futtermittel“ diskutiert. Die folgenden Abschnitte gehen näher auf mögliche Spezifika von Biopharming ein. Die meisten der beschriebenen Risikodimensionen gelten grundsätzlich sowohl für GVP, die pharmazeutischen Proteine, als auch für solche, die technische Enzyme produzieren. Allerdings wird das Risikopotenzial für erstere Gruppe auf Grund der unterschiedlichen biologischen Wirkungen auf Mensch und Tier als wesentlich höher eingestuft.

3.3.1.1 Kontamination von Lebens- und Futtermitteln

Die Persistenz und Ausbreitung von pharmazeutischen Wirkstoffen bzw. ihrer Gene in der Umwelt und das irrtümliche Einbringen in die menschliche Nahrungskette bildet das zentrale Thema in der Risikodiskussion (z. B. California Council on Science and Technology 2003; Felsot 2002; Interviews Finstad, Misra, Smyth). Dies wird auch von der Biotechnologieindustrie so gesehen, die betont, dass Pharmapflanzen auf allen Entwicklungs-, Verwendungs- und Verarbeitungsstufen strikt getrennt von Sorten für Lebens- oder Futtermittelzwecke gehalten werden müssen. Dies ist auch ein zentrales Anliegen der Lebens- und Futtermittelindustrie, die im Fall von Kontaminationen massiven Vertrauensverlust bei VerbraucherInnen und Produktboykott befürchtet (Pew 2002). Ein Industrievertreter brachte die Befürchtungen mit einer fiktiven Schlagzeile auf den Punkt: *„Medical Carrots Containing Vaccine Found in Baby Food: Recall Underway“* (Barrach in Pew 2002, S. 16).

Diese Problematik stellt sich grundsätzlich – wenn auch in deutlich reduzierter Form – außerdem bei der Herstellung von anderen Stoffen durch GVP, z. B. bei industriellen Enzymen. Da die bislang verwendeten Enzyme kein relevantes ökotoxikologisches oder toxikologisches Problem darstellen¹⁹ (UBA/IFZ 2002), konzentrieren sich die Risikobetrachtungen auf mögliche allergene Effekte. Derartige Effekte sind allerdings am ehesten zu erwarten in zuvor bereits sensibilisierten Personen, z. B. beim Personal, das die weiteren Aufreinigungsprozesse in geschlossenen Anlagen durchführt und mit gereinigten Formen des Enzyms in Berührung kommt. Denkbar wären derartige Zusammenhänge z. B. im Fall der von ProdiGene angekündigten Herstellung von Trypsin aus Pflanzen, für die es dokumentierte Fälle von Allergien gibt (ProdiGene zit. nach Freese 2002). Potenziell stellt sich eine ähnliche Frage auch bei mikrobiellen Proteinen, die

¹⁹ Ob diese Feststellung auch noch bei zunehmender Erzeugung/Verwendung von neuen Enzymtypen, Enzymen aus so genannten Extremophilen mit besonderen Merkmalen z. B. hinsichtlich Stabilität, gilt, kann allerdings derzeit nicht eingeschätzt werden (siehe auch dazu ausführlich UBA/IFZ 2002).

möglicherweise in Zusammenhang mit Virulenzfaktoren stehen, wie dies bei der ProdiGene Laccase der Fall ist (Freese 2002, Williamson 1997).

Kontaminationen der Lebens- oder Futtermittelversorgung können auftreten infolge von Auskreuzungen durch Pollenflug oder durch unbeabsichtigtes Vermischen oder Verwecheln von Pflanzenmaterial während Ernte, Transport und Verarbeitung. Es können auch Saatgutspuren durch gemeinsam verwendete landwirtschaftliche Geräte übertragen werden.

In der EU und speziell in Ländern mit einem hohen Anteil an biologischer Landwirtschaft haben sich bereits ähnliche Probleme gestellt und wurden unter dem Stichwort „Koexistenz“ (zwischen biologischem, konventionellem und GVP-Anbau) breit diskutiert. Im Mittelpunkt standen dabei zumeist Fragen der Koexistenz von biologischem Landbau und GVP. Im Unterschied dazu ist im Fall von Biopharming in höherem Maße der konventionelle Anbau und infolge der höheren Komplexität der Lebens- und Futtermittelbereich insgesamt stärker betroffen.

Kontamination infolge von vertikalem Gentransfer (Auskreuzungen)

Während bislang Auskreuzungen auf nah verwandte Wildpflanzen im Zentrum der Aufmerksamkeit gestanden sind, verschiebt sich im Fall der Pharmapflanzen der Fokus noch stärker auf die Möglichkeit der Auskreuzung dieser GVP auf Kulturpflanzen, die für die Produktion von Lebens- und Futtermittel eingesetzt werden (Stewart et al. 2003).

Das Auskreuzungspotenzial ist grundsätzlich pflanzenspezifisch und naturgemäß bei Windbestäubern besonders hoch. Da in den USA ca. zwei Drittel aller Freisetzungsversuche zu Biopharming mit Mais stattfanden (Freese 2002) und zumindest in Kanada auch Versuche mit Raps durchgeführt werden (Giddings et al. 2000), dem ein besonders hohes Auskreuzungspotenzial nachgewiesen wurde, kommt der Frage der Auskreuzung erhebliche Bedeutung in der Diskussion zu.

Kontamination infolge von horizontalem Gentransfer

Es gibt eine ganze Reihe von Hinweisen in der Literatur, dass horizontaler Gentransfer der eingebrachten Gene auf Bodenmikroorganismen, auf endogene Mikroorganismen im Intestinaltrakt von Honigbienen und Säugern sowie auf Bakterien in der Mundflora grundsätzlich möglich ist. Über das tatsächliche Auftreten von Transferereignissen in der Umwelt und über die Relevanz in Bezug auf Evolution und Risiken gehen die Meinungen weit auseinander. Bei Biopharming stellt sich diese Frage in grundsätzlich gleicher Form. Denkmöglich ist es allerdings, dass dieser Frage bei Pharmapflanzen infolge der Kontaminationsbedenken von Seiten der Lebens- und Futtermittelindustrie mehr Bedeutung zugemessen wird, insbesondere wenn es um Substanzen mit bedeutender biologischer Wirkung geht. Um in diesem Zusammenhang ein Risikopotenzial zu konstruieren, wären allerdings eine Reihe von Annahmen nötig, denen vermutlich eine äußerst geringe Wahrscheinlichkeit zugeschrieben würde: Entweder müssten horizontal übertragenen Pharmagen wiederum auf Nahrungspflanzen rückübertragen werden, oder Mikroorganismen, die das Pharmagen aufgenommen haben, treten in quantitativ erheblichen Umfang als Kontaminanten der Nahrungspflanzen auf.

Im Fall des Immunsuppressors Interleukin 10, der gegenwärtig versuchsweise in Tabak hergestellt wird, wird auf die Möglichkeit einer Rekombination mit menschlichen Viren hingewiesen. Dies

insbesondere, da Cytomegalovirus ein sehr ähnliches Protein mit stark immunsuppressiver Wirkung bildet und da bei größerflächigen Anbau von derartigen Pflanzen auch eine geringe Rekombinationsfrequenz bedeutsam werden könnte (ISIS 2002).

Kontaminationen infolge der landwirtschaftlichen Praxis

Dies wird von zahlreichen AutorInnen als besonderes relevantes Risiko eingeschätzt (beispielhaft: McKeon 2003). Nicht zuletzt die bislang prominentesten Kontaminationsskandale von konventionellen Saatgut bzw. Pflanzen durch GVP, StarLink und ProdiGene (siehe dazu Kasten auf S. 33), machen besonders deutlich, dass diese Befürchtungen wohlbegründet sind²⁰. Kein Erntesystem kann alle Samen erfassen (Smyth et al. 2002). Samen die im Zuge der Ernte zu Boden fallen, können beispielsweise überdauern und in der nächsten Anbausaison auskeimen (McKeon 2003). Verschiedene Faktoren können in Summe dazu führen, dass durchaus auch eine größere Anzahl von Samen ($> 10^3/\text{Acre}$ (= 4034 m²)) im Feld verbleiben (Smyth et al. 2002).

Kontamination bei der Verarbeitung

Der bereits erwähnte Fall StarLink ist zumindest teilweise auf Kontamination nach der Ernte zurückzuführen und zeigt, dass auch hierfür begründete Befürchtungen bestehen. Besonders deutlich wird das Risikopotenzial in Fällen, wo dieselben Pflanzen in mehreren Anwendungskontexten zugleich verwendet werden („dual-use“). Bereits jetzt werden viele Nebenprodukte von Industriepflanzen in der Lebensmittelherstellung verwendet. Ölsaaten, wie z. B. Rübsamen, werden zur Gewinnung von Öl verarbeitet, der verbleibende proteinreiche Anteil wird in der Herstellung von Futtermittel eingesetzt (McKeon 2003). In einigen Fällen wird Mehl aus Rübsamen sogar zur Herstellung von Lebensmitteln verwendet (Oomah 2001 zit. nach McKeon 2003). Baumwollfasern werden in der Textilindustrie prozessiert. Mehl und Öl aus Baumwollsamensamen werden jedoch in der Futtermittelproduktion und zur Herstellung von Pflanzenöl verwendet. Soja ist primär eine Lebensmittelpflanze, Sojaöl und Sojaprotein wird aber auch für Nicht-Lebensmittelprodukte, wie z. B. Tinte, Beschichtungen und als Bindemittel, verwendet (McKeon 2003).

Fallbeispiel StarLink

StarLink ist eine Sorte von transgenem Bt-Mais, die das Cry9C Toxin bildet. Da das Bt Cry9C-Protein im Gegensatz zu anderen Bt-Proteinen stabil in in-vitro-Verdauungsversuchen und gegenüber Hitzeeinwirkung (90° C) ist und deshalb eine mögliche Allergenität des Proteins nicht ausgeschlossen wurde, wurde dem genetisch veränderten Mais nur eine „tolerance exemption“ für Futtermittel und Industrierzwecke gewährt (siehe im Detail dazu: Spök et al. 2003b). Die Auflagen der US Environmental Protection Agency (EPA) sahen u. a. einen 200 m Pufferstreifen um StarLink Felder vor, um eine mögliche Pollenkontamination von anderen Maissorten zu minimieren. Zudem sollten sowohl der StarLink Mais als auch der Mais aus der Pufferzone getrennt von Lebensmittelmals verarbeitet werden. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen wurden im September 2000 Cry9C-DNA in Kraft Taco Bell Taco-Chips nachgewiesen. Später wurde Cry9C-DNA auch in weiteren Taco-Produkten sowie in Maismehl und -körnern gefunden (EPA 2000a). Die USDA fand in 9 bis 22% der Kornproben Spuren von StarLink. Durch die zahlreichen weiterverarbeiteten Produkte kamen Millionen von VerbraucherInnen in irgendeiner Form mit weiterverarbeiteten Maisprodukten in Kontakt, noch bevor die entsprechenden Produkte aus dem Handel genommen werden konnten (Freese 2002). Trotzdem sich zahlreiche

²⁰ Die genannten Modelle sind die bekanntesten Beispiele einer Reihe von unterschiedlichen Kontaminationsskandalen bzw. illegalen Auspflanzungen in den USA und der EU seit 1997 (einen Überblick dazu bietet Sampson 2000).

VerbraucherInnen mit scheinbaren „allergischen“ Symptomen meldeten, konnte das Auftreten von Allergien zwar nicht bestätigt werden, der wirtschaftliche Schaden infolge von Rückrufaktionen und Entschädigungen ist trotzdem enorm und geht bereits bislang in die Bereiche von Milliarden US \$.

Die Verunreinigungen mit StarLink kamen vermutlich durch Vermischen mit konventionellen Mais nach der Ernte zu Stande. Ein weiterer Faktor scheint die mangelnde Information einiger Farmer bzw. von Farmarbeitern bezüglich Aussaat- und Handelsbeschränkungen zu sein (Ellstrand 2003, Freese 2002). Allerdings gab es auch Indizien, dass Cry9C Kontamination von anderen Maissorten auch durch Pollenflug jenseits der 200 m Grenze erfolgte (Freese 2002). Aus Erfahrungen von Pflanzenzüchtern mit der Herstellung von hochreinem Saatgut ist auch bekannt, dass trotz 200 m Sicherheitsabständen, eine Auskreuzung in der Größenordnung von 0,1% vorkommt (NRC 2000).

Fallbeispiel ProdiGene²¹

Im Jahr 2002 registrierten Inspektoren des US Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) zwei Verletzungen der Freisetzungsbedingungen in Zusammenhang mit Pharmapflanzen. In beiden Fällen wurde in konventionellen Sojafeldern Durchwuchs von transgenem Mais mit einem Gen für ein Schweinevakzin (Jones 2003) entdeckt, der aus Freisetzungsversuchen der Firma ProdiGene im vorangegangenen Jahr stammte.

In Iowa wurde der Durchwuchs erst entdeckt, als bereits die männlichen Blütenstände beim Mais ausgebildet waren. Auf Grund einer möglichen Kontamination von umliegenden Maisfeldern durch Pollenflug wurde die Verbrennung von mehr als 60 ha umliegenden Mais angeordnet.

In Nebraska wurde ProdiGene angewiesen, die Maispflanzen zu entfernen. Dem wurde jedoch nicht nachgekommen und die Sojapflanzen wurden geerntet, bevor der Mais abgetrennt wurde. Circa 500 bushel (ca. 18.000 l) Sojabohnenpflanzen wurden geerntet, vermischt mit dem Mais aus dem Durchwuchs. Diese Sojabohnen wurden dann in einem Getreidesilo gemeinsam mit insgesamt 500.000 bushel Soja (ca. 18 Mio. l) gelagert. Nach Entdeckung der Kontamination wurde die gesamte Charge unter Quarantäne gestellt und eine Verwendung für Lebens- oder Futtermittelzwecke ausgeschlossen. ProdiGene hat sich in weiterer Folge bereit erklärt, die gesamte Charge aufzukaufen und entweder zu vernichten oder für nicht- Futtermittel bzw. nicht-Lebensmittelzwecke, z. B. Biodiesel, zu verarbeiten. Der unmittelbar finanzielle Schaden für die Firma betrug ca. 3 Mio. US \$, eine Strafe von 250.000 US \$ bereits inkludiert.

Aus Sicht der US Food and Drug Administration (FDA) bestand aus dieser Verunreinigung wenn überhaupt nur ein minimales Risiko für VerbraucherInnen, trotzdem stellte dieser Fall eine eindeutige Verletzung der Auflagen für die Freisetzung dar.

War die mehrfache Verwendung von Industriepflanzen bislang kaum problematisch, stellt sich die Situation bei Pharmapflanzen nun anders dar: Die hohen Kosten für die Aufreinigung der Proteine aus Pflanzen und die Notwendigkeit mit Produktionsrückständen irgendwie umzugehen, könnten einen Anreiz für eine kommerzielle Nutzung des anfallenden Pflanzenmaterials aus Pharmapflanzen darstellen. Giddings et al. (2000) schlagen beispielsweise vor, Verarbeitungsreste von Kartoffeln, die für Serumalbuminproduktion eingesetzt werden, in der Stärkegewinnung zu verwenden. Nun ist Serumalbumin vermutlich noch eine eher unbedenkliche Substanz. Völlig anders wäre die Situation zu bewerten, wenn diese Kartoffeln Interleukine exprimieren würden. Entscheidend wäre dann, ob die dabei produzierte Stärke noch Proteine oder DNA enthält und ob sie für Lebensmittelzwecke oder zur Herstellung von Kleister verwendet werden würde. Für ProdiGene stellt der Verkauf von Nebenprodukten, wie z. B. Öle oder Mehle, ebenfalls eine mögliche Strategie dar, Kosten zu senken (Jilka & Hood 1999). Andere Firmen distanzieren sich klar vor derartigen Strategien (z. B. Epicyte Pharmaceutical Inc. in Pew 2002). Crosby (2003) schlug vor, dass Pharmapflanzen, die „sichere“ Produkte exprimieren, wie z. B. menschliches Serumalbumin oder Hämoglobin, durchaus auch als Viehfutter verwendet

²¹ Darstellung auf Basis von Cassidy & Douglas (2002) und Choi (2002a, 2000b).

werden könnten, während bei anderen Produkten einzig eine Verbrennung der Pflanzenreste in Frage käme. Eine ähnlich differenzierte Vorgangsweise sieht auch die OECD als möglich (OECD 2003b)²². Eine adäquate Umgangsweise muss jedenfalls gefunden werden, da das einfache Verbleiben von Pflanzenmaterial in der Umwelt eine potenzielle Quelle für die Verbreitung von transgener DNA und der entsprechenden Genprodukte darstellt (Commandeur et al. 2003).

3.3.1.2 Risiken durch die exprimierten Produkte

Gegenüber der ersten Generation von GVP besteht ein grundlegender Unterschied bei Pharmapflanzen dahingehend, dass die produzierten Wirksubstanzen einen biologischen Effekt in Mensch oder Tier haben sollen. Aus diesen Gründen ist ihre Anreicherung, Persistenz und Verbreitung im Ökosystem, sowie allfällige biologische Effekte auf Nicht-Zielorganismen auch etwas anders zu sehen²³.

Die Proteine können dabei via Wurzelausscheidungen in den Boden gelangen, selbst dann, wenn diese Pflanzen nicht darauf hin optimiert worden sind, wie am Beispiel des Bt-Toxins gezeigt worden ist (Saxena & Strotzky 2000, 2001a; Saxena et al. 2002). Eine andere Form des Eintrags könnte durch Guttation²⁴ (Commandeur et al. 2003) oder durch Einarbeiten von Pflanzenresten in den Boden erfolgen (Freese 2002).

Eine Schlüsselrolle kommt deshalb einer allfälligen Persistenz und Akkumulation im Boden zu. Aus Untersuchungen mit industriellen Enzymen weiß man, dass diese im Ökosystem relativ leicht abbaubar sind (zusammengefasst in UBA/IFZ 2002, Kap. 8). Aus den in-vitro Abbauteests (OECD closed-bottle tests) von einzelnen Enzymen wird jedoch gerne auf das Verhalten von Proteinen im Ökosystem generell geschlossen. Im Einzelfall können allerdings Proteine auch resistenter gegenüber proteolytischem Abbau oder beispielsweise an Bodenpartikel gebunden eine längere Zeit persistent bleiben. Ersteres gilt vermutlich für Trypsin und Aprotein (Bernkop-Schurch 2000) und das StarLink Cry9C Bt-Toxin (Saxena & Strotzky 2001b). Letzteres wurde beispielsweise beim Bt Toxin (Cry1Ab) gezeigt, das zumindest 180 Tage in aktiver Form überdauerte (Strotzky Progress 2000, Crecchio & Strotzky 2001).

Ebenfalls eine Rolle spielt in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass pflanzliche Produktionssysteme aus wirtschaftlichen Erwägungen auf hohe Ausbeute hin optimiert werden, d. h. auf eine möglichst hohe Konzentration des Wirkstoffs in der GVP. Dies erhöht allerdings auch die Exposition von Nicht- Zielorganismen und trägt dazu bei, ein potenzielles Risiko eher zu vergrößern (Freese 2002). Während Bt in kommerziellen Linien beispielsweise in Konzentrationen von ca. 0,1 bis 0,3% des gesamten löslichen Proteins (TSP) im Mais Korn

²² Der OECD Report schlägt im Hinblick auf mögliche dual-use Anwendungen vor, dass auch aus diesen Gründen eine vollständige Risikoabschätzung zur GVP sinnvoll sei. Diese Überlegungen seien allerdings dann hinfällig, wenn man sich nicht für weitestgehende Confinement/Containment Maßnahmen entscheidet (ibid).

²³ Dies wird in analoger Weise für konventionelle pharmazeutische Wirkstoffe diskutiert, die als „Mikroverschmutzer“ gelten. Die freigesetzten Mengen sind – sieht man von Antibiotika in Futtermitteln einmal ab – zwar relativ bis sehr gering. Allerdings wurden diese Substanzen entwickelt um einen biologischen Effekt zu erzeugen (Halling-Sorensen et al. 1998) und sind deshalb auch in dieser Hinsicht relevant.

²⁴ Exkretion verdünnter wässriger Lösungen aus Wasserspalten an Blatträndern und -spitzen bei fehlender Transpiration infolge hoher Luftfeuchtigkeit.

vorhanden ist (Kota et al. 1999), wurden für Avidin bereits 3% (Zhong et al. 1999) und für Somatotropin durch Chloroplastentransformation 7% erreicht²⁵ (Staub et al. zit. nach Raskin et al. 2002). ProdiGene hält ein Patent auf ein pflanzliches System zur heterologen Produktion einer für technische Zwecke genutzten Protease, die sogar bis zu 19% TSP angereichert wird (Howard et al. 2000).

Obwohl die grundsätzliche Persistenz von Proteinen im Ökosystem verglichen mit anderen xenobiotischen Substanzen als relativ gering einzuschätzen ist, kann es somit im Einzelfall angezeigt sein, sich nicht alleine auf diese Annahme zu stützen, sondern dies durch Untersuchungen zu verifizieren.

3.3.1.2.1.1 Auswirkungen auf Nicht-Zielorganismen

Für den Fall, dass Biopharming auf freiem Feld betrieben wird, sind Kontakte zu Insekten, niederen und ev. auch höheren wild lebenden Tieren unausweichlich. Was für GVP der ersten Generation gleichermaßen gilt, könnte im Fall Biopharming eben deshalb höheres Augenmerk erhalten, weil es um Proteine mit beabsichtigten biologischen Effekten geht – z. B. ist Interleukin 10, das gegenwärtig versuchsweise aus Tabak hergestellt wird, ein starker Immunsuppressor (ISIS 2002). Biologische Wirkung auf höhere Wildtiere, speziell auf Säugetiere, sind auf Grund der Stoffwechselähnlichkeiten grundsätzlich zu erwarten. Insbesondere würde sich diese Frage im Fall von dual-use Anwendungen stellen, wenn etwa Maisstängel von Pharmapflanzen zu Viehfutter verarbeitet werden würden (siehe auch Freese 2002 bzw. weiter oben die Ausführungen zu dual-use). Spezifische Studien dazu scheinen bislang allerdings noch nicht durchgeführt worden zu sein.

Beachtung verdienen ev. auch multifunktionelle Proteine wie Aprotinin und Avidin. Mit ersterem wurden bereits Feldversuche durchgeführt, letzteres wird bereits kommerziell aus Pflanzen produziert.

Aprotinin wird im Wesentlichen als Chemikalie in der Forschung verwendet, daneben ist es allerdings auch ein potentes Insektizid: Nach der Verfütterung von nur 1,0 mg Aprotinin per ml Futter betrug die Mortalität bei europäischen Kornbohrerlarven nach sieben Tagen 25% (Aprotinin Patent 1998). Nach Verfütterung von 18 µg Aprotinin pro Tag für sieben Tage an Honigbienen verkürzte sich deren Lebensdauer signifikant (Freese 2002).

Avidin, das unter anderem für medizinisch diagnostische Zwecke genutzt wird, scheint ein noch wirksames Insektizid als Bt zu sein und auf zumindest 26 Insektenspezies toxische Wirkung zu haben (NRC 2002; Kramer zit. nach Freese 2002).

Pharmazeutische Substanzen wirken zudem in höheren Dosen oftmals toxisch. Dies gilt etwa für Cytokine, z. B. -Interferon (Cummings 2003a). Umgekehrt können bekannte Toxine in geringen Konzentrationen wünschenswerte pharmazeutische Wirkungen entfalten und werden deshalb auch als Arzneien eingesetzt. Dies gilt auch für pharmazeutisch wirksame Proteine, wie z. B. im Fall von Ricin. Ricin, eines der stärksten Proteintoxine, werden zunehmend

²⁵ Nach Daniell et al. (2002) sind bei Chloroplastenexpressionssystemen um den Faktor 500 höhere Ausbeuten möglich als bei genomischer Integration.

Anwendungspotenziale in der Medizin zugeschrieben, z. B. in der Krebstherapie. Ricin wurde auch bereits aus transgenen Tabak hergestellt (Shenke & Ferl 1999).

Risiken durch Transformationstechniken

Während die Transformation von Pflanzen in der Regel auf eine stabile Insertion und Expression der Zielgene abzielt, wird auch alternativ an einer transienten Expression gearbeitet (Kapila et al. 1996, Porta & Lomonosoff 2002). Transiente Expression mit Viren, bei denen das Zielprotein beispielweise als Fusionsprotein mit einem Virushüllprotein exprimiert wurde, ist bereits erfolgreich erprobt worden (Fischer et al. 1999). Diese Methode sieht vor, Pflanzen mit pflanzenspezifischen Viren zu infizieren, die auch das Gen für das Zielprotein tragen. Die Anwendung von Pflanzenviren ist bereits mehrfach kritisiert und vor allem auf das Risiko auf eine Rekombination mit endogenen Viren hingewiesen worden (Ho, Traavik pers. Mitt.). Darüber hinaus präsentierten Gibbs & Weiller (1999) Hinweise, dass ein Übergang von pflanzlichen Nanoviren (Nanoviridae) auf Vertebraten mit anschließender Rekombination mit einem Calicivirus erfolgte.

3.3.1.3 Risikomanagement für Kontaminationen

Biopharming könnte die Komplexität bei der Trennung der Verarbeitungswege noch erhöhen. Noch vor der Kommerzialisierung von GVP wurde von Seiten des biologischen Landbaus auf getrennte Ernte und Verarbeitungswege mit dem konventionellen – bestimmte Pestizide verwendenden – Anbau geachtet. Bei der ersten Generation von GVP sind dann die Bedenken bezüglich Pollenflug und Auskreuzungen mit den GVP hinzugekommen. Der Fall StarLink machte dann auf die Notwendigkeit aufmerksam, GVP für Futtermittel von Lebensmittel zu trennen²⁶. Letzteres betraf in den USA alle Landwirte die Nahrungspflanzen anbauten, unabhängig ob biologischer, konventioneller oder GVP-Anbau. Diese Situation würde nun mit dem Eintritt von Pharmapflanzen weiter kompliziert. In diesem Fall würden alle anderen Anbauformen von Futter- und Lebensmittelpflanzen im eigenen Interesse auf eine strikte Trennung achten (Fehr in Pew 2002). Selbst wenn man voraussetzt, dass es strenge Isolationsvorschriften für Pharmapflanzen gäbe, würde somit vermutlich die Unsicherheit, der Abgrenzungsaufwand und ev. auch das tatsächliche Risiko für den Anbau von Lebens- und Futtermittelpflanzen steigen.

Um Auskreuzungen zu verhindern bzw. deren Wahrscheinlichkeiten zu verringern, wird an verschiedenen molekularbiologischen und logistischen Strategien gearbeitet (einen guten Überblick bietet Daniell 2002)²⁷.

²⁶ Nicht zuletzt deshalb werden im Rahmen der Verordnung 1829/2003 nunmehr Lebens- und Futtermittel aus GVO analog geregelt und zugelassen.

²⁷ In diesem Zusammenhang bekommen auch präventive Strategien, Markergene und andere für die Expression des gewünschten Produktes in der Pflanze nicht benötigten Gene wieder zu entfernen oder diese auch gar nicht erst einzuklonieren (Hohn et al. 2001, Hare & Chua 2002), mehr Aufmerksamkeit.

3.3.1.3.1.1 Bioconfinement

In ersteren Zusammenhang („Bioconfinement“) wird u. a. an folgenden Konzepten gearbeitet: Apomixis (Daniell et al. 2001), nicht-kompatible Genome (ibid), Triploidie (Ellstrand 2003), Steuerung der Samenruhe und Samenstreuung (Daniell et al. 2001), Suizid-Mechanismen, männlich sterile Pflanzen (Gruber et al. 2001; Menassa et al. 2001 zit. nach McKeon 2003) sowie Einklonieren der Gene in das Chloroplastengenom (Daniell et al. 2001, 2002).

Obwohl den genannten Strategien vermutlich ein großes Potenzial zukommt, haben alle bzw. die meisten nach Ellstrand (2003) und Daniell (2002) auch (noch) problematische Aspekte (zusammengefasst in Tabelle 1). Beispielsweise kann bei Pflanzen mit männlich sterilem Pollen trotzdem Samen verbreitet werden. Ferner dürften derartige Mechanismen nicht „leaky“ sein und müssten auf ihre Funktion in unterschiedlichsten Umwelten getestet worden sein (Ellstrand 2003). Letzteres ist – Ellstrand zufolge – nicht der Fall und Ho et al. (2001) zufolge ist derzeit davon auszugehen, dass diese Mechanismen leaky sind. Im Fall der Avidinproduktion in Pflanzen (Hood 1997 zit. nach Freese 2002) waren 15% der als steril bezeichneten GVP eingeschränkt und 3% vollständig fruchtbar.

Tabelle 1: Gegenwärtige und mögliche zukünftige Bioconfinementtechnologien (Quelle: Daniell 2002).

Technique	Advantages	Disadvantages	Status
Maternal inheritance	Prevents gene flow through outcrossing and volunteer seeds. Relatively well developed. Field tests indicate low incidence of sympatry and mixed stands extinct in three years. High levels of transgene expression and no evidence for gene silencing or position effects.	Techniques to export proteins are not yet available. Foreign proteins have not been targeted to ER for glycosylation.	Demonstrated in tobacco, potato, and tomato. Further development required to extend to other food crops.
Male sterility	Prevents outcrossing. Shelf-life of flowers may be also extended. Several tapetum-specific promoters available.	Crop needs to be propagated by crosspollination from non-GM crop or by artificial seeds. Potential for volunteer seed dispersal.	Demonstrated in tobacco and commercialized in glufosinate-tolerant rapeseed.
Seed sterility	Controls both outcrossing and volunteer seed dispersal.	If transgene is silenced, introgression will occur. All linked genes should segregate together.	Terminator technology has not been demonstrated in the field. RBF demonstrated in tobacco.
Cleistogamy	Pollination occurs before flower opens, theoretically preventing outcrossing.	Genes to modify floral design not readily available. In practice, introgression occurs despite self-pollination.	Not yet demonstrated in transgenic crops.
Apomixis	Seed is of vegetative origin and not from sexual cross. Controls both outcrossing and volunteer seed dispersal. Hybrid traits can be fixed.	Only known in a few crops. Genes not yet available.	Not yet demonstrated in transgenic crops.
Incompatible genomes	Prevents recombination after pollination.	May not be applicable to crops that exhibit homologous recombination. Crops will not produce seed unless propagated with compatible plants.	Not yet demonstrated in transgenic crops.

Technique	Advantages	Disadvantages	Status
Temporal and tissue-specific control via inducible promoters	Gene either activated only when product is necessary or excised before flowering.	May not be applicable to traits required throughout the plant's life. If chemical treatment fails to penetrate plant tissues, residual levels of transgene may be present in pollen or seed that could be outcrossed.	Not yet demonstrated in transgenic crops.
Transgenic mitigation	Neutral for crops, but harmful for weeds.	Does not address gene flow between crops and may force wild relatives to extinction.	Not yet demonstrated in transgenic crops.

Abbreviations: *ER...endoplasmatic reticulum, RBF...recoverable block of function.*

Chloroplastentransformation, um ein anderes Beispiel zu nennen, wird als besonders gut geeignet für die Expression von pharmazeutisch wirksamen Proteinen eingeschätzt. Einer der wesentlichen Vorteile der Chloroplastentransformation ist, dass Chloroplasten nicht via Pollen verbreitet werden – weil die Vererbung nur maternal erfolgt (Royal Society 1998, Daniell et al. 2002)²⁸. Timmis (2003) konnte allerdings nachweisen, dass Chloroplastengene fallweise und mit wesentlich höheren Frequenzen als zuvor angenommen (ca. einer von 16.000 Pollen) in das Pflanzengenom integrieren können und dadurch eine Verbreitung via Pollen möglich ist.

Neben Bioconfinementmaßnahmen in Bezug auf die GVP, wird auch an einem verbesserten Containment der Genprodukte gearbeitet, z. B. durch die Induktion der Produktion des PMP erst nach der Ernte, wie im Fall Glucocerebrosidase oder an der Expression in biologisch inaktiver Form, z. B. als Fusionsprotein, das vor der Anwendung erst aktiviert werden müsste, wie im Fall von Hirudin (Cramer et al. 1999, Daniell et al. 2001). Die Induktion der Produktion des PMP nach der Ernte erfolgt beispielsweise durch einen sogenannten MeGATM Promotor. Dieser stellt einen modifizierten, für eine spezifische Abwehrreaktion verantwortlichen Pflanzenpromotor dar, der unter normalen Wachstumsbedingungen inaktiv ist, dar. Seine Aktivierung erfolgt als Reaktion auf mechanischen Stress, dem die Pflanze nach der Ernte gezielt ausgesetzt wird. Im Falle der Anwendung von essbaren Pflanzen sollte das Zielprotein zudem auf die nicht-essbaren Anteile beschränkt bleiben (Pew 2002), und diese GVP sollten äußerlich klar von anderen Pflanzen unterscheidbar sein (Ellstrand 2003). Ein ausfallssicheres „identity preservation“ (IP) System soll das Gewähr leisten (McKeon 2003; ähnlich Commandeur et al. 2003). Weiße Tomaten (Commandeur et al 2003) oder gebänderte Fruchtstände (Ellstrand 2003) werden dabei als Beispiele genannt.

3.3.1.3.1.2 Alternative Expressionssysteme

Containment ergibt sich quasi als Nebeneffekt, wenn andere Strategien zur Proteinexpression und Gewinnung gewählt werden: Bei einigen Pflanzen, u. a. bei Tabak, wird versucht, dass gewünschte Protein via Wurzelausscheidungen in ein flüssiges Medium zu gewinnen (Fitzgerald 2003). Gleba et al. (1999) erreichten mit dieser Methode Ausbeuten bis zu 20 µg/g

²⁸ Als weitere sicherheitsrelevante Vorteile werden angeführt: die geringere Wahrscheinlichkeit von Positionseffekten, die geringere Wahrscheinlichkeit von Gene Silencing und die Möglichkeit auf Antibiotikamarkergene zu verzichten (Daniell et al. 2002).

Trockengewicht Wurzeln. Diese Methode ist klar an eine Gewinnung im Glashaus gebunden. Andere Gruppen nutzen Wasserpflanzen, z. B. Lemna (Fitzgerald 2003), oder Moos, *Physcomitrella* sp. (Decker et al. 2003), in geschlossenen Systemen.

3.3.1.3.1.3 Confinement durch Isolations- und Separationsmaßnahmen

In der zentralen Frage des Confinements bzw. Containments wird von verschiedenen Autoren die Forderung erhoben, Pharmapflanzen tatsächlich eher in Nicht-Nahrungspflanzen und mit höherem Isolationsgrad bzw. im Glashaus zu produzieren (z. B. Conner et al. 2003, OECD 2001c, Royal Society 1998, Stewart et al. 2003).

Cummings (2003b) spricht sich strikt für ausschließlichen Anbau im Glashaus bei hohem Isolationsgrad aus, um auch Kontakt durch Vögel oder Insekten zu verhindern. Boden und Grundwasser sollten überprüft und nur vorbehandeltes Abwasser aus der Anlage entlassen werden. Ein striktes Containment wäre z. B. auch in stillgelegte Minen möglich – derartige Anbauversuche laufen bereits in Kanada (Tackaberry 2003).

Ellstrand (2003) empfiehlt, zumindest von Sorten mit hohem Auskreuzungs- oder Samenverbreitungspotenzial, wie z. B. Mais, abzugehen und beispielsweise Kartoffeln und Zuckerrüben einzusetzen. Generell befürwortet Ellstrand tendenziell von der Anwendung von Lebens- und Futtermittelpflanzen abzusehen, insbesondere im Fall von Inhaltsstoffen mit möglichen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit und verweist auf andere mögliche Pflanzen, wie z. B. Rhizinusbohne, Mohn, Tabak, Arabidopsis, Tollkirsche und Petunien. Letztendlich könnten auch manche Produkte im Glashaus belassen werden.

Ein höherer Isolationsgrad bei Feldanbau könnte u. a. dadurch erreicht werden, dass die GVP durch eine Pufferzone mit nicht-GVP Pflanzen umgeben sind, die die Auskreuzungen oder Revertanten bei männlich-sterilen Pflanzen verhindern oder weniger wahrscheinlich werden lässt (Dale et al. 2002 zit. nach McKeon 2003; ähnlich Commandeur et al. 2003). Delannay (2003) konnte bei Mais eine Reduktion von pollenvermitteltem Gentransfer auf weniger als 0,003% nachweisen, wenn ein Abstand von einer halbe Meile eingehalten wird und Quell- und Rezeptorpflanzen gleichzeitig angebaut werden. Bei zeitlich versetzten Anbau sinkt die Gentransferrate bei einer Entfernung von ca. 1000 Fuß (entspricht ca. 30 m) unter das Detektionslimit von 0,001%. Pharmapflanzen könnten auch grundsätzlich zu anderen Zeitpunkten gepflanzt und geerntet werden als Lebens- oder Futtermittelpflanzen.

Commandeur et al. (2003) schlagen vor, die Blütenstände mit Plastikbeutel abzudecken; Monsanto versucht, die männlichen Blütenstände zu entfernen. Für das Monitoring werden von Monsanto so genannte „sentinel plots“ verwendet, Flächen, auf denen in einiger Entfernung zu den GVP Mais angebaut wird und die periodisch auf Anzeichen von GVP-Pollen untersucht werden. Derartige Systeme beabsichtigt Monsanto auch in der kommerziellen Produktion einzusetzen (Pew 2002). Nach der Ernte werden die GVP bei Monsanto in gesicherten Transportern in die Firmen transportiert (ibid.).

3.3.2 Risiken ausgehend von Produkten

Im Unterschied zur ersten Generation von transgenen Pflanzen, werden Pflanzen im Fall von Biopharming als „Produktionsanlage“ zur Herstellung von chemischen Substanzen, analog zu

Bioreaktoren, genutzt. Im Vordergrund steht dabei das Produkt, zumeist ein Protein, das aus der Pflanze gereinigt werden muss. Während bei Lebensmittelprodukten aus Pflanzen eine natürliche Variation in der Zusammensetzung und Konzentration von Inhaltsstoffen und selbst bei der Herstellung von Einzelsubstanzen aus Pflanzen, wie z. B. Aromen, keine wesentliche Rolle spielt, ist dies bei pharmazeutischen Produkten ungleich bedeutsamer, insbesondere wenn man dieselben Qualitäts- und Sicherheitsmaßstäbe anlegt wie an traditionelle Pharmazeutika. Rohprodukte mit gleich bleibender Zusammensetzung und Konzentration von Zielproteinen und annähernd gleich bleibenden Anteil an Verunreinigungen zu erhalten, sind unter den nur sehr bedingt steuerbaren Bedingungen des Freilandanbaus allerdings ungleich schwieriger als im Fall der Produktion aus Zellkulturen im geschlossenen System. Daher kommt auch der genetischen Stabilität der GVP, sowie der kontinuierlichen und stabilen Expression des Proteins eine noch höhere Bedeutung zu, als bei GVP der ersten Generation.

Abgesehen von den Schwierigkeiten des Produktionsprozesses selbst, stellt sich auch beim Wirkstoff selbst die Frage, ob ein in Pflanzen produziertes humanes Protein tatsächlich mit der nativen Form identisch ist. Tatsächlich ist ein wesentliches Sicherheits- und Wirksamkeitskriterium bei Proteinen aus GVO deren biochemische, pharmakologische und klinische Vergleichbarkeit mit den nativen Proteinen aus dem jeweiligen Donororganismus. Das ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn diese Proteine solche ersetzen sollen, die aus tierischen oder menschlichen Geweben hergestellt werden, wie z. B. in der Substitutionstherapie (Miele 1997). Bei komplexen Molekülen wie Proteinen, die auch noch komplexe Mischungen an Beiprodukten aufweisen, kann anders als bei chemisch synthetisierten Substanzen auf Grund von methodischen Beschränkungen eine Identität analytisch nicht nachgewiesen werden, die Zuordnung eines Äquivalenzstatus ist daher kein triviales Unterfangen (z. B. Crommelin et al. 2003; ähnlich UBA/IFZ 2002).

Das es sich hierbei nicht nur um akademische Überlegungen handelt, zeigt sich beispielsweise an den unterschiedlichen Eigenschaften von -Interferon dreier verschiedener Hersteller. Betaferon™ wird aus Bakterien, Avonex™ aus Säugerzellkulturen hergestellt. Avonex™ besteht aus 166, Betaferon™ aus 165 Aminosäuren (PhRMA 2001). Coles (2002) spricht hingegen von zwei Aminosäuredifferenzen und davon, dass Beterferon™ nicht glykosiliert ist. Refib™, ein drittes Produkt ist chemisch identisch zu Betaferon™. Bertolotto et al. (2002) konnten in einer Vergleichsstudie zeigen, dass eine bestimmte Kategorie von Nebenwirkungen, nämlich neutralisierende Immunantworten bei behandelten Patienten, bei allen drei Produkten unterschiedlich ausfallen.

3.3.2.1 Genetische Stabilität

Genetische Stabilität ist im Zusammenhang mit Biopharming in zweifacher Hinsicht von Interesse. Zum einen geht es um das Aufrechterhalten des Expressionsniveaus (siehe weiter unten). Zum anderen soll sich das Protein selbst nicht verändern, d. h. beispielsweise keine Punktmutationen auftreten. Instabilitäten sind z. B. im Fall von transienter Expression (Miele 1997) und vielfältig bei genomischer Integration beschrieben worden. Miele empfiehlt daher, die genetische Stabilität für das jeweilige Expressionssystem zu optimieren und auch zu monitoren.

3.3.2.2 Probleme in der heterologen Proteinexpression

Bislang kaum systematisch bearbeitet wurden mögliche Mikroheterogenitäten bzw. Fehler bei der heterologen Proteinexpression und ihre möglichen Konsequenzen für die Qualität und Sicherheit der Genprodukte. Derartige Phänomene sind vor allem bei Überexpression in Mikroorganismen beschrieben und vermutlich teilweise durch die hohen Expressionsraten der heterologen Proteine und durch geringfügige Unterschiede in den Proteinprozessierungsmechanismen zwischen Donor- und Wirtsorganismus bedingt. Kurland & Gallant (1996) geben einen Überblick über derartige Phänomene:

Das „hungry codon“ Syndrom kann beim Vorhandensein von artspezifisch seltenen Codons im inklonierten Gen auftreten. Diese seltene Codons gehen scheinbar mit geringeren Mengen an spezifischer t-RNA einher. Bei Überexpression von Genen reichen die zellulären Mengen an t-RNA für diese Codons nicht mehr aus, was letztlich – so die postulierte Ursache – zu Translationsfehlern, wie z. B. zu Aminosäuresubstitutionen führen kann. Die Effekte von solchen punktuellen Veränderungen sind von der Lage und Art des Austausches abhängig und können ohne beobachtbare Konsequenzen bleiben, aber auch dramatische Wirkungen auf die Proteinaktivität (Stabilität, Substratspezifität etc.; vergl. auch ausführlich UBA/IFZ 2002) nach sich ziehen.

Neben Aminosäuresubstitutionen wurden auch der zusätzliche Einbau von nicht-codierten Phenylalaninresten, die Deletion von Aminosäurenresten und Frameshifting in der Literatur beschrieben.

Auch die Chaperon-vermittelte Faltung der Proteine scheint bei hohem Expressionsniveau dazu zu führen, dass zumindest Teile der Proteine nicht korrekt gefaltet und ev. sogar unlöslich werden.

Die genannten Phänomene wurden vor allem für heterologe Expression in Mikroorganismen beschrieben, bei GVP scheinen systematischere Untersuchungen von „Expressionsfehlern“ bislang nicht publiziert worden zu sein. Da bei Biopharming – anders als bei der ersten Generation von GVP – ebenfalls eine Maximierung der Expression angestrebt und z. T. sehr hohe Expressionsraten des heterologen Proteins erreicht werden (siehe auch die Ausführungen zu Expressionsraten, S. 35ff), stellt sich diese Frage auch für GVP. Es gibt zudem Hinweise, dass ähnliche Probleme auch bei Biopharming auftreten können. Im Rahmen der „International Molecular Farming Conference 1999“ wurde u. a. über derartige Fälle berichtet (IMFC zit. nach de Kathen 2001): Bei Expression in Kartoffeln war humanes 8 Interferon biologisch aktiv, das 2 Interferon jedoch nicht. Ein Hirudin-Oleosin Fusionsprotein in Raps wurde sowohl korrekt als auch um 2 Aminosäuren verkürzt prozessiert. Unterschiedliche Faltung von Proteinen wurde bei der Expression von Forellenwachstumshormon in Tabak gefunden: Eine korrekt Prozessierung erfolgte nur in Blättern, nicht aber in Samen (Brosch zit. nach de Kathen 2001).

In der Praxis würden mögliche Konsequenzen vom Anteil der fehlerhaft prozessierten Proteine und von den jeweils veränderten Eigenschaften des Proteins abhängen, sowie davon, ob die fehlerhaften Proteine bei der Aufreinigung abgetrennt werden oder nicht. Dies ist beispielsweise bei trunkierten oder falsch gefalteten Proteinen eher denkbar, als im Fall von Aminosäuresubstitutionen. Jedenfalls – so auch Kurland und Gallant – könnte dies für den Fall von biotechnisch produzierten Pharmaproteinen eine Rolle spielen. Insbesondere dann, wenn

pflanzenspezifische Glykosylierungsmuster tatsächlich ein systematisch höheres Allergierisiko entstehen kann.

Indizien für derartige Unterschiede gibt es: Beispielsweise hat Erythropoetin eine Halbwertszeit von 6 bis 8 Stunden. Bei einer Variante, der die terminale Sialinsäure fehlt, reduziert sich die Halbwertszeit auf wenige als fünf Minuten (Fukada et al. 1989). Die Art der Glykosylierung von IgG in Säugerzellen beeinflusst Pharmakokinetik und Effektorfunktionen (verschiedene Autoren zit. nach Stein & Webber 2001).

Für die allergenen Aspekte gibt es widersprüchliche Hinweise: Mehrere AutorInnen haben vermutet, dass pflanzenspezifische Glykanstrukturen hochgradig immunogen sind (Faye et al. 1993; Driouich et al. 1993; Garcia-Casado et al. 1996 zit. nach Doran 2000). Tatsächlich haben Immunisierungsversuche mit Kaninchen mit α -Fructosidase, Meerrettichperoxidase, Erdnussperoxidase und pflanzlichen Lektinen Antikörperreaktionen spezifisch gegen die α -1,3-Fucose und α -1,2-Xylose (mehrere Autoren zit. nach Chargelegue et al. 2000) hervorgerufen. Diese Studien beschränkten sich nach Chargelegue et al. (2000) allerdings auf Pflanzenglykoproteine und ließen die Frage ungeklärt, inwiefern die Glykanstrukturen auch im Kontext von Säugerproteinen immunogen wirken. Ma et al. (1998) konnten bei Immunisierungsversuchen nach lokaler Applikationen mit einem in Pflanzen exprimierten Mäuse Mab und Chargelegue et al. (2000) nach parenteraler Applikation keinen Immunrespons hervorrufen.

Eine Bewertung dieser Hinweise wird noch dadurch kompliziert, dass sich auch Unterschiede im Glykosylierungsmuster zwischen Säugern finden, was für die Expression in Zellkulturen von Relevanz ist – so z. B. zwischen Nagern und Menschen (Raju et al. 2000 zit. nach Ma et al. 2003). Nach Commandeur et al. (2003) gibt es in jeden Fall unterschiedliche Glykosylierungen, wenn man native menschliche Proteine mit solchen vergleicht, die aus einem beliebigen eukaryotischen Expressionssystem gewonnen wurden. Diese Unterschiede sind besonders auffällig in Hefe und Insektenzellen, zeigen sich aber selbst in Mauszellen.

Aus der Sicht von Ma et al. (2003) ist es daher zurzeit schwierig, verlässliche Aussagen über die Relevanz bzw. Notwendigkeit einer ‚Humanisierung‘ der Glykosylierungsmuster zu machen und ob dies ev. für bestimmte Gruppen von Proteinen mehr Bedeutung hat als für andere. Das mag auch daran liegen, weil bis dato kaum klinische Studien vorliegen (Stein & Webber 2001).

Trotz dieser Unsicherheiten in der Einschätzung stellen die unterschiedlichen Glykosylierungsmuster eines der wichtigsten „wahrgenommenen Risiken“ dar (Ma et al. 2003; Chargelegue et al. 2001). Strategien zur ‚Humanisierung‘ des Glykosylierungsmusters spielen daher eine bedeutsame Rolle. Dazu gehören beispielsweise das Abschalten der pflanzenspezifischen Fucosyltransferase und Xylosyltransferase (Giddings et al. 1999, Ma et al. 2003), der Zusatz von α -1,4-Galactosyltransferase und Sialyltransferase in-vitro (Blixt et al. 2002) und die Expression von humaner α -1,4-Galactosyltransferase in GVP (Baker et al. 2001), während die Sialisierung in-vivo unwahrscheinlich ist, da ein ganzer Metabolismuspfad mit mehreren Genen eingefügt werden müsste (alle zit. nach Ma et al. 2003). Eine alternative Vorgangsweise stellt das Anfügen eines C-terminalen Oligopeptids dar, das den Verbleib im Endoplasmatischen Retikulum bewirkt und so die Ausbildung des „complex-type“ N-Glykans verhindert (Larouge et al. 2000, Thiessen 1999).

Ein besonderes Problem stellt die Glykosylierung im Fall von Chloroplastentransformation dar. Diese Methode wird zur Erzeugung stabiler GVP, hoher Proteinausbeuten und zur Erhöhung als Bioconfinementmaßnahme eingesetzt. Proteine, die in Chloroplasten synthetisiert werden, scheinen allerdings nicht glykosyliert zu werden (Fitzgerald 2003).

Eine unterschiedliche Glykosylierung ist auch in Fall der Produktion von mikrobiellen Enzymen durch Pflanzen grundsätzlich möglich. Die Glykosylierungsmuster von mikrobiellen Enzymen sind ebenfalls spezifisch für die jeweilige Mikroorganismengruppe. Prokaryotische Enzyme, die derzeit das größte Kontingent von industriell verwendeten Enzymen darstellen, sind allerdings zumeist nicht glykosyliert. Unterschiedliche Glykosylierungsmuster bei heterologer Expression von industriell genutzten Enzymen spielen am ehesten für technische Eigenschaften und die eindeutige Identifizierung von Enzymen in Notifikationsverfahren im Chemikalienrecht eine Rolle. Eine mögliche Auswirkung auf die immunologische Eigenschaften wäre nur für den Arbeitsschutz relevant, weil nur dort eine nennenswerte Exposition stattfindet. Da Enzyme von der Industrie generell als „inhalativ sensibilisierend“ eingestuft, gekennzeichnet und gehandhabt werden und das Risiko der Kontaktsensibilisierung auf Grund der Molekülgrößen von Proteinen – soweit man bisher weiß – nicht relevant ist, spielt dieser Aspekt allerdings keine große Rolle. Anders mag die Situation sein, sobald validierte Tests für das inhalative Sensibilisierungspotenzial von Enzymen vorliegen und dann zwischen „sensibilisierend“ und „nicht-sensibilisierend“ unterschieden werden kann und muss. In diesem Fall könnte eine mögliche Veränderung des immunologischen Potenzials z. B. durch Wechsel der Produktion vom Mikroorganismus in die Pflanzen auch bei Enzymen relevant sein.

Grundsätzlich anders stellt sich die Situation auf Grund der unterschiedlichen Exposition bei der Anwendung von Enzymen in der Lebensmittelproduktion dar. Die meisten Enzyme werden nach dem Lebensmittelrecht als technische Hilfsstoffe („processing aids“) eingestuft, für die es in der EU derzeit kein harmonisiertes Zulassungsverfahren gibt²⁹. Derartige Enzyme werden – wenn überhaupt – auf freiwilliger Basis vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) hinsichtlich ihrer Sicherheit evaluiert. Processing Aids dürfen per Definition keine Aufgabe im Lebensmittellendprodukt erfüllen und sind infolge der Prozessierungsschritte häufig nicht mehr oder nicht mehr in aktiver Form im endgültigen Lebensmittel vorhanden. Letzteres ist allerdings keine Bedingung für die Einstufung als Processing Aid. Deshalb kann eine Änderung von immunologischen Eigenschaften bei diesen Produkten noch eher eine Rolle spielen (siehe ausführlich zu dieser Problematik UBA/IFZ 2002, SCOOP 2000).

3.3.2.4 Neue Arten von Verunreinigungen und Begleitsubstanzen

Über das mögliche Auftreten von toxischen Substanzen als Verunreinigung bei der Herstellung von pharmazeutischen Proteinen oder Enzymen hat man sich bereits bei den bisherigen Herstellungsmethoden (Fermentation, Zellkulturen, Gewebesextraktionen) Gedanken machen müssen. Wenn es darum geht, ein bestimmtes Protein von den mehreren Tausend bzw. Zehntausend verschiedenen Begleitsubstanzen, die in Mikroorganismen, pflanzlichen oder

²⁹ Auf der Ebene von Mitgliedsstaaten ist die rechtliche Situation sehr unterschiedlich. Aber auch hier gibt es kaum verpflichtende Verfahren.

tierischen Zellen vorkommen können, zu reinigen, ist der technische und finanzielle Aufwand umso größer, je reiner das Produkt dann tatsächlich sein soll. Dieser wiederum wird im Wesentlichen von der bestimmungsgemäßen Verwendung (z. B. parenterale Applikation eines Pharmazeutikums, Anwendung als Lebensmittelzusatzstoff oder als technisches Enzym in Waschmitteln) bedingt. Besonders kritisch ist dies wohl bei direkt in die Blutbahn injizierten Medikamenten. Der Anteil des Zielproteins im Proteinkonzentrat kann dementsprechend nahe bei 100% liegen, aber auch nur 25% betragen (Angaben beziehen sich auf Total Organic Substance, TOS; siehe dazu UBA/IFZ 2002). Eine tatsächlich 100%ige Reinigung ist aber aus technischen Gründen auszuschließen. Damit ist auch in pharmazeutischen Proteinen ein minimaler Hintergrund an Inhaltsstoffen des Produktionsorganismus bzw. der Produktionsumgebung vorhanden.

Grundsätzlich stellt sich die Situation bei Pflanzen ganz ähnlich dar. Auch im Fall von pflanzlichen Produktionssystemen können die Zielproteine mit pflanzeneigenen toxischen oder allergenen Substanzen verunreinigt sein, aber auch – und dies ist bei Pharmazeutika eine neue Dimension – mit Rückständen von Herbiziden, Fungiziden, Pestiziden sowie natürlichem oder Kunstdünger (u. a. Commandeur et al. 2003). Derartige Verunreinigungen können (i) direkte toxische Effekte auf den Rezipienten haben, (ii) die Produktstabilität oder Biodistribution beeinflussen, oder (iii) sensibilisierende und allergene Reaktionen zur Folge haben (Miele 1997).

Pflanzen bilden natürlicherweise Toxine – dies gilt auch für die gegenwärtig als Pharmapflanzen genutzten Sorten. Etwas 20% der bisher bekannten etwa 100.000 Sekundärmetabolite sind Alkaloide (Verpoorte et al. 1993 zit. nach Nugroho et al. 2002). Tabak, der von machen KommentatorInnen als ideale Produktionspflanze gehandelt wird, weil er nicht im Lebens- und Futtermittelbereich eingesetzt wird, produziert neben Nikotin auch Nornikotin und Anabasine. Es stehen allerdings auch Tabaksorten mit geringerem Alkaloidanteil zur Verfügung und werden auch bereits als Produktionssysteme getestet (z. B. Menassa et al. 2000). Im Fall von Soja müssten auch auf die Abtrennung von antinutritiven Substanzen wie z. B. Proteinaseinhibitor und Lektinen geachtet werden (Freese 2002).

Da Pflanzenproteine auch Allergene sein können, stellt sich auch die Frage nach möglichen allergenen Verunreinigungen, insbesondere wenn die Substanz parenteral appliziert wird (Freese 2002). In diesem Fall würde die Magen-Darm Schranke umgangen, wo Proteine zumeist in hohem Maße chemisch und proteolytisch abgebaut werden.

Eine neue Situation stellt sich potenziell durch das Vorhandensein von Pflanzenviren. Bislang gibt es scheinbar keine schlüssigen Hinweise an eine Infektiösität von Pflanzenviren für den Menschen, allerdings gibt es auch vereinzelt Indizien, die eine Verknüpfung nicht ausschließen (Traavik pers. Mitt.). In diesem Zusammenhang kann es daher doch als bedeutsam angesehen werden, dass es nicht alle Firmen und Behörden als erforderlich vorsorglich ihre Pflanzen auf Viren zu untersuchen bzw. nur nicht-infizierte Pflanzen zu verwenden (Freese 2002).

Ein neue Situation ergibt sich auch durch das im Unterschied zu bisherigen Herstellungsmethoden „offene Verfahren“. Im Gegensatz zur Situation im Bioreaktor, wo normalerweise alle zugeführten Stoffe quantitativ und qualitativ kontrolliert werden und (weitestgehend) steril sind, gibt es diese Möglichkeit bei einer offenen Anwendung nicht bzw. nur in sehr beschränktem Umfang: Das Einschleppen von Pilz-, Virus- und bakteriellen

Infektionen oder Insektenschädlingen bzw. das einfache Vorhandensein von Viren, Mikroorganismen oder Insekten auf oder in Pflanzen, stellt eine Herausforderung für die Aufreinigung und Qualitätssicherung dar (Freese 2002, Miele 1997, Pew 2002): Diese Pilze können Mycotoxine bilden, die Bodenbakterien mögen toxisch oder pathogenen sein (Freese 2002, Miele 1997).

Auf Grund dessen scheint ein höherer Anreiz für die Verwendung von Pestiziden oder für gene-stacking, d. h. das Einkreuzen von anderen gentechnisch bedingten Merkmalen, wie Pilz-, Virus- oder anderen Resistenzen oder Bt-toxin als wahrscheinlich (Freese 2002). Aber auch die Düngung dieser Pflanzen ist vermutlich anders zu sehen als bei Nahrungspflanzen. Im Fall der Düngung, insbesondere durch Klärschlämme, wo dies erlaubt ist, wäre ein Schwermetalleintrag möglicherweise mit höheren Risiken verbunden als bei Lebens- und Futtermittelpflanzen (Freese 2002).

Eine neue Option ergibt sich bei PMP durch die Möglichkeit, pharmazeutisch wirksame Substanzen in Samen anzureichern und in dieser Form über längere Zeit ungekühlt lager- und transportfähig zu machen. Was logistisch sehr attraktiv ist, müsste Freese (2002) zufolge erst noch auf seine Unbedenklichkeit bezüglich Abbau, Abnahme der Wirksamkeit etc. untersucht werden. Auch hier stellt sich wiederum die Frage nach der Verwendung von Fungiziden und Pestiziden bzw. von gene-stacking (wie oben beschrieben) zur Konservierung der Samen (Freese 2002).

Ein weiteres grundsätzliches Problem ist durch die erwartbaren Schwankungen im Produktertrag gegeben. Wie man spätestens seit den extensiveren Vergleichsstudien im Zusammenhang mit dem Konzept der Substanziellen Äquivalenz weiß, ist bei Feldanbau mit einer deutlich höheren Variabilität zu rechnen, verglichen mit der Herstellung in Zellkulturen oder Fermentatoren. Schwankungen können auftreten infolge von Umwelteinflüssen aller Art (z. B. Klima, Wetter, Bodenbeschaffenheit, Schädlingsdruck etc.) sowie auf Grund unterschiedlicher landwirtschaftlicher Praxis.

Um ein validiertes System zur Reduktion, Minimierung bzw. Verhinderung von Kontaminationen zu etablieren (und dies wäre im Sinne des Arzneimittelrechts notwendig), ist es erforderlich, dass die erwartbare Kontamination und die Menge an Ausgangsprodukten zur Erzielung einer bestimmten Menge Endprodukt berechenbar bzw. zuverlässig abschätzbar ist (Miele 1997). Dieser Aspekt ist gleichermaßen bedeutsam für Sicherheitsaspekte als auch für die Qualitätssicherung in Bezug auf das Produkt. Mögliche Strategien des Umgangs wurden bereits vorgeschlagen (ibid.), seien hier allerdings nur angerissen: Ausgehend von Daten über Produkt und Verunreinigungen unter verschiedensten Anbaubedingungen und der Validierung der Downstream Prozessierung für unterschiedliche Produkt/Kontaminanten-Verhältnisse, sollen Akzeptanzkriterien etabliert werden. Ernten von unterschiedlichen Feldern müssten demnach getrennt untersucht werden. Miele selbst gesteht allerdings ein, dass diese Vorgangsweise vermutlich hinreichend für eine Verunreinigung mit Pestiziden, Herbiziden oder bekannten Alkaloiden wäre, es allerdings sehr schwierig ist, darüber hinausgehende Kriterien für ein Monitoring zu entwickeln.

3.3.2.4.1.1 Probleme mit Variationen in Expressionslevel und Dosierung

Bei essbaren Vakzinen stellen die Schwankungen in der Expression von heterologen Proteinen ein spezielles Problem dar. Unterschiedliche Expressionslevel wurden beobachtet, sowohl zwischen Pflanzen derselben transgenen Linie als auch innerhalb einer Pflanzelinie (Traavik 1999), ebenso unter identen Glashaushbedingungen (Richter in Plant-Derived Biologics 2000a). Tacket et al. (zit. nach Chargelegue et al. 2001) beschreiben beispielsweise, dass 150 g Kartoffel zwischen 215 und 751 µg des Zielproteins enthielten.

Problematisch scheint aber auch die Dosierung zu sein: Die Menge an Vakzin die oral aufgenommen werden müsste, müsste infolge der degradierenden und denaturierenden Wirkung von Magensäure und Verdauungsenzymen, um den Faktor 10 bis 10.000 höher liegen als bei injizierten Vakzinen (Richter in CSR 2000a; Howard zit. nach Freese 2002). Auf Grund der unterschiedlichen physiologischen Bedingungen, würde jedoch die Menge an aufgenommenen Vakzin erheblichen Schwankungen unterliegen (Freese 2002).

Aus diesen Gründen scheint es, dass die anfänglichen Vorstellungen, die Impfungen durch einfaches Essen von unprozessierten Früchten oder Gemüsen vorausgesehen hatten, so nicht haltbar sind. Um eine entsprechende kontrollierte Dosierung zu Gewähr leisten, werden jedenfalls Prozessierungs- und Standardisierungsschritte dieser Vakzine erforderlich sein (Pew 2002).

3.3.3 Schwerpunkte und Charakteristika der Risikodiskussion

Die Risikodiskussion konzentriert sich weitestgehend auf mögliche Risiken durch Kontamination der Lebens- und Futtermittelversorgung sowie auf die Identität und Sicherheit der in den Pflanzen gebildeten menschlichen Proteine. Dabei stehen naturgemäß pharmazeutisch wirksame Proteine im Focus, technische Enzyme spielen eine deutlich geringere Rolle in der Wahrnehmung.

3.3.3.1.1.1 Confinement/Containment

In dieser Frage geraten auch sicherheitsrelevante Überlegungen zu widersprüchlichen Schlussfolgerungen: Von Seiten der Hersteller und teilweise auch der Wissenschaft werden Nahrungspflanzen u. a. deshalb bevorzugt, weil für diese die meisten Daten, das meiste Wissen vorliegen und man diese Pflanzen am besten kontrolliert anbauen kann (Hein in Pew 2002) bzw. weil diese als die sichersten Produktionssysteme gesehen werden (Fischer 2003, Miele 1997, Schillberg 2002). Die bessere Datenlage ist z. B. auch im Zusammenhang mit der Etablierung eines validierten Systems zur Vermeidung/Reduktion von Kontaminationen von Bedeutung (Miele 1997). Von anderer Seite wird die Anwendung von Nahrungspflanzen als Produktionssystem infolge der Gefahr der Kontamination von Lebens- oder Futtermittel als ein nicht zu akzeptierendes Risiko gesehen (Barach in Pew 2002, California Council on Science and Technology 2003). Dabei wird auch immer wieder auf die bisherigen Kontaminationsskandale StarLink und ProdiGene verwiesen. Beides betraf Mais – und Mais ist das primäre Produktionssystem für PMPs in den USA und beispielsweise auch bei Monsanto (Pew 2002).

Das damit verbundene allfällige Erfordernis, das landwirtschaftliche Handling und die anschließenden Verarbeitungswege sauber voneinander abzutrennen, läuft aber wiederum einem

wesentlichen ökonomischen Argument zuwider, das für die Verwendung von Pflanzen als Produktionssysteme spricht, nämlich der Möglichkeit bestehende Infrastrukturen und vorhandene ungelernte Arbeitskräfte zu nutzen und ein Scale-up durch einfache Feldvergrößerung zu erreichen. Der bei PMPs in den USA diskutierte Sicherheitsabstand für Maispflanzen von einer halben Meile bzw. einer Meile bei Saatgutproduktion und der zeitversetzten Aussaat von zumindest 21 Tagen, würde den Anbau von Pharmapflanzen nach der Meinung der USDA im Korngürtel der USA erschweren, wenn nicht unmöglich machen (Pew 2002).

Dem entsprechend haben sich die Fronten an zwei Kernfragen gebildet: „Soll die Produktion von PMPs nur auf nicht-Nahrungs- und Futtermittelpflanzen beschränkt werden?“ und „Sollen PMPs nur im Glashaus angebaut werden dürfen“?

Von Seiten der Wissenschaft und der Industrie wird u. a. auch an molekularen Confinementstrategien gearbeitet. Diesen haften jedoch derzeit noch zwei Probleme an: Erstens sind die meisten dieser Strategien „leaky“ d. h. sie funktionieren nicht in 100% der GVP, und zweitens erhöhen diese Strategien die Komplexität der genetischen Veränderung. Berücksichtigt man zudem den Anreiz ev. auch Schädlings- oder Krankheitsresistenzen einzukreuzen, erscheint es nicht abwegig, dass PMPs in drei oder mehr Merkmalen gentechnisch verändert sind. Eine höhere Komplexität der genetischen Veränderung wird wiederum häufig mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für nicht intendierte Sekundäreffekte in Verbindung gebracht – was wiederum die Risikoabschätzung erschwert.

3.3.3.1.1.2 Identität/Äquivalenz

Das zweite zentrale Problem stellt sich bezüglich der Identität bzw. Äquivalenz von in Pflanzen exprimierten humanen oder tierischen Proteinen zu ihren ursprünglichen nativen Formen. Auch hier werden von beiden Seiten Sicherheitsargumente bemüht: Zum einen seien Säugerproteine, die in Pflanzen exprimiert werden mit höherer Wahrscheinlichkeit korrekt prozessiert (verglichen mit Produktion in Mikroorganismen) und jedenfalls frei von Kontamination von tierischen Viren (verglichen mit der Produktion in tierischen Zellkulturen). Zum Anderen unterscheiden sich die Glykosylierungsmuster zwischen pflanzlichen und tierischen Zellen, was die biologische Aktivität, Lokalisierung und auch immunogene Eigenschaften verändern kann bzw. könnte.

Der Aspekt der Glykosylierung scheint sehr bedeutsam, kann er doch sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit des Produkts betreffen und wird wohl von der Industrie zweifelsfrei ausgeräumt werden müssen, bevor PMPs breit kommerzialisiert werden.

Ob allerdings eine völlige Identität von PMP und nativem Protein erreicht werden muss, ja erreichbar ist, ist nicht völlig klar, scheint aber nicht unbedingt der Falls zu sein. Der wesentliche Begriff in der Diskussion ist hier der der „Äquivalenz“ und dieser bezieht sich nicht nur auf die Wirksubstanz, das Protein selbst, sondern auch auf allfällige Begleitstoffe aus dem Produktionsorganismus bzw. -verfahren. Das an diesem Begriff hängende Konzept erinnert an das der Substanziellen Äquivalenz von GVP und GVP-Lebensmittel, nur dass es hierbei nicht um die Vergleichbarkeit von Produkten mit komplexer stofflicher Zusammensetzung, sondern von komplexen Molekülen geht. In ganz ähnlicher Weise wird auch hier von Protagonisten die

Natürlichkeit der Prozeduren und die weit reichende Erfahrung betont: *„Manufacturing the protein in factories without walls is not even a new concept considering that humans have been using medicinal plants for ages. These non-biotechnology-derived medicinal plants must be grown and harvested and extracted in a manner that ensures the integrity and safety of the medicine. However, forceful insertion of medicinal traits into plants using biotechnology makes some people nervous. But we are not talking about “novel” proteins. The therapeutic proteins are the same as those already in our body. Most of the proteins have already been produced as medicines using CHO cell fermentation. They’re well characterized and have been through safety assessments and often human clinical trials.“* (Felsot 2002: 20).

Ein damit in Zusammenhang stehendes Problem, das allerdings in Bezug auf Pharmapflanzen noch wenig Aufmerksamkeit erhalten hat, ist das der Generika bzw. Lizenzproduktionen. Aus Kenntnis biotechnischer Produktionsanlagen weiß man, dass geringfügige Änderungen im Prozess, die Konzentration des Produkts und das Begleitstoffprofil verändern können. Wenn derartige Optimierungen während der kommerziellen Produktion von pharmazeutischen Proteinen durchgeführt werden, stellt sich die Frage der Vergleichbarkeit des Produkts. Diese Frage stellt sich noch dringlicher, wenn das Produkt von einer anderen Firma gefertigt wird, da in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit grundlegendere Unterschiede zwischen den Prozessen bestehen (siehe auch S. 27ff). Geht man jetzt aber von der Vorstellung einer biotechnischen Produktion in geschlossenen kontrollierten Systemen weg und bedenkt zusätzlich die natürlichen Schwankungen, beim Anbau von transgenem Mais auf freiem Feld, z. B. durch die unterschiedlichen Umwelteinflüsse in Iowa, Mexiko oder Deutschland, kommt dieser Frage besonderer Relevanz zu.

3.3.3.1.3 Transparenz

Das Problem der vertraulichen Daten stellt sich im Fall der PMP in verschärfter Form: Das grundsätzlich verständliche Interesse von Seiten der Industrie, ihre Entwicklungen zu schützen und relevante Informationen nur der Prüfbehörde, nicht aber interessierten Gruppen oder der Öffentlichkeit preiszugeben, hat in der bisherigen Genehmigungspraxis von PMPs in den USA dazu geführt, dass im Vergleich zu anderen GVP weniger Informationen zu Freisetzen bei Pharmapflanzen verglichen mit normalen GVP publik gemacht wurden. Beispielsweise wird die konkrete pharmazeutische Substanz, die produziert wird und die Größe von Anbauflächen als vertraulich eingestuft und nicht angegeben (Pew 2002; siehe auch APHIS Datenbanken <http://www.aphis.usda.gov/brs/>). Dies wiederum läuft einer zumindest in der EU sichtbaren Tendenz immer mehr Informationen zu Freisetzen und Inverkehrbringen von GVP für Stakeholder und eine breite Öffentlichkeit transparent zu machen zuwider, erschwert somit u. a. das Nachvollziehen der Risikoabschätzungen und hat das Potenzial Misstrauen von VerbraucherInnen zu verstärken.

3.3.4 Orte und Akteure in der Risikodiskussion

3.3.4.1 Überblick

Die Diskussion zum Thema Biopharming konzentrierte sich bislang weitestgehend auf die USA und Kanada. Auf die erste Konferenz zu Biopharming im Jahr 1997 in Saskatoon (Kanada), folgten weitere: 1999 in London (Kanada), 2003 in Quebec (Kanada). Bei diesen Veranstaltungen standen neben technischen, naturwissenschaftlichen und ökonomischen auch zunehmend regulatorische und Risikoaspekte im Vordergrund. 2000 fand auch in Ames (Iowa) das „Plant-Derived Biologics Meeting“ statt, das sich insbesondere mit letzteren Aspekten beschäftigte. Seit ca. 1999 beschäftigen sich auch die zuständigen US Behörden intensiver mit dem Thema und spätestens seit dem Kontaminationsskandal um die Firma ProdiGene ist Biopharming oder „Molecular Farming“ auch ein Thema für Umwelt- und Verbraucherorganisation in den USA. Inzwischen haben sich die AkteurInnen dort weitestgehend formiert und positioniert. Von Regulatorseite sind vor allem die USDA und die FDA eingebunden, von Seiten der NGOs sind es zumeist Allianzen wie „The Genetically Engineered Food Alert“ und vereinzelte Gruppen die besonders hervortreten wie z. B. die PEW Initiative on Food and Biotechnology und die Union of Concerned Scientists. Auf Seiten der Industrie ist die Situation insofern interessant, als sich dort drei verschiedene Akteure mit unterschiedlichen z. T. gegensätzlichen Zielen gegenüberstehen. Während die Biotechnologieindustrie (zumeist vertreten durch BIO) einen gemäßigten Kurs verfolgt und nach den Skandalen um StarLink und ProdiGene möglichst (weiteren) Imageschaden für die Branche vermeiden will, drängen Farmerverbände auf einfachere Zugänglichkeit zu dieser Technologie. Dem gegenüber steht die Nahrungs- und Futtermittelindustrie, die keine Nahrungs- oder Futtermittelpflanzen mit Pharmagenen auf US Feldern sehen will; für sie können Pharmapflanzen, falls diese auf freiem Feld angebaut werden dürfen, nur einen Schaden bedeuten.

In der EU ist Biopharming hingegen noch kaum ein Thema: Im Jahr 2000 fand zwar ein vom INRA veranstalteter OECD Workshop zum Thema „Molecular Farming“ in LaGrande Motte (Frankreich) statt. Dieser beschäftigte sich allerdings mit Biopharming in Tieren als auch in Pflanzen. Risikoaspekte standen dabei kaum, regulatorische Themen überhaupt nicht auf dem Programm. In weiterer Folge hat die OECD das Thema nicht mehr aufgegriffen. EuropaBio, die europäische Plattform der Biotechnologieindustrie, hat bereits eine Arbeitsgruppe zu Pflanzen eingerichtet, die „speciality proteins“ produzieren – diese steht allerdings noch am Beginn ihrer Beratungen. Das Thema Sicherheit und die mögliche Kontamination der Lebens- oder Futtermittelversorgung ist auch in diesem Rahmen ein Hauptaspekt (Interview Vertreter Biotechnologieindustrie). Von Seiten der EMEA setzte man sich ab ca. 2001 mit dem Thema auf der Produktebene auseinander.

In der EU hat das Thema scheinbar noch wenig politische Aktualität. Das könnte sich allerdings nun auch bald ändern, nachdem im Oktober 2003 von der EMEA eine Zulassung für eine PMP als „Orphan Drug“ erteilt worden ist³⁰. Diese Lipase zur Behandlung von zystischer Fibrose wird

³⁰ Bislang wurde kein Antrag auf Anbau nach Teil C der Richtlinie 2001/18/EG auf kommerziellen Anbau gestellt. Die für die Zulassung als Orphan Drug erforderlichen Proteinmengen sind vermutlich entweder aus den

von der französischen Firma Meristem Therapeutics hergestellt. Da noch kein Antrag auf kommerziellen Anbau gestellt wurde, werden die derzeit benötigten Mengen entweder im Glashaus oder bei Freilandversuchen hergestellt. Für den Fall eines Erfolgs der Lipase wird man sich – auf Grund des erforderlichen scale-up – dann wohl mit auch der Frage des kommerziellen Anbaus auf freiem Feld beschäftigen müssen.

3.3.4.2 Die Regulierung von Biopharming in den USA

In den USA ist die technische Entwicklung im Zusammenhang mit PMPs bereits relativ weit fortgeschritten und mehrere Hundert Freisetzungsexperimente haben einzelne Produkte bereits in die Nähe einer Kommerzialisierung gebracht. Dies hat in den USA ca. Ende der 90er-Jahre einen Diskussionsprozess angestoßen, der letztlich dazu geführt hat, dass die zuständigen US Behörden damit begonnen haben, die Regelwerke an die spezifischen Herausforderungen dieser GVP anzupassen.

Da eine derartige Entwicklung mittelfristig auch in der EU zu erwarten ist, sind sowohl der Diskussionsprozess als auch die Vorschläge zu Risikomanagement und rechtliche Regelungen von Interesse im Kontext dieses Gutachtens. Nachfolgend wird zunächst eine kurze Beschreibung des rechtlichen Kontextes zu PMP gegeben und dann der Diskussionsprozess im Überblick dargestellt. Studien und Policy-Dokumente die im Kontext dieses Diskussionsprozesses erstellt wurden sind, sind bereits an anderen Stellen in das Kapitel eingeflossen und werden deshalb nicht nochmals wieder gegeben.

3.3.4.2.1 Der Regelungskontext zu PMP

Die rechtliche Zuständigkeit für GVP in den USA sind auf vier Behörden aufgeteilt: USDA Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS), Food and Drug Administration (FDA), Environmental Protection Agency (EPA) und Occupational Safety and Health Administration (OSHA).

APHIS ist zuständig für Freisetzungsversuche von Pharmapflanzen zu Forschungs- und Entwicklungszwecken sowie für kommerziellen Anbau. Im August 2003 veröffentlichte APHIS ein „Interim Rule“ zur Freisetzung von GVP, die industrielle Stoffe produzieren (FR 2003b; siehe auch Abbildung 4 (Anhang, S. 150)). Diese Vorschrift erstreckt sich auf alle GVP, die den folgenden Kriterien entsprechen: i) die produzierten Substanzen sind neu in Bezug auf die Pflanzen; (ii) diese Substanzen sind zuvor normalerweise nicht in Lebensmittel oder Futtermittel verwendet worden; (iii) die produzierten Substanzen werden für industrielle Zwecke jenseits von Lebens- und Futtermittelherstellung verwendet (z. B. Waschmittel, Papierproduktion und Mineraliengewinnung (ibid.: 46435)). Diese Übergangslösung ist allerdings beschränkt bis Ende 2004. Im Unterschied zu anderen GVP will APHIS für GVP der oben genannten Gruppen keine

Freisetzungsversuchen nach Teil B oder aus Glashausproduktion gewonnen worden. Ob eine allfällige kommerzielle Produktion der Lipase auf Basis von Teil B Freisetzungen mit den Intentionen der Richtlinie 2001/18/EG kompatibel ist, erscheint zweifelhaft, wurde im Rahmen dieses Gutachtens jedoch nicht untersucht.

Deregulierungsgenehmigung³¹ erteilen, d. h. es ist eine laufende Erneuerung der Genehmigung erforderlich (BIO 2003, Nevitt 2003).

Die FDA reguliert die Produkte von Pharmapflanzen in Bezug auf Qualität (Reinheit, Dosierung) und Sicherheit. Noch vor Markteinführung muss die FDA zur Sicherheit und Wirksamkeit eines Produktes Stellung bezogen haben. Die in diesem Rahmen erforderlichen Risikoabschätzungen müssen unter Good Laboratory Practice (GLP)³² Standards durchgeführt werden. Der Zuständigkeitsbereich der FDA deckt dabei den gesamten Produktionsprozess ab, von der Herstellung des Pharmazeutikums bis zur den Abbauprodukten ebenso wie die vorklinischen und klinischen Tests. Um eine Kontrolle der Produktionsprozesse zu Gewähr leisten, entwickelt die FDA Good Manufacturing Practices (GMP)³³ Vorschriften, die im Wesentlichen analog zu GLP zu sehen sind.

Zuständig im Fall von PMPs für die Anwendung am Menschen sind das Center for Biologic Evaluation Research (CBER) und das Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Aus Sicht von CBER ist ein therapeutisches Protein aus einer GVP als „neues Medikament“ anzusehen, wodurch ein entsprechendes Genehmigungsverfahren in jedem Fall erforderlich ist – auch dann, wenn das therapeutische Protein bereits gegenwärtig z. B. mit Säugerzellkulturen produziert wird und bereits zugelassen ist (Nevitt et al. 2003). CBER sieht den landwirtschaftlichen Anbau von Pharmapflanzen als Produktionsanlage an, entsprechend sind die vorhandenen Laborprotokolle zur Herstellung von therapeutischen Proteinen in geschlossenen Systemen heranzuziehen.

PMPs die auf eine Anwendung an Tieren abzielen werden durch das Center for Food Safety and Animal Nutrition (CFSAN) und das Center for Veterinary Medicine (CVM) geregelt (BIO 2003)³⁴.

Die EPA, die eine bedeutende Rolle in der Regulierung von GVP der ersten Generation gespielt hat, ist im Fall von Pharmapflanzen voraussichtlich nur dann involviert, wenn diese auch Insektenresistenz (z. B. Bt) oder Herbizidresistenzmerkmale aufweisen. EPA ist jedoch auch ganz allgemein für den Schutz der Umwelt gemäß Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act, Toxic Substances Control Act (TSCA), Clean Air Act und Clean Water Act zuständig. Die EPA wäre daher grundsätzlich auch zuständig, wenn Pharmapflanzen mögliche Risiken für die Umwelt hervorbringen. Allerdings werden mögliche Umweltrisiken des Herstellungsprozesses

³¹ Seit 1993 kann durch eine „Petition for Determination of Nonregulated Status“ beantragt werden, dass ein bestimmter GVO nicht mehr der Regulierung durch das USDA/APHIS unterliegt (Deregulierung). Die Deregulierung ist besonders für häufigere Freisetzungen eines GVO, z. B. bei der Kommerzialisierung, zweckmäßig. Die Anträge müssen mittels wissenschaftlicher Literatur und Versuchsdaten ausführen, dass mit dem GVO kein bzw. im Vergleich zum unveränderten Organismus kein größeres Pflanzenschädlingsrisiko verbunden ist. Das APHIS/USDA erstellt daraufhin zwei Dokumente, ein „environmental assessment“ und ein „determination of nonregulated status“, in denen mögliche Wirkungen auf die Umwelt, wie z. B. Schädigungen von Nicht-Ziel-Organismen oder das Schädlingsrisiko, sowie auf einzelne Personengruppen (z. B. Farmarbeiter) angesprochen werden. Wird ein GVO durch das APHIS/USDA dereguliert, kann er jederzeit ohne Genehmigung seitens dieser Behörde freigesetzt, importiert oder zwischenstaatlich transportiert werden; allerdings ist er dadurch nicht von der Regulierung durch andere Behörden befreit. Beispielsweise wird für die Freisetzung einer transgenen Pflanze, die ein Bt-Toxin produziert, trotz Deregulierung durch das APHIS/USDA noch die Genehmigung durch die EPA benötigt (siehe auch Spök et al. 2003b).

³² GLP soll Gewähr leisten, dass Ergebnisse und Tests rekonstruierbar und verifizierbar sind.

³³ GMP soll die Konstanz des Herstellungsprozesses sowie Sicherheit, Reinheit und Wirksamkeit des Produkts Gewähr leisten. GMP dokumentiert und regelt alle Phasen des Produktionsprozesses, bislang allerdings nur für Produktionsprozesse im traditionellen Verständnis, d. h. in einer geschlossenen Anlage.

³⁴ „Veterinary biologics“ werden auch von der USDA reguliert (Guidance for Industry 2002).

auch bereits von der FDA und noch vor Produktionsbeginn untersucht und bewertet. In der Vergangenheit hat EPA die Bestimmungen des TSCA genutzt, um eventuelle Schlupflöcher in den Regularien anderer Behörden zu schließen (Newitt et al. 2003).

Arbeitssicherheit ist letztlich ein Regelungsbereich der OSHA.

3.3.4.2.2 Der Diskussionsprozess um PMPs in den USA

Im Jahr 2000 wurde eine FDA Arbeitsgruppe unter Einbeziehung der USDA eingerichtet, die u. a. einen Workshop „Plant Derived Biologics Meeting“ samt einer öffentlichen Anhörung im April 2000 organisierten (Freese 2002: 12)³⁵. Im September 2002 wurde von FDA und USDA schließlich ein gemeinsames Draft Guidance Dokument veröffentlicht (FR 2002; Guidance for Industry – Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals 2002). Dieser Entwurf bezieht sich im engeren Sinn auf PMPs für Zwecke der Human- und Veterinärmedizin und auch dort nur auf Proteine und blendet die Produktion von Proteinen für nicht-medizinische Zwecke weitestgehend aus. Diese Leitlinien beziehen sich auf die Charakterisierung von Quell- und Wirtspflanzen, auf Umweltaspekte inklusive der Confinement-Maßnahmen, auf den Herstellungsprozess, beinhaltend den landwirtschaftlichen Teil ebenso wie den anschließenden Aufreinigungsprozess und die vorklinischen Sicherheits- und Qualitätsuntersuchungen. In einzelnen Detailaspekten wird u. a. auf Leitlinien der ICH verwiesen³⁶.

Befürchtungen im Hinblick auf eine Kontamination der Lebens- und Futtermittelversorgung standen von Anfang an im Zentrum der Diskussion. Im Jahr 2002 wurden dann auch von APHIS Inspektoren konventionelle Sojapflanzen entdeckt, die mit PMP-Mais aus Freisetzungsversuchen der Firma ProdiGene kontaminiert waren (siehe dazu Kasten „Fallbeispiel ProdiGene“, S. 33). Dieser Vorfall löste eine Reihe von unmittelbaren Reaktionen sowie eine nachhaltige Debatte aus, die sich in zahlreichen Kommentaren in wissenschaftlichen Journalen sowie Medienberichten niederschlug. Von Seiten der Grocery Manufacturers of America und der US National Food Processors Association wurde nachdrücklich gefordert, dass entweder nur nicht-Lebensmittelpflanzen für die Produktion von PMPs eingesetzt werden dürften (Cassedy & Powell 2002) und/oder eine 100%ige Garantie durch die USDA, dass es zu keinen Kontaminationen kommen werde (Ellstrand 2003). Auch Auswirkungen auf die bisherige Akzeptanz von GVP in der Lebensmittelherstellung scheinen denkbar: Die US National Association of Public Interest Research Groups empfiehlt, spezifisch dem Hersteller Kraft³⁷, generell Produkte aus GVP in

³⁵ Die Wortprotokolle dieses Workshops liegen vor (Plant-Derived Biologics Meeting 2000a, 2000b).

³⁶ Im Rahmen der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) diskutieren ExpertInnen der Zulassungsbehörden und pharmazeutischen Unternehmen aus der EU, Japan und den USA wissenschaftliche und technische Aspekte der Arzneimittelzulassung und versuchen, über ICH-Guidelines eine größere Harmonisierung bei den Anforderungen für eine Arzneimittelzulassung, insbesondere der Bereiche Qualität (Q-Guidelines), Sicherheit (vorklinische Prüfung, S-Guidelines) und Wirksamkeit (klinische Prüfung, E-Guidelines), in den drei Regionen zu erreichen. Zu beachten ist, dass die S-Guidelines ausschließlich den Bereich der vorklinischen Prüfung betreffen.

³⁷ Der US Lebensmittelhersteller Kraft Foods Inc. war ab September 2000 infolge der Entdeckung von StarLink Kontaminationen in einigen seiner Produkte zu erheblichem Image- und finanziellen Schaden gekommen: Alleine TacoBells Chips im Wert von 10 Mio. US \$ mussten aus den Geschäften zurückgerufen werden und der Name Kraft

seinem Lebensmittelsortiment zu vermeiden, da es wesentlich aufwändiger sei, Tests durchzuführen, die zwischen zugelassenen GVP und Pharmapflanzen zu unterscheiden hätten, als solche, die anhand von einigen wenigen bekannten Promotorsequenzen die gesamte Bandbreite der GVP abdeckt (National Association of State PIRGs and As You Sow Foundation 2003).

Dem steht die Haltung der US National Corn Grower's Association gegenüber, die davon ausgehen, dass es möglich sei, Pharmapflanzen durch geeignete Sicherheitsmaßnahmen, der Verwendung von männlich sterilem Mais, standard operating procedures und von Kontrollsystemen zuverlässig, zu isolieren und so eine Koexistenz zu Gewähr leisten (Cassedy & Powell 2002).

Als unmittelbare Konsequenz auf den ProdiGene Skandal verkündete BIO, die größte nordamerikanische Industriepattform für Biotechnologie, einen Rückzug aus Versuchen und Anbau von GVP für nicht-Lebens- oder Futtermittelzwecke aus den Bundesstaaten des US Korngürtels, u. a. Iowa, Illinois, Indiana, Nebraska, an. Diese Erklärung wurde allerdings ca. einen Monat später auf Intervention einzelner Bundesstaaten wieder zurückgezogen (Choi 2002a, 2002b; Crosby 2003).

In etwa zur selben Zeit brachte eine Koalition von sieben NGOs (The Genetically Engineered Food Alert) eine Petition ein, in der u. a. ein Moratorium für die Verwendung von Nahrungspflanzen zur Herstellung von PMPs gefordert wurde. Eine Koalition aus Repräsentanten von Lebensmitteleindustrie und Restaurants forderten ein ähnlich gelagertes Verbot (Jones 2003).

Im März 2003 veröffentlichte APHIS schließlich einen Entwurf für Regelungen zu „Field testing of plants engineered to produce pharmaceutical and industrial compounds“ (FR 2003a). Dieses Dokument sieht weder ein Verbot von Nahrungspflanzen, noch eine Einschränkung auf Glashausanbau vor, aber eine deutliche Ausweitung von vorsorglichen Risikomanagementmaßnahmen in Bezug auf Abstandserfordernissen zu anderen Pflanzensorten, Größe von Brachzonen, Verwendung von landwirtschaftlichen Gerätschaften und deren Reinigung, Reinigungsprozesse für Saatgut, Schulungsprogramme für das Betreiberpersonal sowie Anzahl und Intervalle von Kontrollen durch APHIS-Inspektoren. Brachzonen werden beispielsweise von 25 Fuß auf 50 Fuß (entspricht ca. 15 m), die Sicherheitsabstände zwischen den Pharmapflanzen und anderen Pollen-bildenden Maissorten von einer halben Meile auf eine Meile (entspricht ca. 1,6 km) ausgedehnt. Im Fall von eingeschränkter Pollenbildung (z. B. durch Abbrechen oder Abdecken der Blütenstände) werden die Abstände von einer viertel auf eine halbe Meile (ca. 800 m) erweitert und zudem darf der umgebende Mais nicht später als 28 Tage vor oder nach dem transgenen Mais angesät werden. Landwirtschaftliche Gerätschaften dürfen ausschließlich für die Pharmapflanzen verwendet werden und Lagerstätten und -räumlichkeiten für Mais und die Gerätschaften müssen vor-Ort vorhanden sein. Nach dem Anbau von Pharmapflanzen muss das Feld zudem für ein ganzes Jahr brachliegen (siehe dazu im Detail Tabelle 16 im Anhang, S. 147ff).

wurde seitdem mit dem Thema StarLink assoziiert (National Association of State PIRGs and As You Sow Foundation 2003).

Dieser Vorschlag wurde von der Biotechnologieindustrie weitestgehend unterstützt, war für Umwelt- und Verbrauchergruppen allerdings nicht weit gehend genug (Kamenetsky 2003) und wurde auch im Hinblick auf die dadurch bedingten Potenzialverluste kritisch kommentiert (Miller 2003). Umwelt- und Verbrauchergruppen traten dafür ein, dass Pharmazeutika nur in nicht-Lebensmittelpflanzen und nur in gut abgegrenzten Räumen, wie z. B. Glashäusern oder in bestimmten geographischen Regionen angebaut werden dürfen. Die Union of Concerned Scientists (UCS) fordert eine Nulltoleranz für die Kontaminationen in der Futter- und Lebensmittelversorgung sowie ein Moratorium für Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen, bis ein Sicherheitsregime etabliert ist, das dieses Ziel Gewähr leistet (UCS 2003).

Miller (2003) hingegen argumentiert, dass der geforderte Verzicht auf Lebensmittelpflanzen bzw. das 100%ige Containment die Entwicklungskosten in die Höhe treibt und diese Technologie ausschließlich für Hochpreisprodukte zugänglich macht³⁸. Während nach Erwartungen von APHIS selbst die vorgeschriebene Ausdehnung der Pufferzonen und das Erfordernis, das Land nach dem Anbau von Pharmapflanzen für ein Jahr brachliegen zu lassen, den Anbau in Staaten des Korngürtels weniger wahrscheinlich machen und indirekt den Isolationsgrad von PMPs erhöhen (Jones 2003), wird genau dies als ein Verlust von Wertschöpfungsoptionen für diese Staaten von anderer Seite kritisiert (Miller 2003).

Im August 2003 veröffentlichte APHIS schließlich den oben genannten Entwurf mit sofortiger Wirksamkeit als „Interim Rule“ (FR 2003b). Diese Übergangslösung ist allerdings beschränkt bis Ende 2004.

3.3.4.3 Die Regulierung von Biopharming in Kanada

Die Regelung von GVP unterscheidet sich grundsätzlich von den US Regelungen darin, dass sich die kanadischen Regelungen hauptsächlich nach der Neuartigkeit der Pflanze in Bezug auf Eigenschaften und Verwendung orientieren, unabhängig ob diese durch Gentechnik, Mutationszüchtung oder andere konventionelle Züchtungsmethoden hervorgerufen werden. Die Basis der Regelung bilden die Konzepte zu Familiarity und Substanziellen Äquivalenz (Macdonald 2003). Pflanzen mit neuartigen Merkmalen, werden als nicht substanziell äquivalent einstuft (CFIA 2001a). Jenseits dieser unterschiedlichen Herangehensweise gibt es aber weit gehende Bemühungen, die Sicherheitsbewertungen in den US und Kanada zu harmonisieren, dies schließt explizit auch den Bereich der Pharmapflanzen mit ein (Interview Finstad)³⁹.

Import wird durch den Plant Protection Act and Regulations (Regulatory Directive 96-13), Laborforschung und Glashausversuche durch Guidelines des Medical Research Councils (Health Canada) geregelt. Feldversuche (Regulatory Directive 2000-07), Inverkehrbringen (Regulatory

³⁸ Miller (2003) bezeichnete die Ängste der Lebensmittelindustrie als „excessive and misplaced“ (S. 480) und argumentierte, dass Genfluss eine natürliche Erscheinung und dass Gene für pharmazeutische Proteine keinen Selektionsvorteile im Ökosystem hätten. Außerdem sei die Notwendigkeit der Trennung von Nutzpflanzenanbau und -verarbeitungswegen nicht neu, sondern bereits bei einem konventionellen Rapsorten gegeben: Sorten mit hohem Erucasäureanteilen werden zur Herstellung von Schmiermittel und anderem verwendet, sind aber für menschlichen Genuss nicht zuträglich. Sorten mit verringertem Erucasäuregehalt liefern Rapsöl für die Lebensmittelindustrie.

³⁹ Ein Unterschied zwischen den USA und Kanada in der Frage der Verwendung von Lebensmittel- oder Futtermittelpflanzen für die Produktion von Pharmazeutika wurde zumindest in dem Interview mit einer Vertreterin des CFIA nicht bestätigt.

Directive 94-08) und Sortenzulassung erfolgen unter dem Seeds Act von der Canada Food Inspection Agency (CFIA). Die Anwendung in Futtermittel erfolgt unter dem Feeds Act and Regulations (Regulatory Directive 95-03), in Lebensmitteln unter dem Food and Drugs Act (Novel Food Regulations) (CFIA 2002a; Macdonald 2003).

Pharmapflanzen sowie GVP zur Produktion von anderen industriell genutzten Stoffen fallen derzeit unter dieselben Regelungen wie andere GVP auch. Im Vorfeld der Anpassung von bestehenden Regelungen für Freisetzungsversuche hat CFIA im Jahr 2001 einen Stakeholderworkshop und ein öffentliches Hearing veranstaltet (CFIA 2001b, 2002b, 2002c, 2003a).

In einem nächsten Schritt wurden dann ein entsprechende Anpassung der Directive 2000-07 als „Interim Amendment“ vorgenommen (CFIA 2003b, 2003c). Darin wurden für Feldversuche mit Pharmapflanzen erhöhte Sicherheitserfordernisse festgelegt, wobei nicht grundsätzlich, wohl aber in den case-by-case Bewertungen zwischen Proteinen mit pharmazeutischen Wirkungen und solchen, die z. B. im Rahmen von industriellen Prozessen genutzt werden, differenziert wird (Interview Finstad):

Die Verwendung von wichtigen Nahrungs- oder Futtermittelpflanzen als Expressionssystem wird darin explizit nicht empfohlen (Directive 2000-07, Section 1.4). Falls Lebens- oder Futtermittelpflanzen verwendet werden, erfolgt eine zusätzliche Bewertung durch Health Canada.

Bei Verwendung von konventionellen Lebens- oder Futtermittelpflanzen werden die artspezifischen Mindestabstände verdoppelt, für Mais wären dies 200 m (Appendix 2). Der Abstand zu Saatgutproduktionen muss ein vierfaches, für Mais also 400 m, betragen. Die Isolationszone beträgt 50 m, innerhalb derer überhaupt keine Pflanzen zur Lebens- und Futtermittelproduktion angebaut werden dürfen (Appendix 4). Appendix 6 und 7 spezifizieren die Erfordernisse bezüglich Exposition-, Toxizitäts- und Allergenitätsbewertung für den Fall von Lebens- bzw. Futtermittelpflanzen als Expressionssysteme.

Der Nachbau von Lebens- oder Futtermittelpflanzen auf den Versuchsflächen in den Folgejahren wird nicht empfohlen (Section 3.7). Die Entsorgung und Zerstörung von anfallenden Pflanzematerial muss von der CFIA überwacht werden.

Bislang wurden bereits sechs Feldversuche nach diesen Bestimmungen zugelassen (CFIA 2003a).

Als nächste Schritte sind Regelungen für einen kommerziellen Anbau geplant. Dabei wird sehr wahrscheinlich eine eigenständige Regelung ausgearbeitet werden. Im Zentrum der Überlegungen werden jedenfalls die potenziellen Effekte auf Nicht-Ziel-Organismen und dabei insbesondere die mögliche Kontamination der Lebens- und Futtermittelversorgung stehen. Zuvor ist eine breit angelegte Auseinandersetzung mit den sozioökonomischen Aspekten von Pharmapflanzen geplant, bei dem u. a. auch Fragen des Verbrauchernutzen, der Exportmärkte und der Innovationsförderung aufgegriffen werden sollen. Diese Konsultation werden voraussichtlich auch für die Festlegung des anzustrebenden Sicherheitsniveaus berücksichtigt werden. Neben der CFIA sind hierbei auch das Department of Industry und das Agriculture and Agrifood Canada involviert. Innerhalb des CFIA ist derzeit eine Studie über die Trennung von Anbau- und Verarbeitungswegen im Gange. Laut CFIA ist zu erwarten, dass eine vollständige

Trennung nicht möglich ist und daher vermutlich Produkte, für die eine Nulltoleranz gilt, nicht in Lebensmittel- oder Futtermittelpflanzen angebaut werden dürfen (Interview Finstad).

3.4 Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen

3.4.1.1.1 Gentechnikspezifische Regelungen

Smyth et al. (2002) vertreten die Ansicht, dass im Fall von Biopharming biologische Containment-Mechanismen, institutionelle Kontrolle oder eine Kombination von beiden für das Risikomanagement unbedingt erforderlich sind und dass, ohne diese Maßnahmen eine Zulassung wenig wahrscheinlich ist. Speziell für die USA stellt sich mit diesen Pflanzen das Problem von nicht-intendiertem Genfluss und Durchwuchs auch als ein Haftungsrechtliches in Bezug auf möglichen Schadenersatz dar. Commandeur et al. (2003) fordern eine klare Trennung der Verarbeitungswege und rigorose Regelungen, die diese Trennung von Aussaat bis einschließlich der Verarbeitung festschreiben.

Die Diskussion und Situation in den USA lässt sich aus geographischen, politischen und rechtlichen Gründen jedoch nicht direkt auf die EU umlegen. Auf der einen Seite finden auch in der EU Freisetzungversuche mit Pharmapflanzen statt, auf der anderen Seite besteht in Fragen des Anbaus von GVP eine große Sensibilität, die in manchen Ländern durch den hohen Anteil an biologischen Landbau noch verstärkt wird. Aus diesen Gründen lässt sich antizipieren, ob man sich in der EU für eine restriktivere Politik – Anbau nur in nicht-Nahrungspflanzen und/oder im Glashaus – entscheidet, oder dem Kurs der USA folgt. Derzeit gibt es noch keine deutlicheren Hinweise, da in der EU das Thema Pharmapflanzen in den Diskussionen zu GVP bislang nur am Rande berührt wurde. 1998 betonte die britische Royal Society, die Notwendigkeit einer strikten Trennung von Lebensmittel- und Pharmapflanzen und stellt auf Grund der zu erwartenden Kontaminationsprobleme fest, dass in der Praxis wohl nur ein Anbau im Glashaus erfolgen wird. (Royal Society 1998). Ein Strategiepapier des britischen Department of Environment, Food, and Rural Affairs sieht den Bereich Umweltrisiken von Pharmapflanzen als ein Thema, das zwischen 2003 und 2006 aufgegriffen werden soll (CEER 2003).

Von einer Klärung der Möglichkeit des Freilandanbaus hängt es aber letztlich ab, welche Anpassungsmaßnahmen – zumindest im gentechnikspezifischen Regelungen vorzunehmen wären.

Sollte kommerzieller Anbau im Freiland zugelassen werden, wären jedenfalls die Erfordernisse für die Umweltverträglichkeitsprüfung nach Teil C der Richtlinie 2001/18/EG auf Aktualität zu überprüfen, ebenso wie die verpflichtenden Risikomanagement- und Monitoringmaßnahmen des Betreibers. Zu klären wäre in diesem Zusammenhang bereits jetzt, ob die Genehmigungspraxis in für Freisetzungen nach Teil B der Richtlinie 2001/18/EG die jüngsten Verschärfung der Freisetzungsaufgaben (zeitliche und örtliche Mindestabstände, Monitoring, Nachbau etc.) in den USA nachvollzogen hat bzw. allgemeiner gesagt, unter welchen Managementauflagen gegenwärtig Pharmapflanzen in der EU freigesetzt werden dürfen und inwiefern diese angemessen sind.

Im Falle von kommerziellen Anbau müsste vermutlich auch der Frage der Koexistenz mehr Aufmerksamkeit gewidmet werden, da diese dann eine neue Komplexitätsstufe erreicht: Organisch

vs. konventionell vs. GVP vs. Pharmapflanzen. Erschwerend kommt noch hinzu, dass die mühsam ausgehandelten Schwellenwerte bei Saatgut und in Lebens- und Futtermitteln ebenso wie allfällige Mindestabstände im Fall von Pharmapflanzen vermutlich nicht akzeptiert werden würden.

Wird Biopharming kommerzielle Wirklichkeit, ist es vermutlich auch erforderlich, das Zusammenspiel einer ganzen Reihe von sektoralen Regelungen mit der horizontalen Richtlinie 2001/18/EG zu überprüfen. Nunmehr würden GVP nach der Richtlinie 2001/18/EG zugelassen werden und müsste eine Risikoabschätzung im Rahmen der Umweltverträglichkeitsprüfung erfolgen. Die Produkte dieser GVP müssten dann wiederum in Rahmen von sektoralen Regelungen zugelassen werden, bei denen wiederum eine eigene Risikoabschätzung zu durchlaufen wäre, z. B. im Fall von Pharmazeutika, Chemikalien, aber auch im Fall von Lebens-, Futtermittelzusatzstoffen und vermutlich auch Kosmetika (siehe auch Anhang, Tabelle 14, S. 141ff). Dabei wäre auch zu überprüfen, für welche Produktgruppen aus GVP es keinerlei produktspezifische Zulassungsverfahren im harmonisierten Recht gibt (derzeit z. B. für Enzyme als Lebensmittelhilfsstoffe). In diesen Fall wäre die Richtlinie 2001/18/EG die einzige Stufe auf der ein Risikoabschätzung stattfindet (allfällige firmeninterne und freiwillige Sicherheitsprüfungen werden hierbei außer Acht gelassen), was wiederum Konsequenzen für die Form des Zusammenwirkens von horizontalen und sektoralen Regelungen haben könnte.

3.4.1.1.2 Sektorale Regelungen

Auf der Ebene von Produkten ergibt sich jetzt speziell für die Bereiche Pharmazeutika und Chemikalien die Notwendigkeit, verstärkt Anpassungen an die Spezifika von biotechnischen Produkten vorzunehmen. Die bisherigen Regelungen und Guidelines nehmen teilweise Rücksicht auf biotechnische Produkte, als solche, die in geschlossenen Systemen aus Mikroorganismen oder pflanzlichen oder tierischen Zelllinien – jedenfalls aber unter speziell kontrollierten Bedingungen – produziert werden. Bei der Herstellung von Pharmazeutika aus Pflanzen stellt sich die Frage, inwiefern die Anforderungen, z. B. in Bezug auf validierte Produktionsverfahren, auf die Produktion mit Pflanzen im Freiland übertragen werden können. Die US Guidelines der FDA und USDA versuchen eben genau dies (Guidelines for Industry 2002).

Ein Kernpunkt in Bezug auf Sicherheit und Registrierungspraxis wird im Fall von Pharmazeutik und ebenso im Fall von technischen Enzymen im Chemikalienrecht sein: Wann unterscheidet sich Produkt A von Produkt B und muss daher einer Risikobewertung/Registrierung unterzogen werden und wann können die beiden als identisch/äquivalent betrachtet werden. Diese Frage ist wie bereits an anderer Stelle ausführlich diskutiert (UBA/IFZ 2002) bereits bezogen auf den Wirkstoff selbst nicht so einfach zu beantworten. Sieht man aber das gesamte Proteinkonzentrat, mit einem produktionsspezifischen Begleitstoffprofil, wird diese noch komplizierter⁴⁰. Diese Frage wird nicht nur für die zuständigen Behörden von zentraler Wichtigkeit sein, sondern auch – infolge der ständig steigenden Compliance Kosten – für die Firmen selbst. Diese Frage stellt sich

⁴⁰ Auch abgesehen von den Problemen mit den EINECS Einträgen für Enzyme und auch im Rahmen des neuen REACH Systems bleibt die grundlegende Notwendigkeit bestehen, zu entscheiden, ob ein neues Enzymprodukt durch eine vorherige Zulassung eines anderen Enzymprodukts bereits als notifiziert gilt oder ob ein separates Zulassungsverfahren samt Risikoabschätzung durchlaufen werden muss.

insbesondere für den Fall der biotechnischen Generika, der so genannten „biosimilars“. Die Regelungen, die dazu diskutiert werden bzw. jüngst etabliert wurden, sind allerdings von geschlossenen und kontrollierten Produktionssystemen ausgegangen. Bei Pflanzen, die auf offenen Feld angebaut werden, ist jedenfalls mit häufigeren, gravierenderen und weniger kontrollierbaren Variationen in der Beschaffenheit des Ausgangsmaterials auszugehen. Letzteres ist scheinbar selbst in der erst kürzlich erfolgten Anpassung der Richtlinie 2001/83/EG, wodurch die weltweit erste Regelungsgrundlage für „biosimilars“ geschaffen wurde, noch nicht mitbedacht worden. Es liegt somit an der EMEA in der Ausarbeitung von Leitlinien, die die Details der Zulassungserfordernisse für „biosimilars“ festlegen, auch eine Produktion aus transgenen Pflanzen mit zu berücksichtigen. Da die jüngst, am 17. Dezember 2003 beschlossene Anpassung der Richtlinie 2001/83/EG aber scheinbar nicht ausschließt, dass derartige Produkte ohne klinische Tests zugelassen werden, stellt sich die Frage, ob diese Anpassung eine geeignete rechtliche Grundlage für PMPs bildet.

Letztlich könnte sich auch – analog zur bisherigen Diskussion in der Gentechnik die Fragen nach der Konsistenz von Regelungen und Sicherheitsanforderungen stellen. Häufig wird in der Literatur die Forderung erhoben, dass PMPs denselben Sicherheitsanforderung genügen sollten, wie vergleichbare Produkte. Daniell et al. (2001) beziehen dies auf pflanzliche Arzneimittel und kritisieren, dass diese Produkte derzeit von näheren Sicherheitsevaluation ausgenommen sind, da sie als Nahrungsergänzungsmittel gelten.

3.5 Zusammenfassung

Unter dem Begriff „Biopharming“ wird die Expression und Produktion von Proteinen und Intermediärmetaboliten in GVP verstanden. Solcherart produzierte Proteine könnten grundsätzlich in allen denkbaren Anwendungskontexten eingesetzt werden, die Anwendung als Arzneimittel und als Enzyme in industriellen Zusammenhängen stehen derzeit im Mittelpunkt des Interesses. Die bislang einzigen kommerziellen Produkte sind die als Forschungschemikalien genutzten Substanzen Avidin und -Glucuronidase, im Oktober 2003 wurde kürzlich von der EMEA auch eine Lipase als „Orphan Drug“ zur Behandlung von cystischer Fibrose zugelassen.

In der EU müssten derartige Pflanzen nach der Richtlinie 2001/18/EG zugelassen werden und für die entsprechenden Produkte müsste zusätzlich eine Zulassung nach dem harmonisierten Arzneimittelrecht bzw. Chemikalienrecht beantragt werden. Eine Risikoabschätzung ist grundsätzlich für beide Zulassungsverfahren obligatorisch, in der Praxis für Produkte im Rahmen des Chemikalienrechts allerdings nicht zu erwarten. Letzteres ist an die spezifischen Besonderheiten von biotechnisch hergestellten Makromolekülen noch nicht angepasst worden und vermutlich in der derzeitigen Form auch nicht einfach anpassbar, während es bei ersterem bereits Leitlinien für biotechnische hergestellte Produkte gibt. Diese beziehen sich jedoch weitestgehend auf Herstellung aus Mikroorganismen und Zellkulturen, die spezifischen Erfordernisse von transgenen Pflanzen werden bislang erst in einem Entwurf behandelt.

Die Risikodiskussion über Biopharming wurde bislang im Wesentlichen in den USA und in Kanada geführt, wo auch bereits erste Anpassungen in den entsprechenden gesetzlichen Regelungen vorgenommen worden sind. Trotz unterschiedlicher „Regelungsphilosophien“ versucht man in beiden Ländern eine vergleichbare Risikoabschätzung und Risikomanagement

zu etablieren. In der EU hat das Thema bislang noch keine politische Aktualität und wurde bislang noch kaum aufgegriffen.

Grundsätzlich gelten bezüglich Biopharming dieselben Risikoüberlegungen wie für die erste Generation von GVP, auf Grund der spezifischen Eigenschaften von Pharmapflanzen verlagern sich allerdings Schwerpunkte in der Risikodiskussion. Effekte des Zielproteins auf Nicht-Zielorganismen sind auf Grund der beabsichtigten biologischen Wirksamkeit von pharmazeutischen Substanzen und der Tatsache, dass manche in höheren Dosen auch toxische Wirkungen zukommt, mit höherer Wahrscheinlichkeit zu erwarten. Selbst das derzeit als Forschungskemikalie produzierte Avidin ist gleichzeitig ein potentes Insektentoxin. Dazu kommt, dass diese Pflanzen auf eine höchstmögliche Proteinexpression optimiert werden, was wiederum die Exposition von Nicht-Zielorganismen erhöht. Vor diesem Hintergrund ist die mögliche Kontamination der Lebens- und Futtermittelversorgung durch Gentransfer, landwirtschaftliche Praxis und Verarbeitung nach der Ernte das zentrale Thema. Diese Diskussion stützt sich u. a. auf Kontaminationsskandale durch GVP wie z. B. StarLink und auf Pharmapflanzen im Fall ProdiGene, mit erheblich nachteiligen wirtschaftlichen Folgen für die Hersteller, auf die Möglichkeit das die Reste von Pharmapflanzen – nach Abtrennung ihrer pharmazeutisch wirksamen Komponenten in Lebens- oder Futtermittelkontexten eingesetzt werden könnten und auf die Tatsache, dass zumindest in den USA der Einsatz von Lebensmittelpflanzen wie Mais stark favorisiert wird.

Dementsprechend konzentrieren sich die diskutierten Risikomanagementstrategien auf die Gewährleistung von Confinement bzw. Containment: Die zumeist im Versuchsmaßstab bereits erprobten Maßnahmen reichen von molekulargenetischen Mechanismen, die die Vermehrungsfähigkeit und Ausbreitung via Pollen verhindern sollen, über Versuche mit Wasserpflanzen und Moosen in geschlossenen Systemen und Glashausproduktion bis hin zu höheren Abständen zu Lebensmittel- oder Futtermittelpflanzen bei gleichzeitigem Monitoring, geographische Isolation und dem Verzicht auf Lebens- oder Futtermittelpflanzen überhaupt.

Auf der Ebene von Produkten werden an GVP als Produktionssysteme analoge Ansprüche bezüglich Sicherheit, Qualität und Wirksamkeit des Produkts gestellt wie bei chemisch synthetischer Produktion. Dies ist bei einer Produktion auf freiem Feld mit nur sehr bedingt kontrollierbaren Umwelteinflüssen besonders schwierig. Während bei PMPs im Unterschied zur Produktion aus Zellkulturen keine Kontaminationen durch humanpathogene Viren und Prione zu erwarten sind, treten nun endogene Toxine, Biozide und mikrobielle Kontaminanten als neue Kategorien von Verunreinigungen auf. Eine Validierung von Reduktionsmaßnahmen in der Downstreamreinigung von PMPs kämpft mit dem Problem der starken Schwankungen von Proteinexpression und Verunreinigungen.

Auf der Ebene der Wirksubstanz ist die Frage der korrekten molekularen Prozessierung bei Arzneimittel wesentlich relevanter als in allen anderen Anwendungskontexten, da anders gefaltete Proteine oder Translationerrors auch unerwünschte Wirkungen haben können. Das Hauptaugenmerk dieser Diskussion scheint aber auf der in Pflanzen und Säugern unterschiedlichen Glykosilierungen zu liegen. Während noch nicht wirklich klar ist, ob diese Unterschiede immunologische oder andere Relevanzen haben – und sich dies sehr wahrscheinlich von Protein zu Protein unterschiedlich darstellen wird – wird bereits versucht, das Glykosilierungsmuster der PMPs dem der Säugerproteine anzupassen.

Als Konsequenz aus der Komplexität der Proteinmoleküle und der Charakteristik der Beiprodukte und Kontaminanten ergibt sich, dass die aus der Chemie stammenden Konzepte von Identität nicht direkt auf ein bestimmtes PMP oder PMI umgelegt werden können, das z. B. aus unterschiedlichen transgenen Pflanzen erzeugt wird. Dies wirft wiederum Fragen bezüglich der Regelung von „biotechnischen Generika“ und bezüglich der Monitoringanforderungen bei Prozessoptimierungen auf.

In der EU werden allfällige regulatorische Erfordernisse stark davon abhängen, ob und unter welchen Bedingungen Biopharming in Lebens- oder Futtermittelpflanzen möglich sein würde. Würde dies ermöglicht werden, müssten vermutlich relativ detailliert die Bedingungen hierfür – bezüglich Risikoabschätzung und -management – formuliert werden. Darüber hinaus wäre eine weitere Komplexitätsstufe von Koexistenzproblemen zu erwarten, die nun nicht nur mehr die Nischentechnologie ökologischer Landbau, sondern die Lebens- und Futtermittelherstellung insgesamt betreffen würde. Auf Grund der dabei erwartbaren Probleme, muss hierbei vermutlich eine EU-weit einheitliche Vorgangsweise gewählt werden.

Auf der Ebene des harmonisierten Arzneimittelrechts und des Chemikalienrechts sind Anpassungen an Produkte aus GVP bzw. biotechnische Produkte generell erforderlich. Schwierigstes praktisches Problem mit sicherheitsrelevanten Implikationen, ist die Frage, wann ein Produkt einem bereits am Markt befindlichen so ähnlich ist, dass es ohne oder nach einer reduzierten Risikoabschätzung vermarktet werden darf.

4 Functional Food

4.1 Stand der Technik

Als Functional Food wird eine neue Form von Lebensmitteln bezeichnet, die im Vergleich zu herkömmlichen Lebensmitteln über den eigentlichen Grundnährwert hinaus einen zusätzlichen Nutzen für die Gesundheit aufweisen soll. Dieser Nutzen kann entweder ein ernährungsphysiologischer (z. B. Anreicherung mit Mineralstoffen) oder ein medizinisch-gesundheitlicher sein. Der Konsum von Functional Food soll ernährungsphysiologischen Mängeln, die durch unausgewogene Ernährung entstehen, entgegenwirken.

Funktionelle Lebensmittel können auf die Zielfunktionen Wachstum, Entwicklung und Differenzierung, Stoffwechsel von Makronährstoffen, Abwehr reaktiver Oxidantien, Herz-Kreislauf-System, Physiologie des Magen-Darm-Trakts sowie Verhalten und Stimmung, geistige und körperliche Leistungsfähigkeit abzielen (Diplock et al. 1999). Einzelne Inhaltsstoffe können durchaus auf mehrere Zielfunktionen wirken, und meist haben auch Inhaltsstoffe aus verschiedenen Gruppen Wirkungen auf eine bestimmte Zielfunktion (Hüsing et al. 1999). Nach einem Consensus-Dokument, das im Rahmen eines gemeinschaftlichen Aktionsplanes zu „Scientific Concepts of Functional Foods in Europe“ (FUFOSE) erarbeitet worden war, muss Functional Food zwei Ansprüchen gerecht werden: *„A food can be regarded as ‘functional’, if it is satisfactorily demonstrated to affect beneficially one more target functions in the body, beyond adequate nutritional effects, in a way that is relevant to either improved state of health and well-being and/or reduction of risk of disease“* (Diplock et al. 1999, S. 6). Diese Definition wurde in weiterer Folge als Basis für Diskussionen auf internationaler Ebene um die Definition von Functional Food und den Nachweis deren Funktionalität (Codex Alimentarius Commission 2000a, 2000b, 2001) herangezogen (Hurt 2002).

In der Literatur besteht oftmals keine klare Abgrenzung von Functional Food und Nutraceuticals. Das vorliegende Gutachten orientiert sich bei der Abgrenzung zu anderen Lebensmitteln und zu Pharmaceuticals weitestgehend an der FUFOSE Definition.

Auch im Hinblick auf andere konventionell erzeugte Nahrungsmittelkategorien, wie angereicherte und diätetische Nahrungsmittel (PARNUTS⁴¹), lässt sich Functional Food nicht als eigenständige Kategorie darstellen (siehe Abbildung 2). Ein Functional Food stellt beispielsweise auch ein PARNUTS dar, wenn es sich in seiner Formulierung klar von einem herkömmlichen Nahrungsmittel unterscheidet und ein besonderer Gesundheitsvorteil für eine bestimmte Bevölkerungsgruppe aus der Konsumation hervorgeht (siehe Abbildung 2: Schnittmenge 5). Angereicherten Lebensmitteln werden entweder aus kommerziellen oder aber auch aus ernährungsphysiologischen Gründen funktionelle Substanzen zugefügt, wodurch sich ebenfalls eine Überlappung mit der Kategorie Functional Food ergibt. Werden also essenzielle Nährstoffe über das normale Maß hinaus zugesetzt und ergibt sich daraus ein Gesundheitsvorteil, dann

⁴¹ Laut Europäischer Kommission werden derartige Produkte als „Lebensmittel, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind“ (PARNUTS: „foods for particular nutritional uses“) bezeichnet.

handelt es sich dabei um ein angereichertes und funktionelles Nahrungsmittel (siehe Abbildung 2: Schnittmenge 10). Sind sie zudem für einen bestimmten Personenkreis gedacht gehören sie auch zur Gruppe der PARNUTS (siehe Abbildung 2: Schnittmenge 8).

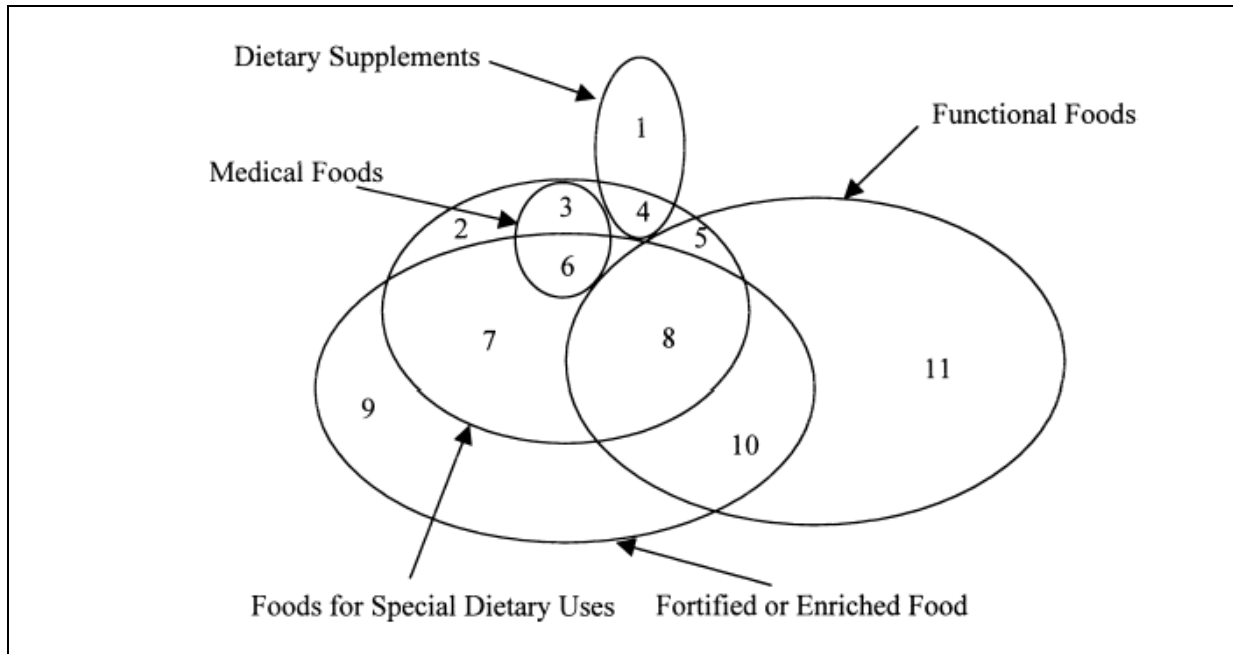


Abbildung 2: Überblick über die sich mit Functional Food überschneidenden Kategorien von Nahrungsmitteln (Quelle: Kwak & Jukes 2001).

Es werden verschiedene Ansätze verfolgt und ein breites Spektrum verschiedenster Lebensmitteltechnologien eingesetzt, um Lebensmittel „funktionell“ zu machen. Die technologische Herausforderungen liegen vor allem in der Gewinnung neuer funktioneller Lebensmittelbestandteile, der Optimierung der Menge, Zusammensetzung und Wirksamkeit von funktionellen Lebensmittelbestandteilen und der Kontrolle und Überwachung von Menge und Wirksamkeit während der Herstellung, Verarbeitung und Lagerung (Hüsing et al. 1999). Da konventionelle Züchtungsmethoden nur begrenzte Möglichkeiten hierfür bieten, bedient man sich auch gentechnologischer Methoden, um ganze bzw. Teile von Lebensmittelpflanzen funktionell zu machen (Mollet & Rowland 2002). Eine Vielzahl derartiger GVP sind bereits in Entwicklung, manche bereits außerhalb der EU am Markt, und es wird erwartet, dass die Anwendung gentechnischer Methoden bei funktionellen Lebensmitteln in Zukunft eine zunehmende Rolle spielen wird. Vor allem Antioxidantien, sekundäre Pflanzenstoffe, strukturierte Lipide, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Fettersatz- und -austauschstoffe, bioaktive Peptide, Mineralstoffe und Spurenelemente sind als relevante Bestandteile funktioneller Lebensmittelpflanzen von Interesse. Alle diese Biomoleküle werden von Pflanzen als Primär- und Sekundärmetaboliten produziert. Eine Erhöhung von Vitamin A (bzw. β -Carotin) in Reis („Golden Rice“), Raps- und Senfö, eine Steigerung des Vitamin E-Gehaltes in Mais, eine Anhebung des Lycopin-Gehaltes in Tomaten oder Ölpflanzen mit verändertem Fettsäuregehalt sind nur einige Beispiele für neue Züchtungsziele (z. B. Cherrak 2003, de Lumen 1992, Drexler et al. 2003, Galili 2002, Herbers 2003, King 2002, Kleter et al. 2000, Mandal & Mandal 2000, Muir et al. 2001, Possingham 1998, Ritsema et al. 2003, Sommerville 1993, Veerporte & Memelik

2001, Verhoeyen et al. 2002, Ye et al. 1999). Nicht nur die Steigerung des Anteils von erwünschten Inhaltsstoffen, sondern auch eine Reduktion unerwünschter, toxischer oder allergener Pflanzeninhaltsstoffe wird in diesem Zusammenhang angestrebt. So wird zum Beispiel an einer Reduktion von Allergenen bei Soja, an einer Senkung des Gehaltes an Zöliakieverursachenden Proteinen beim Weizen, an einer Phytatreduktion sowie einer Verringerung des Mycotoxingehalts bei Mais, an Kartoffeln mit reduziertem Alkaloidgehalt und an einer Reduktion des Koffeingehalts bei Kaffeepflanzen gearbeitet (Young et al. 1996, Dunwell 1999, Kleter et al. 2000, Galili 2002, Bouis et al. 2003). Ebenso in Entwicklung befinden sich Pflanzen mit geschmacklichen Verbesserungen, wie z. B. geschmacksverstärkte oder geschmacklich veränderte Erdbeeren (Kleter et al. 2000, Galili et al. 2002).

Neben einer Verbesserung des ernährungsphysiologischen Wertes von Lebensmittelpflanzen steht auch jene von Futtermittelpflanzen im Zentrum neuer Entwicklungen. Da die Risikodiskussionsfelder ähnlich wie auch bei Functional Food gelagert sind, wird im vorliegenden Kapitel auch Functional Feed thematisiert. Ein häufiges Ziel bei Futtermittelpflanzen ist die Erhöhung essenzieller Aminosäuren, insbesondere Methionin und Lysin, in Samen, Knollen und Grünfütterpflanzen (Nikiforova et al. 2002, Schmandke & Bergholz-Rehbrücke 2001, Williams 2003). Ein hoher Bedarf dieser Aminosäuren ist vor allem in der in Industrieländern betriebenen intensiven Tierproduktion gegeben. Es wird auch an der Züchtung von Futtermittelpflanzen gearbeitet, die einen verminderten Ligningehalt aufweisen und dadurch leichter verdaubar sind (Chesson & Flint 1999). Der Abbau von Phytinsäuren stellt vor allem für monogastrische Tiere (z. B. Schweine, Geflügel) ein Problem dar. In vielen Futtermittelpflanzen (z. B. Leguminosen, Getreide) wird Phosphor in Form von Phytinsäure gespeichert. Wird diese nicht abgebaut, resultiert daraus eine schlechtere Bioverfügbarkeit. Um einem gesundheitlichen Nachteil entgegen zu wirken, wird daher Futtermitteln häufig Phytase, ein Enzym, das den Phytinsäureabbau katalysiert, zugesetzt. Phytase wird seit einigen Jahren großtechnisch aus genetisch veränderten Mikroorganismen produziert; nun werden auch Futtermittelpflanzen mit dem Phytasegen ausgestattet. Solche Bemühungen erfolgen zum Beispiel bei der Luzerne (Ullah et al. 2001).

4.2 Regelungskontexte auf Produktebene

Functional Food steht weniger für eine klar umschriebene Produktgruppe als vielmehr für ein Lebensmittelkonzept. Es gibt im harmonisierten Recht der EU keine rechtlich verbindliche Definition und Abgrenzung funktioneller Lebensmittel gegenüber konventionellen Lebensmitteln, Nahrungsergänzungs-, Naturheil- und Arzneimitteln. Entsprechend gelten für Functional Food dieselben gesetzlichen Anforderungen, die entweder auch an traditionelle Lebensmittel gestellt werden, und/oder die für jene generell gelten, die mittels gentechnischer Methoden hergestellt wurden. Im Lebensmittelbereich für konventionelle Produkte sind das die Richtlinie 2002/46/EG, die den Zusatz von Nahrungsergänzungsmitteln, also Vitamine, Mineralstoffe, Aminosäuren, essenzielle Fettsäuren, Ballaststoffe, verschiedene Pflanzen- und Kräuterextrakte und deren zulässige Höchstmengen regelt, die Richtlinie 95/2/EG für

Lebensmittelzusatzstoffe, die Richtlinie 89/389/EWG für Lebensmittel, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind⁴², und 91/97/EWG für Aromen.

Funktionelle Nahrungsmittel im Schnittpunkt von diätetischen Nahrungsmitteln (siehe auch Abbildung 2), die besonderen Ernährungserfordernissen von Personen, deren Verdauungssystem oder Stoffwechsel gestört ist, oder Personen, die sich in besonderen physiologischen Umständen befinden, oder gesunde Säuglinge oder Kleinkinder, entsprechen, müssen vor dem Verkehrbringen gemäß der Richtlinie 89/398/EWG⁴³ angemeldet werden. Diese Richtlinie bezieht sich im Einzelnen auf folgende Lebensmittel (EU 1989, Artikel 1 (2)):

„a) Lebensmittel, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind, sind Lebensmittel, die sich auf Grund ihrer besonderen Zusammensetzung oder des besonderen Verfahrens ihrer Herstellung deutlich von den Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs unterscheiden, die sich für den angegebenen Ernährungszweck eignen und mit dem Hinweis darauf in den Verkehr gebracht werden, dass sie für diesen Zweck geeignet sind .

b) Eine besondere Ernährung muss den besonderen Ernährungserfordernissen folgender Verbrauchergruppen entsprechen :

i) bestimmter Gruppen von Personen, deren Verdauungs- bzw. Resorptionsprozess oder Stoffwechsel gestört ist, oder

ii) bestimmter Gruppen von Personen, die sich in besonderen physiologischen Umständen befinden und deshalb einen besonderen Nutzen aus der kontrollierten Aufnahme bestimmter in der Nahrung enthaltener Stoffe ziehen können, oder

iii) gesunder Säuglinge oder Kleinkinder.“

Mit gentechnischen Methoden hergestellte funktionelle Nahrungsmittel, die diesen Kriterien entsprechen, fallen hinsichtlich eines Nachweises des diätetischen Zwecks⁴⁴ unter die erwähnte Richtlinie. Zusätzlich erfolgt eine Sicherheitsbewertung unter der gentechnikspezifischen Verordnungen 258/97 (ab April 2004 Verordnung 1829/2003).

Die Regulation erfolgt folglich sowohl im Produkt- und Anwendungs-spezifischen als auch im Herstellungs-spezifischen Kontext. Bei der Anwendung von gentechnischen Methoden wird die Herstellungs-spezifische Regulation hinsichtlich der Sicherheitsbewertung als prioritär gesehen, was bedeutet, dass GM-Lebensmittel mit veränderten ernährungsphysiologischen Eigenschaften für ihre Zulassung in erster Linie den in den gentechnikspezifischen Verordnungen 258/97 (ab April 2004 Verordnung 1829/2003) festgelegten Sicherheitsbestimmungen unterliegen.

Zusatzstoffe für Lebensmittel, die GVO enthalten, daraus bestehen oder daraus hergestellt werden, fallen hinsichtlich ihrer Sicherheitsprüfung unter die gentechnikspezifische Verordnung

⁴² Geändert durch die Richtlinie 1999/41/EG.

⁴³ Richtlinie des Rates vom 3. Mai 1989 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über Lebensmittel, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind: geändert durch die Richtlinie 96/84/EG und die Richtlinie 1999/41/EG.

⁴⁴ Dieser erfolgt meist in Form von Angaben zur inhaltsstofflichen Zusammensetzung des Produktes.

1829/2003⁴⁵, werden jedoch letztendlich nach der Richtlinie 89/107/EWG⁴⁶, zugelassen. Das selbe gilt für Aromastoffe, die nach der Richtlinie 88/388/EWG⁴⁷, zugelassen werden.

Die Risikoabschätzung im Hinblick auf eine Freisetzung von GVP mit verändertem Nährwert erfolgt im Kontext der Richtlinie 2001/18/EG. Für Futtermittel, die mittels gentechnischer Methoden hergestellt wurden, gelten ebenfalls die Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG und die Verordnung 1829/2003 sowie für die Zulassung von sowohl konventionell, als auch gentechnisch hergestellten Futtermittelzusatzstoffen zusätzlich die Verordnung 1831/2003. Nach dieser werden die Zulassung des Inverkehrbringens, Verwendung, Überwachung und Kennzeichnung sowie Klassifizierung von Futtermittelzusatzstoffen geregelt. Ein GV-Futtermittelzusatzstoff wird also sektoral über die Verordnung 1831/2003 und horizontal über die Verordnung 1829/2003 zugelassen. Zudem muss für Futtermittelzusatzstoffe, die aus GVO bestehen, diese enthalten oder daraus hergestellt wurden, eine Rückverfolgbarkeit gemäß der Definition der Kennzeichnungsverordnung 1830/2003 Gewähr leisten sein (Verordnung 1831/2003, L 268/6, Artikel 2).

4.3 Mögliche Risiken

Die Diskussion über GV-Functional Food kann als Schnittmenge der Risikodiskurse über GV-Lebensmittel und Functional Food gesehen werden.

Die Risikodiskussion ist vor allem durch erhebliche Wissenslücken bezüglich der zum Teil komplexen Stoffwechselwege und der Interaktionen zwischen Metaboliten in höheren Pflanzen geprägt. Es wird häufig darauf hingewiesen, dass nur selten alle Funktionen der Stoffwechselprodukte, die verändert werden, bekannt sind (z. B. Hüsing et al. 1999, Woodson in Wolfenbarger 2002), was eine Reihe von Unsicherheitsfaktoren in der Risikodiskussion begründet. Besonders in Bezug auf Mechanismen des sekundären Pflanzenmetabolismus ist noch wenig über Genfunktionen, beteiligte Enzyme und Verzweigungsstellen (branch points) der komplexen Stoffwechselwege bekannt (Grusak 2002). Mögliche Risiken und das Zusammenspiel der verschiedenen Risikofaktoren für GM-Functional Food sind in Abbildung 3 veranschaulicht und werden im Folgenden ausführlicher diskutiert.

⁴⁵ Von der Novel Food Verordnung 258/97 sind Zusatzstoffe und Aromen ausgenommen.

⁴⁶ Geändert durch die Richtlinie 94/34/EG.

⁴⁷ Geändert durch die Richtlinie 91/71/EWG.

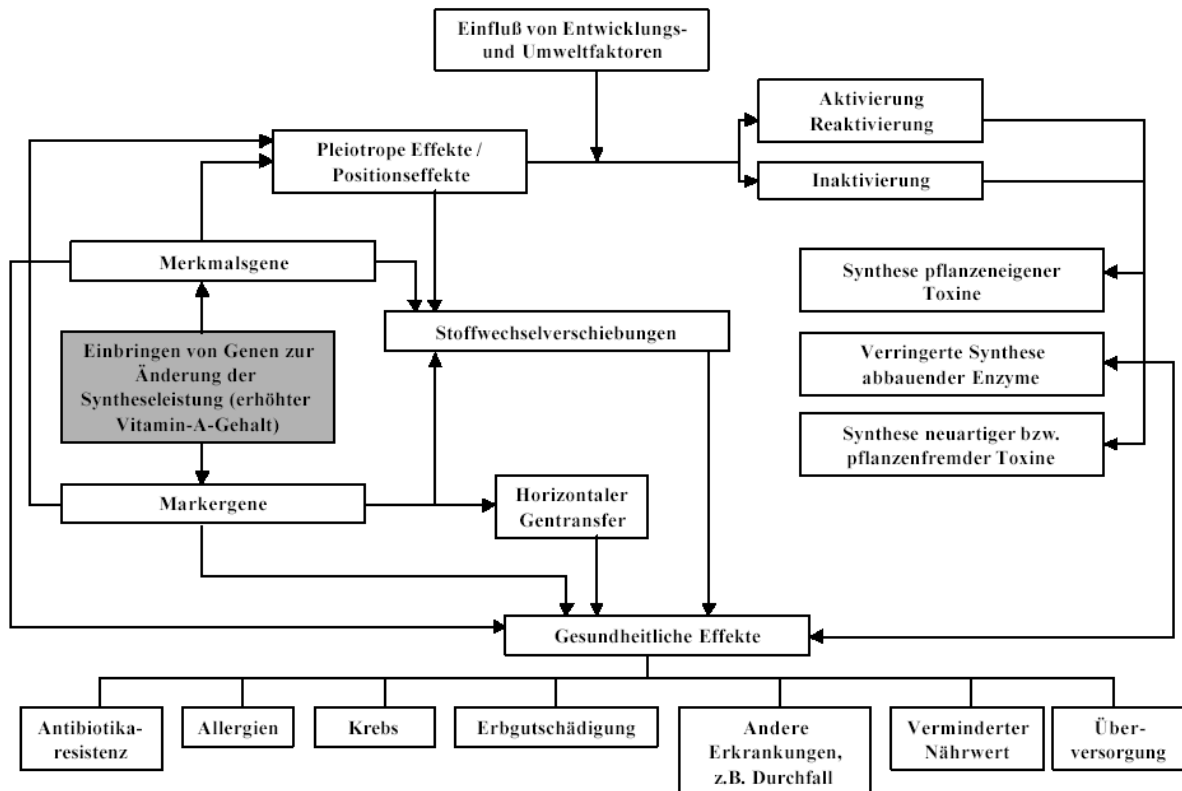


Abbildung 3: Risikomodell für GM-Functional Food (Quelle: Wiedemann et al. 2001).

4.3.1 Umweltrisiken

Neben den bereits bei GVP der ersten Generation thematisierten Risiken der Auskreuzung und des horizontalen Gentransfers auf Bodenmikroorganismen (z. B. Altieri 1998), stehen bei GVP der nächsten Generationen besonders mögliche Auswirkungen auf Nicht-Zielorganismen im Vordergrund. Insbesondere mögliche Effekte auf das ökologische Gleichgewicht entlang der Nahrungskette werden als kritisch gesehen. So wird beispielsweise vermutet, dass eine veränderte Qualität des Öls in Pflanzensamen Auswirkungen auf Mikroorganismen haben kann, was in weiterer Folge Insekten und Vogelpopulationen beeinträchtigen könnte (Kinderlerer 2001). Stirn berichtet über Untersuchungen, wonach der zwar konventionell gezüchtete, jedoch in seiner Nährstoffzusammensetzung veränderte „Doppel-Null-Raps“⁴⁸ (00-Raps) im ersten Anbaujahr zum Tod von Hasen und Rehen, die an ihm gefressen hatten, geführt hatte (Stirn 2001). Die Ursache dafür wurde nie geklärt: Vermutlich hatten die Tiere vermehrt diesen Raps gefressen und die Restmengen an Glucosinolaten wurden im Magen zu toxischen Thiocyaniden abgebaut. Da sich aber derzeit fast ausschließlich 00-Raps-Sorten im Anbau befinden und dieses Problem nicht wieder aufgetreten ist, scheinen sich die Tiere daran gewöhnt zu haben (Heinz zit. nach Stirn 2001). Weiters werden mögliche Auswirkungen der veränderten Nährstoffzusammensetzung auf die Entwicklung von Schädlingspopulationen angesprochen, weil die in höheren Mengen produzierten Inhaltsstoffe ev. auch auf Schädlinge eine (positive) ernährungsphysiologische Wirkung haben könnten (Oldendorf & Schütte 2001).

⁴⁸ Dieser Raps ist frei von Erucaensäure und arm an Glucosinolaten.

4.3.2 Gesundheitsrisiken

Von einigen Inhaltsstoffen funktioneller Lebensmittel sind auch unerwünschte Nebenwirkungen bekannt. So weist Lupien (2002) darauf hin, dass die Krebs-vorbeugende Wirkung von Vitamin A nicht eindeutig nachgewiesen sei. Eine Studie an finnischen Rauchern habe beispielsweise gezeigt, dass die gesteigerte Aufnahme von Vitamin A zu einem erhöhten Auftreten von Lungenkrebs führt (Albanes et al. 1996). Ein weiteres Beispiel ist der Fett-Ersatzstoff Olestra, der die Aufnahme fettlöslicher Vitamine und Carotinoide beeinträchtigt (Hüsing et al. 1999). Laut Medical Research Council (MRC 2000) besteht die Möglichkeit, dass der Einsatz von gentechnischen Methoden zur vermeintlichen Verbesserung des ernährungsphysiologischen Wertes einer Lebensmittelpflanze auch zu unvorhersagbaren gesundheitsschädlichen Veränderungen des Lebensmittels führen kann. Selbst geringfügige ernährungsphysiologische Modifikationen können auf Grund von kumulativen Effekten potenzielle negative Auswirkungen – vor allem für Bevölkerungsgruppen und Menschen, die große Mengen eines funktionellen Lebensmittels zu sich nehmen – mit sich bringen (MRC 2000). In diesem Sinne wird davor gewarnt für die Funktionalität eines Lebensmittelbestandteiles nur einen positiven Nachweis durchzuführen.

Das Problem einer Überdosierung erscheint gerade bei Grundlebensmitteln als nicht trivial. Chadwick & Liakopoulos (2001) werfen die Frage nach den Auswirkungen einer Überdosierung der angereicherten Substanz auf. Hier müsste wohl zwischen Zielgruppen mit Mangelercheinungen, und den „normalen“ VerbraucherInnen unterschieden werden. Gibt es überhaupt wissenschaftliche Grundlagen, anhand derer sich die Grenzen der maximal zulässigen Aufnahmemengen belegen lassen? Kruger & Mann (2002) gehen davon aus, dass vor allem bei hoher Konsumation eines Lebensmittels die Gefahr besteht, den toxischen bzw. gesundheitsschädlichen Level der funktionellen Substanz zu erreichen. Das gilt vor allem für jene Stoffe, deren Sicherheitsspielraum (margin of safety) sehr eng gesteckt ist⁴⁹.

Funktionelle Lebensmittelbestandteile sind biologisch aktiv und können demzufolge in Abhängigkeit von der aufgenommenen Menge unterschiedliche physiologische Wirkungen zeigen. Das Spektrum reicht dabei von suboptimalen physiologischen über therapeutische bis hin zu toxischen Effekten. Das Problem der Überdosierung wird auch im Zusammenhang mit „Golden Rice“ angesprochen (Ho, o.J.). Reis stellt vor allem in Entwicklungsländern ein Hauptlebensmittel dar, das in großen Mengen verzehrt wird, jedoch ist keine Kontrolle Gewähr leistet, die vor einer möglichen Vitamin A-Vergiftung⁵⁰ schützen könnte. Im konkreten Fall „Golden Rice“ ist allerdings auf Grund des geringen Gesamtgehaltes an Vitamin A eine derartige Wirkung fraglich. Ein weiteres Beispiel sind Tomaten mit erhöhten Flavonoid-Gehalt. Diese Tomaten produzieren vermehrt Quercetin und Kaempferol, welchen eine anti-oxidante Eigenschaft zugeschrieben wird. Für beide Bestandteile wurden zudem auch mutagene Wirkungen nachgewiesen; Quercetin wurde sogar als karzinogen eingestuft (Kleter et al. 2001).

⁴⁹ Nähere und beispielhafte Überlegungen hierfür konnten in der gesichteten Literatur allerdings nicht gefunden werden.

⁵⁰ Eine durch akute oder chronische Überdosierung von Vitamin A hervorgerufene Überschreitung der Speicherkapazität der Leber resultiert in einer Vergiftung. Diese hat gravierende Folgen wie Kopfschmerzen, Hautveränderungen, Knochenveränderungen und Blutungen. Wird in der Schwangerschaft zu viel Vitamin A zugeführt können Missbildungen beim Kind auftreten.

Im Gegensatz zu z. B. pharmazeutischen Produkten obliegt die Konsumation funktioneller Lebensmittel auch keiner Kontrolle, was hinsichtlich der Regelung von höchstzulässigen Inkorporationsmengen ein Problem darstellen könnte (Kruger & Mann 2002). Allerdings erscheint die Durchführung eines Post-market-monitorings zur tatsächlichen Exposition in diesem Zusammenhang als schwer praktikierbar.

Veränderungen in der ernährungsphysiologischen Zusammensetzung der Nahrung spielen höchstwahrscheinlich auch eine bedeutende Rolle für den Verlauf von nicht-übertragbaren Erkrankungen (noncommunicable diseases), wie Krebs, kardiovaskuläre Erkrankungen und Diabetes. Somit wird es für möglich gehalten, dass Veränderungen in der Zusammensetzung der Nahrung als Resultat von genetisch veränderten Lebensmitteln Einfluss auf das Risiko für derartige Erkrankungen nehmen (MRC 2000).

Wie auch bei den GVP der ersten Generation, stehen bei GV-Functional Food Sekundäreffekte der genetischen Veränderung im Zentrum der Bedenken. Dazu gehören z. B. Stoffwechselverschiebungen, Positionseffekte⁵¹ und pleiotrope Effekte⁵². Je umfassender die Eingriffe in das Genom und damit auch in das Stoffwechselgeschehen einer Pflanze erfolgen, und je mehr Genorte betroffen sind, desto weitreichender erfolgen Veränderungen in der Zusammensetzung der GVP (Kleter et al. 2000) und desto stärker könnten unerwartete Effekte zum Tragen kommen (Ho, o. J.). In diesem Sinne wird befürchtet, dass das Risiko des Auftretens von Sekundäreffekten bei GVP der zweiten Generation erhöht ist (z. B. Ho o. J., Dueck et al. 1998, Kleter et al. 2000, CBAC 2002, Daniell 2002, OECD 2002a). Diese Befürchtung wird dadurch begründet, dass bei GVP der ersten Generation vor allem „single-gene“ Insertionen vorgenommen werden (sieht man einmal vom Markergen ab), während bei GVP der zweiten Generation tendenziell umfangreichere Eingriffe in das Genom erfolgen. Dabei werden an mehreren Stellen im Genom Veränderungen vorgenommen oder größere DNA-Konstrukte (multiple genes) eingeführt und dadurch wird entweder ein völlig neuer Stoffwechselweg etabliert oder ein bereits bestehender gravierend verändert. Das erschwert die Vorhersage und Einschätzung von Nebeneffekten deutlich (CBAC 2002), zumal „multi-gene“ Insertionen methodisch auch noch nicht ausgereift sind (Daniell 2002, Grusak 2002). Methodische Mängel können sich z. B. in der Stabilität des transgenen Konstruktes niederschlagen. Insbesondere die Folgegenerationen der GVP sind dann von zunehmender genetischer Instabilität gekennzeichnet, was wiederum eine Zunahme der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Nebeneffekten bewirken könnte (Ho, o. J.). Zur Gefahr des Auftretens von Sekundäreffekten auf Integrationsebene, muss bei Eingriffen in Stoffwechselwege auch die

⁵¹ Dieser Begriff beschreibt den Einfluss der Position eines Gens auf seine Aktivität. Es handelt sich um Effekte, die darauf beruhen, dass ein Gen je nach seiner Lage im Genom eines bestimmten Organismus verschiedene Aktivität und Wirkung auf andere Gene haben kann.

⁵² Pleiotropie/pleiotrope Effekte: Nur selten ist ein Gen für die Ausprägung nur eines Genproduktes verantwortlich. Bei den meisten phänotypischen Merkmalen sind mehrere, oft in komplexen Beziehungen zusammenwirkende Gene beteiligt. Es gibt aber auch den umgekehrten Fall: Ein Gen beeinflusst mehrere Merkmale, die in keiner Beziehung zueinander stehen. Diese Erscheinungen werden als Pleiotropie bezeichnet. Bei einer Veränderung im Genom einer Pflanze etwa ist es denkbar, dass nicht nur das gewünschte Merkmal ausgeprägt wird, sondern darüber hinaus andere Eigenschaften beeinflusst oder verändert werden. Diese Zusammenhänge werden als pleiotrope Effekte bezeichnet.

Expressionsebene stärker berücksichtigt werden (Interview Fladung). Es ist davon auszugehen, dass eine genetische Veränderung mit dem Ziel eines Eingriffes in metabolische Funktionen vor allem auf der Expressionsebene weitreichendere Konsequenzen mit sich bringt (siehe dazu auch Abschnitt Umweltrisiken ausgehend von mehrjährigen GVP, S. 84).

Als Beispiele für mit Eingriffen in den Pflanzenstoffwechsel einhergehende Effekte sei hier auf die Prolin-Anreicherung und die Lignin-Reduktion verwiesen. Bei transgenen Gewebekulturen von *Oregano* mit Prolin-Anreicherung⁵³ kann ein Zusammenhang mit der vermehrten Bildung von phenolischen Verbindungen, die als fototoxisch eingestuft werden, hergestellt werden (Kleter et al. 2000). Im Rahmen der Prolin-Synthese wird Erythrose-5-Phosphat gebildet, das eine Vorstufe der Shikimisäure (3,4,5-Trihydroxycyclohexen-1-carbonsäure) darstellt. Diese beeinflusst wiederum die Synthese von Lignin, Flavonoiden und Phytoalexine⁵⁴. Bei Futterpflanzen, deren Lignin-Gehalt reduziert wurde, wäre es beispielsweise möglich, dass es zu einer verstärkten Bildung phenolischer Verbindungen kommt, wodurch das Gleichgewicht der Mikroflora in Wiederkäuermägen gestört wird (Chesson & Flint 1999).

Da die Bioverfügbarkeit bestimmter Mikronährstoffe in pflanzlichen Lebensmitteln abhängig von individuellen Ernährungsgewohnheiten und anderen Faktoren ist (Bouis et al. 2003), ist es meist schwierig, Auswirkungen die Veränderungen mit sich bringen generell abzuschätzen. Diese Faktoren umfassen die Zusammensetzung von Nährstoffen⁵⁵, Antinutrients und die Bioverfügbarkeit unterstützender Substanzen im GV-Lebensmittel und der Speise mit der es gegessen wird. Veränderungen in der Konzentration oder der Qualität der Zusammensetzung eines Lebensmittels können die Interaktionen der einzelnen chemischen Komponenten miteinander beeinflussen. Das könnte sogar eine Erhöhung des toxischen Potenzials nach sich ziehen (Kruger & Mann 2002). Schon nach der Veränderung einer einzigen Komponente in einem Lebensmittel, können auf Grund von komplexen – noch nicht vollständig geklärten – Interaktionen der einzelnen Substanzen weit reichende ernährungsphysiologische Auswirkungen beobachtet werden (Bouis et al. 2003). Beispielsweise beeinflussen bestimmte Aminosäuren die Bioverfügbarkeit von Spurenelementen (Cystein steigert z. B die Bioverfügbarkeit von Zink und Eisen). Mikronährstoffe kommen nur in mikromolaren Konzentrationen in pflanzlichen Lebensmitteln vor, wodurch sich schon eine geringe Veränderung der Konzentration der entsprechenden Aminosäure entweder positiv oder negativ auf die Bioverfügbarkeit auswirken kann. Auch in Bezug auf die Verwertung von Vitaminen wird auf Wechselwirkungen hingewiesen: Es wird für möglich gehalten, dass bei einer vermehrten Aufnahme von β -Carotin, das zu Vitamin A konvertiert wird, die Verwertung von absorbiertem Eisen zunimmt.

Diese Umstände lassen Testergebnisse aus in-vitro Systemen, Tiermodellen und Test-Gerichten („test meal“) häufig zweideutig ausfallen (House 1999). Es müssen deshalb neue Wege der

⁵³ Diese erfolgt nicht mit dem Ziel einer Steigerung des ernährungsphysiologischen Nutzens, sondern ist für die Stresstoleranz gegen Trockenheit und Salz von Relevanz.

⁵⁴ Sekundärmetaboliten, die bei mikrobiellen Infektionen als Abwehrreaktion gebildet werden.

⁵⁵ Nährstoffe können antagonistische und synergistische Wechselwirkungen zeigen, was zahlreiche physiologische Interaktionen mit sich bringt. So ist beispielsweise Magnesium ein Kalziumantagonist vice versa. Ein Überschuss an Magnesium beeinflusst die Proteinbindung von Kalzium, und dieses vermindert die Absorption von Magnesium, wenn es in großen Mengen aufgenommen wird, im Darmlumen (Berthelot 2003).

Sicherheitsabschätzung besprochen werden (OECD 2002a, OECD 2003b, IUNS/IUTOX zit. nach Persley 2003). Die Beantwortung essenzieller Fragen nach dem ernährungsphysiologischen Wert und nach dem Risikopotenzial eines neuen Produktes ist jedoch ohne chemische Analysen und Toxizitätstests nicht möglich (Ho o. J.). Wie schon bei GVP der ersten Generation liegt auch hier das Schlüsselproblem der Abschätzung des Auftretens unerwünschter Effekte darin, die entscheidenden Messgrößen und Parameter zu definieren, die für die Bewertung dieser Nebeneffekte als ausreichend gesehen werden können.

4.3.3 Schwerpunkte und Charakteristika der Risikodiskussion

Neben den bereits mit GVP der ersten Generation in Verbindung gebrachten Risiken, werden neue Risiken häufig im Hinblick auf die gesundheitliche Sicherheit diskutiert. Im Zentrum stehen dabei vor allem Diskussionen über ernährungsphysiologische Aspekte, wie sie auch in Bezug auf Functional Food generell, unabhängig vom Einsatz gentechnischer Methoden geführt werden. Miteinbezogen werden Überlegungen zu Auswirkungen auf besondere Bevölkerungsgruppen und das individuelle Konsumationsverhalten. Dosis-Wirkungs-Zusammenhänge werden dabei häufig hergestellt, stoßen aber letztendlich mehrfach auf Grund der schlechten Datenlage, z. B. Daten über Wechselwirkungen zwischen einzelnen Substanzen oder höchstzulässige Grenzen ernährungsphysiologisch wirksamer Inhaltsstoffe, bald an Grenzen. Prozess-spezifisch steht die Möglichkeit des Auftretens von Sekundäreffekten im Zusammenhang mit ernährungsphysiologischen Konsequenzen im Vordergrund. Weit gehender Konsens herrscht darüber, dass die komplexen Stoffwechselmechanismen in Pflanzen noch größtenteils unzureichend geklärt sind. Ein detaillierteres Wissen über Stoffwechselwege und Interaktionen bildet jedoch die Grundlage für eine bessere Einschätzung von möglichen Nebeneffekten. Es besteht daher in diesem Zusammenhang ein beträchtlicher Forschungsbedarf, zum einen hinsichtlich der Detektionsmethoden von gentechnisch induzierten, nicht-intendierten Stoffwechselveränderungen, zum anderen hinsichtlich der Aufklärung der dem Pflanzenstoffwechsel zu Grunde liegenden genetischen und molekularen Mechanismen.

Die Risikodiskussion über GV-Functional Food ist vor allem dadurch gekennzeichnet, dass bislang nur wenige Risiken, die bezeichnend für GVP der zweiten Generation sind, empirisch belegt oder oft auch nur konkretisiert sind. Meist werden mögliche Risiken eher allgemein und vage charakterisiert. Auf Grund des Fehlens von empirischen Studien basiert die Argumentation häufig auf Studien über Risiken im Zusammenhang mit GVP der ersten Generation oder mit der konventionellen Pflanzenzucht. Was sich aus der Diskussion trotzdem abzeichnet, ist, dass sich die Risikoabschätzung ohne die Entwicklung besserer Analysetechnologien und Risikomanagementstrategien noch komplexer und schwieriger gestalten wird, als es derzeit bereits der Fall ist.

4.3.4 Orte und Akteure der Risikodiskussion

Die Risikodiskussionsfelder betreffen zwar sowohl Functional Food-spezifische, als auch Gentechnik-charakteristische Themen, dennoch erfolgt deren Thematisierung weit gehend getrennt voneinander. In der Diskussion um Functional Food, die weitgehend auf internationaler

Ebene, vor allem im Rahmen von WHO/FAO, erfolgt⁵⁶, wird in erster Linie der Aspekt des einheitlich geregelten Nachweises der Funktionalität diskutiert. Damit einhergehend besteht jedoch auch die Forderung nach einer Absicherung, dass der funktionelle Aspekt sich tatsächlich positiv auf die Gesundheit auswirkt. Gentechnisch spezifische Bedenken spielen hier nur selten eine Rolle. Abgesehen von Regelungen in Bezug auf PARNUTS, wurde kürzlich auch ein Vorschlag zu Bestimmungen für die Vermarktung von Lebensmitteln, denen Nährstoffe wie Vitamine und Mineralstoffe hinzugefügt werden, vorgelegt⁵⁷.

In der gentechnikspezifischen Diskussion spielt die Frage nach einer angemessenen Bewertung von ernährungsphysiologischen Eigenschaften eines GV-Lebensmittels bereits seit geraumer Zeit eine Rolle. Bereits im Rahmen der Diskussionen um die Sicherheitsbewertung genetisch veränderter Lebensmittel der ersten Generation wurde dieser Aspekt im Zusammenhang mit Sekundäreffekten, die ungewollt ernährungsphysiologische Veränderungen nach sich ziehen könnten, thematisiert. Mit der Ausdehnung der Züchtungsziele auf Pflanzen mit „output-traits“⁵⁸ nehme auch die Überlegungen hinsichtlich einer angepassten Sicherheitsbewertung für derartige GV-Produkten allmählich Gestalt an. Die ersten konkreten Vorschläge wurden auf internationaler Ebene im Rahmen von OECD Workshops erstellt (OECD 2002a, 2003b). Im Dezember 2003 trafen sich ExpertInnen⁵⁹ zu einem vom International Life Sciences Institute (ILSI) organisierten Workshop zum Thema „Nutritional and Safety Assessment for Food and Feeds Nutritionally improved Through Biotechnology“. ILSI hatte sich davor über zwei Jahre hinweg mit diesem Thema beschäftigt und dazu eine Reihe von Dokumenten erarbeitet, die mit den ExpertInnen diskutiert wurden. Auch auf Ebene der Europäischen Kommission erfolgte – wenn auch nur in geringem Ausmaß – eine Thematisierung der zukünftigen Herausforderung in der Sicherheitsbewertung (EK 2003, SSC 2003). Vor allem im Rahmen des europäischen Forschungsprojektes ENTRANSFOOD (European Network on the Safety Assessment of Genetically Modified Food Crops), das 2003 abgeschlossen wurde, erfolgte eine Thematisierung der Sicherheitsbewertung dieser Klasse von GVP. Im Rahmen von ENTRANSFOOD werden die schon bisher in der Sicherheitsbewertung verwendeten Konzepte der Substanziellen Äquivalenz und der Familiarity auch für GVP der nächsten Generation als angemessen beurteilt (Interview Schauzu)⁶⁰.

4.4 Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen

Es gibt noch keine speziellen gesetzlichen Regelungen zu Functional Food in der EU, wenn die entsprechenden Produkte nicht als PARNUTS gelten. Ausgenommen ist GV-Functional Food, das

⁵⁶ Zum Beispiel: WHO/FAO 1991, WHO/FAO 1997, WHO/FAO 1999, WHO/FAO 2000a, WHO/FAO 2000b, FAO 2001, WHO/FAO 2001.

⁵⁷ Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen und Mineralien sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln (KOM(2003) 671 endgültig, 2003/0262 (COD)).

⁵⁸ Das ist jene Kategorie transgener Pflanzen, die einen Nutzen für die Industrie und/oder den VerbraucherInnen bringen sollen.

⁵⁹ Bei den eingeladenen ExpertInnen handelte es sich vor allem um Mitglieder der OECD Task Force for the Safety of Novel Food and Feeds.

⁶⁰ Die Veröffentlichung des entsprechenden Dokuments wird 2004 erfolgen.

nach der Novel Food Verordnung (ab April 2004 nach der Verordnung 1829/2003) bzw. nach der Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG reguliert wird.

Der Europarat hat für Functional Food eine über die Novel Food Verordnung hinausgehende Regulierung vorgeschlagen. In diesem Zusammenhang wurden 2001 die „Guidelines concerning scientific substantiation of health related claims for functional foods“ erstellt. Dieses Dokument soll eine Grundlage für den wissenschaftlichen Nachweis der ernährungsphysiologischen Anforderungen, die erfüllt werden müssen um ein Lebensmittel als funktionell bezeichnen zu können, darstellen. Dabei wird empfohlen zwischen zwei Kategorien von Anforderungen zu unterscheiden: Eigenschaften, die positive physiologische oder psychische Auswirkungen zeigen und solche, die das Risiko einer Erkrankung senken. Über den Nachweis der positiven Funktionalität hinaus werden Sicherheitsaspekte thematisiert, die auch im Zusammenhang mit GV-Functional Food eine Rolle spielen (siehe Abschnitt 4.3.2). Konkret wird eine Ausweitung der Risikoabschätzung über die Novel Food Verordnung hinaus wie folgt vorgeschlagen (Council of Europe 2001, S. 10):

“2.1. Nutrition safety also needs to be taken into consideration. It is linked to the dietary behaviour and should, especially, assess the risk of modifying certain of these dietary behaviours, like disturbance of dietary equilibrium to the benefit of certain foods, negative perception of certain foods without health-related claims, development or increased risk of food allergy, induction of new disease-related dietary behaviours. It may involve post-marketing follow-up of changes in dietary habits that will, eventually, require updating of food data bases by relevant national and supranational institutions so as to include new foods, food components or food ingredients. Post-marketing surveillance should also consider potential effects of long-term consumption.

2.2. The possible interactions with other components, as well as interactions with drugs (e.g. impaired or increased digestive absorption, changes in metabolism), should also be evaluated, if appropriate.

2.3. The risk that the claim may lead to a significantly higher consumption of the “functional food”, among certain consumers, than is reasonable should also be evaluated if evidence exists that such an over-consumption could present undesirable effects. This question may arise especially when the food, food component or food ingredient that justifies the claim can be incorporated into many different food products. In such cases, the setting of the serving may need to be supported by consumption or simulation studies to evaluate possible risks of over-consumption.

2.4. Sub-populations which are (likely to be) at risk of showing particular undesirable effects need also to be identified.”

Die Vorschläge beziehen sich auf mögliche ernährungsphysiologische Auswirkungen einer veränderten Inhaltsstoffzusammensetzung unter Berücksichtigung bestimmter Bevölkerungsgruppen und Ernährungsgewohnheiten im Allgemeinen, Hinweise auf eine gentechnikspezifische Sicherheitsbewertung erfolgen jedoch nicht.

Der Zusatz von ernährungsphysiologisch wertvollen Stoffen ist in der EU bis dato nur auf Ebene der für eine besondere Ernährung bestimmten Lebensmitteln – nicht gentechnikspezifisch – einheitlich durch die Richtlinie 89/398/EWG⁶¹ geregelt. Die einzelstaatlichen Regelungen für

⁶¹ Geändert durch die Richtlinie 1999/41/EG.

Nahrungsergänzungen bei nicht diätetischen Lebensmitteln weichen zum Teil erheblich voneinander ab. Die Kommission hat dies zum Anlass genommen, einen Vorschlag für eine Verordnung zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten für Nahrungsergänzungen vorzulegen. Seit Mitte November 2003 liegt nun die endgültige Version des Vorschlags für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen und Mineralien sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln vor (KOM(2003) 671), die auch eine Regelung über Höchstgehalte unter Berücksichtigung unterschiedlicher Verbrauchergruppen beinhaltet. Demnach dürfen Vitamine und Mineralien Lebensmitteln nur zum Zweck der Wiederherstellung und/oder der ernährungsphysiologischen Gleichwertigkeit von Lebensmittlersatz und/oder der Anreicherung zugesetzt werden. Eine Anreicherung ist dann möglich, wenn in der Bevölkerung ein entsprechender Mangel besteht, der anhand klinischer oder subklinischer Nachweise belegt oder anhand geschätzter niedriger Nährstoffaufnahmemengen angegeben werden kann. Dies gilt auch dann, wenn auf Grund von veränderten Ernährungsgewohnheiten entstandene Mängel behoben werden oder sich die allgemein anerkannten wissenschaftlichen Kenntnisse über die gesundheitliche Bedeutung von Vitaminen und Mineralien in der Ernährung weiterentwickelt haben. Zwar lässt sich aus dem Hinweis auf eine „gesundheitliche Bedeutung“ eine Funktionalität des Lebensmittels ableiten, Functional Food würde jedoch nur unter die geplante Verordnung fallen, wenn es sich dabei um ein verarbeitetes Produkt handelt, denn nach Artikel 5a) darf kein Zusatz bei *„frischen, nicht verarbeiteten Erzeugnissen, unter anderem Obst, Gemüse,...“* (Verordnung (EG) Nr. 258/97, Artikel 5a)) vorgenommen werden, womit eine Sicherheitsbewertung von GV-Lebensmittelpflanzen mit z. B. erhöhtem Vitamingehalt unter der geplanten Verordnung ausgeschlossen bliebe.

GV-Lebensmittel mit verändertem Nährwert können auf einer funktionalen Ebene mit Lebensmitteln, denen ernährungsphysiologisch wertvolle Stoffe zugesetzt wurden, verglichen werden. Folgt man diesem Vergleich, dann müsste eine rechtliche Regelung von GV-Functional Food auf Kriterien für eine gentechnikspezifische Sicherheitsbewertung und auf Überlegungen im Zusammenhang mit der veränderten Nährstoffzusammensetzung basieren. Im Ausblick auf die zukünftige Regulierung von derartigen GVP kann festgehalten werden, dass eine Analyse des GV- Lebens- oder Futtermittels, *die anhand entsprechender Informationen und Daten zeigt, dass die Eigenschaften des Lebensmittels sich von denen des entsprechenden herkömmlichen Erzeugnisses innerhalb der akzeptierten natürlichen Variationsgrenzen solcher Eigenschaften [...] nicht unterscheiden* (Verordnung 1829/2003 Artikel 5 (3) f), L 268/7) für die Beantragung einer Zulassung vorgelegt werden muss. Die genannten Eigenschaften nehmen Bezug auf Zusammensetzung, Nährwert und nutritive Wirkungen, Verwendungszweck und die Auswirkungen des Lebensmittels auf bestimmte Bevölkerungsgruppen. Eine umfangreiche Untersuchung dieser Kriterien könnte damit dem Anspruch, mögliche mit der Funktionalität einhergehenden Risiken abzudecken, gerecht werden.

Von der Joint Working Group on Novel Foods and GMOs erarbeitete Empfehlungen über die konkrete Ausgestaltung der Sicherheitsbewertung sowohl im Rahmen der Verordnung 2001/18/EC als auch der Novel Food Verordnung liegen seit Mitte 2003 vor. Darin sind jedoch weder Art noch Umfang der vom Antragsteller zu erbringenden Informationen und durchzuführenden Untersuchungen, noch Kriterien der Bewertung der Daten hinreichend detailliert, besonders nicht hinsichtlich zukünftiger Entwicklungen. Die Sicherheitsbewertung

von GV-Lebensmitteln mit einem veränderten ernährungsphysiologischen Wert findet nur wenig Platz in den Empfehlungen. In Hinblick auf zukünftige Entwicklungen wird im Zusammenhang mit einer Charakterisierung des Nährwertes darauf hingewiesen, dass:

„Specific additional requirements should be applied to those GM food aimed at modifying nutritional quality. In this case additional detailed studies on specific metabolites, tailored according to the genetic modification(s), would be required. The introduction of significant nutritional change in a food may require post-market assessment to determine if the overall diet has been altered and to what degree.“ (SSC 2003, S. 22f).

Die zukünftige Vorgangsweise bei der Risikoabschätzung nach der Verordnung 1829/2003 orientiert sich, wie auch schon die Novel Food Verordnung, an einem Vergleich, bei dem eine konventionelle Pflanze oder ein konventionelles Vergleichsprodukt zur Sicherheitsbewertung herangezogen wird (Konzept der Substanziellen Äquivalenz). Dieses Konzept spielt eine Schlüsselrolle in der Risikoabschätzung. In Abhängigkeit von den Vergleichsergebnissen aus molekularen, agronomischen und morphologischen Untersuchungen werden die weiteren erforderlichen Untersuchungen festgelegt. Werden die entsprechenden Analysen nicht ausgedehnt, ist zu erwarten, dass weiterhin jene Probleme auftreten, die in diesem Zusammenhang bereits häufig thematisiert worden sind (siehe dazu auch Spök et al. 2002, 2003a, 2003b). Einer der Kritikpunkte ist, dass sich die Untersuchungen zur Substanziellen Äquivalenz auf ein enges Spektrum von ausgewählten Inhaltsstoffen, vor allem Makronutrients, bekannte Antinutritiva und Toxine beschränken. Die Qualität und der Umfang der daraus erhaltenen Daten wurde nach Sichtung der Antragsunterlagen für Notifizierungen als unzureichend eingeschätzt (Spök et al. 2003a). Ebenso werden die Wahl des Vergleichsorganismus/-produktes und die Interpretation signifikanter oder auffälliger Unterschiede in dem Vergleich kritisiert. Untersuchungen, in deren Zentrum die Beurteilung des ernährungsphysiologischen Werts eines Nahrungsmittels stehen, müssen somit über die derzeitige Praxis der Abschätzung der Substanziellen Äquivalenz hinausgehen. Mit der neuen Verordnung 1829/2003 und den begleitenden Empfehlungen des SSC (2003) wurden zwar einige Kritikpunkte berücksichtigt, Unklarheiten zu den Anforderungen für die Detektion von Sekundäreffekten bleiben aber weiter bestehen. Ebenso bleibt im Unklaren, welcher Unterschied (quantitativ und qualitativ) weiterführende Untersuchungen notwendig machen und wie diese beschaffen sein sollen.

Die schon für die erste Generation von GVP artikulierte grundsätzliche Kritik am Konzept der Substanziellen Äquivalenz, nämlich dass ein sehr eingeschränktes Set an Inhaltsstoffen quasi als Indikator für mögliche Sekundäreffekte herangezogen wird (siehe z. B. Kleter et al. 2000; Kuiper et al. 2001; Spök et al. 2002, 2003a), trifft in höherem Maße auf Functional Food GVP zu, bei denen – wie oben ausgeführt – mit höherer Wahrscheinlichkeit Verschiebungen im Pflanzenmetabolismus zu erwarten sind.

Die kürzlich vorgelegten Empfehlungen des SSC erkennen zwar die Grenzen des Konzepts an, halten aber grundsätzlich daran fest:

„Unintended effects are considered to be consistent differences between the GM plant and its appropriate control lines, which go beyond the primary expected effect(s) of introducing the target gene(s). They may be evident in the phenotype or composition of the GM plant when grown under the same conditions as

the controls. Unintended effects can often be predicted or explained in terms of our current knowledge of plant biology and metabolic pathway integration and interconnectivities. Additionally, molecular and biochemical analyses can be used to determine changes at the level of transcription and translation that could lead to unintended effects.” (SSC 2003, S. 8f).

Für ein Festhalten am Konzept der Substanziellen Äquivalenz spricht sich sowohl die Arbeitsgruppe von ENTRANSFOOD, als auch das ILSI aus (siehe Abschnitt 5.3.3): *„...the approach is also suitable for future GM crops with more complex changes in their metabolism and/or developmental pathways such as nutritionally enhanced crops“* (ENTRANSFOOD zit. nach Interview Schauzu). Es wird in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen, dass es für einen erfolgreichen Vergleich sehr wichtig ist, den passenden Vergleichspartner zu wählen. Das wird in vielen Fällen bedeuten, dass mehrere Vergleichspartner – als Pflanze und als Produkt – herangezogen werden müssen. Eine Pflanze mit einem veränderten Fettsäuremuster muss demnach mit einer konventionellen Pflanze, die über die herkömmliche Fettsäurezusammensetzung verfügt, verglichen werden. Zudem muss die Fettsäure aus der GVP einer konventionellen Fettsäure, die das selbe Fettsäuremuster aufweist, im Vergleich gegenüber gestellt werden.

Zur Frage der Exposition wird Verbesserungsbedarf hinsichtlich der Datenlage gesehen: Es müssen genügend Daten zur derzeitigen Nährstoffzufuhr gegeben sein, um über die Bedeutung einer Veränderung der Nährstoffzusammensetzung entscheiden zu können.

In den letzten Jahren wurden Konsensdokumente zu natürlichen Schwankungsbreiten bestimmter Inhaltsstoffe für Canola (Raps), Sojabohnen, Zuckerrüben, Kartoffel, Mais und Weizen erstellt (OECD 2001a, 2001b, 2002b, 2002c, 2003a), die als Richtlinien für Inhaltsstoffanalysen dienen sollen. Sie beinhalten Anleitungen zur Durchführung der Analysen und weisen auf mögliche Problemquellen hin. Weitere Leitlinien dieser Art wären wünschenswert für eine einheitlichere und aussagekräftigere Vergleichsanalyse von Inhaltsstoffen. Darüber hinaus und im Sinne des oben gesagten wären sowohl Konsensdokumente zur Interpretation und den Konsequenzen von signifikanten Konzentrationsunterschieden, als auch Analysen zu Wechselwirkungen einzelner Substanzen miteinander wünschenswert.

Der oben angeführten grundlegenden Kritik der Detektion unerwünschter Effekte kann allerdings auch damit nicht beigegeben werden. Dazu müsste von der derzeitigen Praxis der „single-compound“-Analyse abgegangen werden (Kuiper 2002).

Die Weiterentwicklung von neuen Profilingmethoden zur Detektion unerwarteter Veränderungen wird daher als unerlässlich gesehen. Für ein erfolgreiches Screening nach unerwarteten Effekten muss dieses zudem auf verschiedenen Ebenen durchgeführt werden; auf der Ebene des Genoms (Integrationsebene) und der Proteinexpression (Expressionsebene), mit einem Fokus sowohl auf die Bildung von primären Genprodukten, als auch auf sekundäre Metaboliten.

Die Anwendung des Konzeptes der Vertrautheit (Familiarity), wie es empfohlen wird, ist für die Sicherheitsbewertung von GVP mit einer veränderten Inhaltsstoffzusammensetzung nur begrenzt geeignet. Dieses Konzept baut auf der Annahme auf, dass für eine Risikoabschätzung ausreichend Informationen bereit stehen, wenn die Organismen bekannt sind, aus denen der neue – genetisch veränderte – Organismus besteht. Da die Stoffwechselveränderungen bei Functional

Food GVP voraussichtlich tief greifender sind, stellt sich die Frage der Relevanz von Erfahrungswerten mit Vorläuferorganismen für eine fundierte Risikobeurteilung vermehrtem Maße. Hier müssten jedenfalls die Erfahrungswerte mit der Pflanze und die Erfahrungen mit der Veränderung der Aufnahmemenge des entsprechenden Nährstoffes – unter Berücksichtigung verschiedener Personengruppen – kombiniert werden.

Im Rahmen der „Series on the Safety of Novel Foods and Feeds“ hat die OECD Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds, wie bereits erwähnt, Überlegungen zur ernährungsphysiologischen Bewertung von Lebens- und Futtermitteln der nächsten Generation angestellt (OECD 2002a, 2003a). Ausgehend von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Sekundäreffekten bei transgenen Pflanzen der nächsten Generation wird für die auf einem Vergleich basierende Sicherheitsbewertung ein erweitertes Set an Vergleichsparametern empfohlen. Darüber hinaus wird für die Zukunft verstärkt auf neue Detektionsmethoden gesetzt. Nicht nur im Bereich der Lebensmittel, sondern auch im Zusammenhang mit GV-Futtermitteln wird beispielsweise – selbst von AutorInnen, die für eine eher eingeschränkte Sicherheitsbewertung bei GVO der ersten Generation eintreten – eine deutlich aufwändigere Charakterisierung des Nährwertes empfohlen (siehe Tabelle 2). Für GVP zu Futtermittelzwecken werden bei verändertem Nährwert zusätzlich Verdauungsstudien und Langzeitfütterungsversuche mit der Ziel-Tiergruppe empfohlen (Flachowsky & Aulrich 2001).

Tabelle 2: Vorschlag für die ernährungsphysiologische Bewertung von GV-Futtermittel der zweiten Generationⁿ im Vergleich zu jener der ersten Generation (Quellen: Flachowsky & Aulrich 2001, 2002).

Parameters	GMO of 1 st Generation	GMO of 2 nd Generation
– Determination of important ingredients		
• Crude nutrients	+	++
• Nutrient content modified (e.g. amino acids, fatty acids, minerals, vitamins, enzymes etc.)	–	++ ²⁾
• Undesirable ingredients modified (e.g. plant ingredients as lignin, inhibitors, glucosides etc.; or secondary substances as mycotoxins, pesticides etc.)	(+)	++ ²⁾
– Digestibility, Balance studies, Availability of modified nutrients in target animal species	(+)	++
– In vitro studies to assess nutritional value	(+)	(+)
– Long term feeding experiments with target animal species/categories		
• Animal performances and quality of foods of animal origin	(+)	++
• Animal health, welfare	(+)	++
• Fate of modified protein and/or DNA ¹⁾	(+)	(+)

– not necessary + recommendable ¹⁾for scientific reasons
 (+) could be favourable ++ necessary ²⁾for modified ingredient/s

x): **Definition der Autoren:**

1st Generation: Feed plants are characterised by changed tolerance or resistance to insects, herbicides, pesticides or other influencing factors with minor changes in nutrient content (e.g. Bt-corn, Pat-corn,

Gt- soybeans etc.).

2nd Generation: Feeds are characterised by substantial changes in the content of valuable or undesirable major (e.g. protein, amino acids, fat, fatty acids, starch, sugar, lignin) or minor ingredients (e.g. vitamins, minerals, enzymes, anti-nutritive ingredients).

Da sich bei GV-Functional Food die Risikodimensionen in Bezug auf die spezifischen funktionalen Eigenschaften bzw. auf die ernährungsphysiologischen Aspekte und auf die der genetischen Veränderung überschneiden, sollte eine Risikobewertung auch beide Dimensionen betreffen. Auch wenn Sicherheitsaspekte im Zusammenhang mit der Funktionalität neuer genetisch veränderter Lebensmittel Berücksichtigung in der Sicherheitsbewertung unter der Verordnung 1829/2003 finden, sind die derzeitigen Ansätze für eine umfassende Bewertung von GVP mit veränderter Inhaltsstoffzusammensetzung nicht gänzlich ausreichend. Die Weiterentwicklung und Etablierung neuer methodischer Ansätze und die Erstellung von Konsensdokumenten ist als Grundlage für eine Verbesserung der Sicherheitsbewertung unerlässlich: Zum einen, um eine bessere Detektion von Sekundäreffekten zu ermöglichen, zum anderen, um detektierte Unterschiede einheitlich deuten zu können. Derzeit lässt sich nicht abschätzen, wie lange es noch bis zur routinemäßigen Anwendung von Screeningmethoden dauern wird. Auch wenn ein Abgehen von der derzeit praktizierten „single-compound“-Analyse hin zu komplexeren Profiling- und Screeningmethoden⁶² für die Zukunft als sinnvoll scheint, muss derzeit noch an der Weiterentwicklung der aktuell eingesetzten Methoden gearbeitet werden. In diesem Sinne ist die Erstellung von Konsensdokumenten zu wichtigen Inhaltsstoffen, Toxinen und Antinutrients in Lebensmittelpflanzen hilfreich. Für einen einheitlichen Standard der Sicherheitsbewertung entlang der Produktionskette muss einerseits ein internationaler Konsensus darüber gefunden werden, andererseits die Rückverfolgbarkeit Gewähr leisten sein.

Im Hinblick auf die Abschätzung von Umweltrisiken sind die derzeit gestellten Anforderungen umfassend und decken ökologische Kurzzeitr Risiken, die von GVP mit einer veränderten Inhaltsstoffzusammensetzung ausgehen, weitgehend ab. Eine Abschätzung der Auswirkungen auf ganze Ökosysteme ist jedoch auch in diesem Zusammenhang schwierig, da über die komplexen Wechselwirkungen in Ökosystemen – vor allem im Hinblick auf Langzeiteffekte – noch wenig bekannt ist (z. B. Dale 1999). Die Auswirkungen ökologischer Veränderungen bereits im Vorfeld abzuklären und eine tatsächliche Rückführung auf GVP-spezifische Eigenschaften ist angesichts der natürlichen Populationsschwankungen und der nicht gentechnikspezifischen Schwankungen, die auf die landwirtschaftliche Praxis zurückgeführt werden können, auch bereits bei GVP der ersten Generation schwierig. Ebenso schwierig ist häufig die Bewertung von detektierten Veränderungen. In diesem Sinne wären Langzeitstudien in Form eines vergleichenden ökologischen Monitorings von GVP mit ökologisch und konventionell angebauten Pflanzen der selben Art sinnvoll und notwendig. Die Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips⁶³ als eine Form des Risikomanagements, kann den auf vielen Ebenen noch

⁶² mRNA-, Protein- und Metaboliten-Profilung.

⁶³ Das Vorsorgeprinzip ist in jenen Fällen anwendbar, „in denen die wissenschaftlichen Beweise nicht ausreichen, keine eindeutigen Schlüsse zulassen oder unklar sind, in denen jedoch auf Grund einer vorläufigen und objektiven wissenschaftlichen Risikobewertung begründeter Anlass zu der Besorgnis besteht, dass die möglicherweise gefährlichen Folgen für die Umwelt und

vorherrschenden Beurteilungsunsicherheiten Rechnung tragen und sollte deshalb weiterhin ein wichtiger Faktor in der ökologischen Risikobewertung bleiben.

4.5 Zusammenfassung

Die in diesem Kapitel beschriebenen Lebens- und Futtermittelpflanzen werden vor allem mit dem Ziel einer Steigerung ihres Nährwertes gentechnisch modifiziert. Sie sollen, verglichen mit herkömmlichen Nahrungsmittelpflanzen, einen zusätzlichen Nutzen – im Sinne einer Krankheitsprävention und einer Verbesserung des Allgemeinzustandes – für die Gesundheit bieten. Eine klare Abgrenzung zu angereicherten und diätetischen Lebensmitteln ist dabei nicht gegeben.

Neben konventionellen Methoden werden vermehrt auch gentechnische Verfahren bei der Herstellung von Functional Food/Feed angewendet. Es wird in diesem Zusammenhang versucht, ganze bzw. Teile von Pflanzen für ihre Verwendung als Lebens- oder Futtermittel funktionell zu machen. Neben der Steigerung von erwünschten Inhaltsstoffen und einer geschmacklichen Verbesserung, wird die Reduktion von unerwünschten schwer verdaulichen, toxischen oder allergenen Komponenten angestrebt.

In der Risikodiskussion im Zusammenhang mit derartigen GVP überlagern sich Risikoaspekte die sich auf die Veränderung des Nährwertes selbst (unabhängig davon, wie diese erreicht wurde) und jene, die sich auf die Anwendung gentechnischer Methoden beziehen. Die bereits im Zusammenhang mit Gentechnikprodukten der ersten Generation diskutierten Sicherheitsbedenken werden dabei allerdings eher anders fokussiert, als dass es sich um grundsätzlich neue Dimensionen handelt. Diese Fokussierung steht in Zusammenhang mit Eingriffen in Stoffwechselwege, denen weitreichendere Auswirkungen zugeschrieben werden. Zudem erfolgt die genetische Veränderung bei derartigen GVP häufig in Form von „multi-gene“-Insertionen. Es wird angenommen, dass deshalb das transgene Konstrukt an Stabilität verliert, und auf Grund des Eingriffs in den Pflanzenmetabolismus die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwarteten Sekundäreffekten, wie Stoffwechselverschiebungen, Positionseffekte und pleiotropen Effekte, zunimmt. Sekundäreffekte können – wie bereits im Zusammenhang mit GVP der ersten Generation häufig thematisiert – zur Bildung neuer Toxine, Allergene oder Antinutritiva führen. Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass die Wahrscheinlichkeit für unerwartete Nebeneffekte umso höher eingeschätzt wird, je komplexer die Eingriffe in ein Genom erfolgen und je mehr Genorte der Veränderung unterliegen. Die Komplexität von und das Wissensdefizit zu Stoffwechselvorgängen – sowohl in der Pflanze, als auch im Zielorganismus – stellt einen Hauptansatzpunkt in der Argumentation dar. Beispielsweise kann die Bildung von Sekundärmetaboliten an die Konzentration einer bestimmten Aminosäure in der Pflanzenzelle gekoppelt sein. Die Veränderung der Konzentration einer Aminosäure in der Pflanze kann auch im Zielorganismus zu einer Veränderung der Bioverfügbarkeit bestimmter Mikronutritiva führen. Da noch wenig über Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen einzelnen Substanzen bekannt ist, wird die Identifizierung von Sekundäreffekten als schwierig hervorgehoben.

die Gesundheit von Menschen, Tieren und Pflanzen mit dem hohen Schutzniveau der Gemeinschaft unvereinbar sein könnten.“ (EK 2000, S. 12).

Unentdeckte Sekundäreffekte können sowohl zu gesundheitlichen, als auch zu ökologischen Risiken führen. Auf gesundheitlicher Ebene werden häufig mögliche Effekte, die aus der Veränderung der Konzentration eines Nährstoffes direkt oder indirekt resultieren, angesprochen. Indirekt kommt eine Nährstoffveränderung beispielsweise dann zu tragen, wenn die intendierte Veränderung eines Lebensmittelbestandteiles zu Unausgewogenheiten oder Veränderungen in der Aufnahme anderer Nährstoffe führt. Auch der vermutete Einfluss von Veränderungen in der Zusammensetzung der Nahrung auf nicht epidemische Erkrankungen wird zu bedenken gegeben. Direkte Auswirkungen einer veränderten Nährstoffzusammensetzung sind bei Gruppen mit erhöhter Exposition zu beachten, da diese im Zusammenhang mit einer z. B. erhöhten Aufnahmemenge auf Grund von Toxizitätseffekten Schaden nehmen könnten.

Für die ökologische Risikobewertung sind insbesondere Überlegungen zu möglichen Auswirkungen der veränderten Nährstoffzusammensetzung auf das ökologische Gleichgewicht entlang der Nahrungskette von Interesse. Das betrifft zum einen die Primärkonsumenten (Pilze, Fraßinsekten und Herbivore), zum anderen auch Wildtiere am Ende der Nahrungskette.

Die Risikoabschätzung von GV-Functional Food erfolgt derzeit im Rahmen der gentechnikspezifischen Richtlinie 2001/18/EG und Verordnung 258/97 bzw. ab April 2004 Verordnung 1839/2003. Seit Mitte 2003 liegen auch aktualisierte Leitlinien des SSC vor, die jedoch weiter detailliert werden müssten um den Sicherheitsansprüchen für die zweite Generation von GVO gerecht zu werden. Umfangreichere Untersuchungen sind vor allem in Bezug auf die Detektion von Sekundäreffekten notwendig. Bis dato liegt ein Hauptproblem in den methodischen Möglichkeiten, denn es kann noch nicht auf ausgereifte Screening und Profiling Methoden zugegriffen werden. In Verbindung mit Langzeitstudien, unter Berücksichtigung unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten und besonderer Bevölkerungsgruppen, wäre damit allerdings eine bessere und umfassende ernährungsphysiologische Bewertung möglich.

In Hinblick auf die ökologische Risikobeurteilung wäre die Durchführung von Langzeitstudien in Form von vergleichenden Monitoringprogrammen hilfreich, um mehr Basisdaten zu den ökologischen Wirkungsgefügen zu erlangen. Damit würde die Interpretation von Abweichungen, die in der ökologischen Risikobewertung ein Hauptproblem darstellt, erleichtert und eine ursächliche Zurückführung auf natürliche Schwankungen oder die gentechnische Veränderung möglich.

5 Transgene Bäume / Industriepflanzen

In diesem Kapitel wird eine Gruppe von GVP mit veränderten Nutzungseigenschaften behandelt, bei der als Folge der genetischen Veränderung pflanzliche Rohstoffe in ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften bis hin zur Molekularstruktur oder ihrer Konzentration verändert werden, um diese industriell besser, vermehrt und leichter nutzbar zu machen. Das betrifft vor allem forstwirtschaftlich genutzte Bäume, aber auch einjährige Nutzpflanzen. In letzterem Fall ist die Grenze zu den im Kapitel 3 „Biopharming‘ – Pflanzen als Bioreaktoren“ diskutierten Pflanzengruppen nicht scharf zu ziehen und wird hier aus Gründen der leichteren Zuordnung an der chemischen Charakteristik des Rohstoffs orientiert. GVP die zur Herstellung von Proteinen eingesetzt werden, wurden bereits im Kapitel 3 diskutiert, solche die nicht-proteinogene Substanzen für Zwecke der industriellen Nutzung produzieren werden in diesem Abschnitt behandelt.

5.1 Stand der Technik

In der Forstpflanzenzüchtung ist im Gegensatz zur Züchtung von annuellen Nutzpflanzen wegen der langen Nutzungs- und Reproduktionszeiträume von Bäumen sowie des großen technischen Aufwands bei der Kreuzung eine nennenswerte züchterische Selektion hinsichtlich forstwirtschaftlich bedeutender Merkmale in nur einem sehr begrenzten Umfang möglich (Fladung 1998a). Insofern ist eine Anwendung gentechnischer Methoden bei Bäumen besonders viel versprechend (Fladung 2001). Auch im Obst- und Weinbau ist die Züchtung von transgenen Varietäten von Interesse. Neben Resistenzen gegen Pathogene und Schädlinge, Entwicklungsregulationen und Ertragssteigerungen, wird auch eine Verbesserung der Produktqualität durch verbesserte Haltbarkeit und Lagerfähigkeit oder eine Verringerung des Gehalts an Allergenen angestrebt.

Bäume unterscheiden sich von einjährigen Nutzpflanzen in einer Reihe von Merkmalen: Sie haben in der Regel ausgedehnte vegetative Phasen und ein langsames Wachstum. Sie erreichen je nach Art ein Lebensalter von 100 bis 1000 Jahren. Bei der forstwirtschaftlichen Nutzung von Bäumen sind die teilweise extrem langen Umtriebszeiten zu beachten, die im Extremfall zwischen Pflanzung und Ernte bis zu 300 Jahre betragen können (Fladung 2001).

Im Gegensatz zu landwirtschaftlichen Nutzpflanzen ist bei forstwirtschaftlich genutzten Bäumen Herbizidresistenz oder die Veränderung der Zusammensetzung von Fetten, Ölen und Proteinen von nur geringem Interesse. Wichtige Ansatzpunkte gentechnischer Arbeiten sind Veränderungen von Entwicklungsprozessen wie z. B. Austrieb (Fladung et al. 1997), Holzbildung (Grünwald et al. 2000) sowie der chemischen oder physikalischen Eigenschaften des Holzes wie z. B. Lignin- oder Cellulosegehalt (Fladung 1998b). Im Fokus stehen dabei die umweltverträglichere und kostengünstigere Erzeugung und Verarbeitung von Holz. Beispielsweise muss die bei der Papierherstellung benötigte Cellulose in einem thermisch oder chemisch sehr aufwändigen Verfahren vom Lignin getrennt werden. Deshalb wird versucht, das Lignin so zu verändern, dass es leichter aus dem Holz herausgelöst werden kann. Dazu muss in den Stoffwechselweg der bei der Ligninbiosynthese beteiligten Enzyme eingegriffen werden.

Ein weiteres Züchtungsziel liegt in der Optimierung der Eigenschaften von Holz, das in Abhängigkeit von seiner Verwendung als Bau-, Gerüst- oder Schnittholz unterschiedliche physikalische oder chemische Eigenschaften aufweisen muss. Es wird versucht, den Sekundärmetabolismus der Bäume so zu verändern, dass sie Terpene, Phenole u. ä. produzieren, die das Holz so haltbar machen, sodass eine Imprägnierung mit Chemikalien nicht mehr notwendig ist. In der EU wurden Freisetzungsvorversuche vor allem mit genetisch veränderten Pappeln, Eukalyptus und Waldbäumen durchgeführt.

Zu den einjährigen Pflanzen, deren industrielle Nutzung mittels gentechnischer Methoden verändert wird, zählen beispielsweise GV-Kartoffeln mit verringertem Amyloseanteil, wodurch sich die Stärkeaufreinigung zur Gewinnung von Amylopektin⁶⁴ vereinfacht (Kleter et al. 2000, Kull et al. 1995). Ein weiteres Beispiel sind GV-Kartoffel und GV-Zuckerrüben, die Fructan – ein für den Menschen unverdauliches Fructosepolymer – speichern, das nicht nur in der Lebensmittelindustrie, sondern auch in vergorener Form als Benzinersatz Verwendung findet (Brar 1996, Dueck et al. 1998, Moch 2001). Laurin-reicher Raps dient der Gewinnung von Laurinsäure, die zur industriellen Produktion von Seifen, Shampoos, Lacken, Polymere, Schmiermittel und Detergenzien benötigt wird (Kleter et al. 2000, Murphy 2000).

5.2 Regelungskontexte auf Produktebene

Neben der gentechnikspezifischen Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG, die sowohl für annuelle als auch für mehrjährige transgene Pflanzen gilt, fallen transgene Bäume außerdem unter die Richtlinie 1999/105/EG für den Verkehr mit forstlichem Vermehrungsgut. Diese Richtlinie beinhaltet, dass forstliches Vermehrungsgut, soweit es sich dabei um genetisch verändertes Material handelt, einer Umweltverträglichkeitsprüfung unterworfen werden soll (Richtlinie 1999/105/EG, Artikel 5 (2) a). In der Präambel der genannten Richtlinie wird darauf hingewiesen, dass ein Vorschlag für eine Verordnung, die sicherstellen soll, dass *„die Verfahren für diese Umweltverträglichkeitsprüfung und andere relevante Aspekte, einschließlich des Zulassungsverfahrens, denjenigen gleichwertig sind, die in der Richtlinie 90/220/EWG des Rates vom 23. April 1990 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt verankert sind“* (Richtlinie 1999/105/EG, Präambel (16)), vorgelegt werden sollte. So lange noch keine entsprechende, für forstliches Vermehrungsgut spezifische Regelung vorliegt, gelten die Bestimmungen der Freisetzungsrichtlinie⁶⁵, und es muss eine dem Prüfverfahren gleichwertige Umweltverträglichkeitsprüfung vorgenommen werden. Nur danach ist eine Aufnahme von GV-Vermehrungsgut in das nationale amtliche Ausgangsmaterialregister möglich. Die Registrierung von forstlichem GV-Vermehrungsgut ist gemäß der Richtlinie 1999/105/EG auf 10 Jahre begrenzt, danach muss erneut eine Umweltverträglichkeitsprüfung erfolgen.

⁶⁴ Amylopektin wird v. a. in der Textil-, Papier- und Bauwirtschaft als Bindemittel und Kleister eingesetzt.

⁶⁵ Die Richtlinie 90/220/EWG wurde durch die 2002 in Kraft getretene Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2002 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt abgelöst.

5.3 Mögliche Risiken

5.3.1 Risiken ausgehend von der GVP⁶⁶

5.3.1.1 Umweltrisiken ausgehend von mehrjährigen GVP

Die Gentechnik sei besonders bei Forstpflanzen von einer „völlig anderen Qualität“ als bei Pflanzen in der Landwirtschaft und damit ist auch die Risikoforschung von besonderer Bedeutung, um die sichere Anwendung von transgenen Bäumen zu Gewähr leisten (Interview Fladung). Vor allem bei Eingriffen in Stoffwechselprozesse wird davon ausgegangen, dass weitreichendere Konsequenzen zu erwarten sind, als durch die Insertion von Gensequenzen, die keine metabolischen Funktionen aufweisen (z. B. Resistenzgene). Argumentiert wird damit, dass ein Risikopotenzial für unerwünschte Nebeneffekte auf zwei Ebenen gegeben ist. Das ist zum einen die Ebene der Integration, zum anderen die Ebene der Expression. Auf der Ebene der Expression wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Sekundäreffekten, bei Modifikationen, die in Stoffwechselprozesse eingreifen, höher eingeschätzt als im Falle beispielsweise einer Integration eines Resistenzgens (Interview Fladung).

Ein Fokus der Risikodiskussion liegt auf der Langlebigkeit von Bäumen. Genetische Veränderungen können über lange Zeiträume wirken, was für verschiedene Risikoaspekte, die nachstehend ausgeführt sind, von Bedeutung sind (Persley 2003). Dieser Umstand erfordert schwierige Langzeit-Feldstudien, da es in Gewächshäusern nicht möglich ist, angemessene Bedingungen für eine profunde Risikoabschätzung zu schaffen (Tomeras & Hindar 1999, Kuzma 2002). Aussagekräftige Erfahrungen mit Gehölzen im Freiland gibt es noch kaum, weil es hier um sehr lange Zeiträume geht und die Freisetzungen aus Sicherheitsgründen meist beendet werden, bevor die Pflanzen blühen (Interview Strauss). Erkenntnisse über den Einfluss abiotischer Umweltfaktoren, die nur in Feldversuchen gewonnen werden können, sind für die Risikoabschätzung jedoch von großer Bedeutung. Beispielsweise erfolgen Infektionen von Bäumen durch Pilze und Bakterien oft auf komplexen Wegen. So können etwa Sturm oder Hagel die Pflanzen verletzen, was in weiterer Folge eine Infektion durch von Vögeln, Insekten oder Regen herangetragenen Mikroben begünstigen kann (Hanke zit. nach Schuh 2003).

Im Mittelpunkt der Risikoabschätzung für transgene Bäume stehen Fragestellungen, die sich mit Auskreuzung (vertikaler Gentransfer) und mit den Bedingungen für einen horizontalen Gentransfer (Strauss et al. 1995), speziell mit dem möglichen Gentransfer auf die Mykorrhiza⁶⁷ und Mikroorganismen beschäftigen (Kaldorf et al. 1999). Es ist grundsätzlich möglich, dass Fremdgene von Bäumen in die Lebensgemeinschaften anderer Arten gelangen, eine genaue Bestimmung des Auskreuzungsrisikos ist hingegen schwierig, weil dieses von vielen verschiedenen Parametern abhängig ist. Auch hier erschwert die Langlebigkeit klarere Aussagen. Zudem ist der Kenntnisstand über die Vermehrung und die ökologische Bedeutung relativ gering

⁶⁶ Teile der hier diskutierten Risiken bei GV-Bäumen treffen auch auf Pflanzen – im speziellen Bäume – zur Phytoremediation zu (siehe dazu Kapitel 6.4).

⁶⁷ Mykorrhiza ist eine sehr weit verbreitete Symbiose zwischen Pilzen und Pflanzenwurzeln. Der Pilz ist dabei maßgeblich an der Nährstoff- und Wasserversorgung der Pflanze beteiligt.

(Interview Fladung). Selbst für gut erforschte Arten wie die Rotfichte (*Picea abies*) bestehen vor allem hinsichtlich ihrer ökologischen Bedeutung noch Wissenslücken (Strandberg & Jensen 2001). Das Ökosystem Wald ist außerordentlich komplex (McLean 2001) und grundsätzlich anders zu sehen als der Plantagenanbau⁶⁸. Auswirkungen auf die Mykorrhiza stellen eine besondere Herausforderung dar, da im Fall eines Gentransfers diese die Transgene auf andere Bäume übertragen könnten. Es sind auch Veränderungen in der Zusammensetzung und Ausbreitung der Mykorrhiza denkbar, was wiederum einen Einfluss auf das gesamte Bodenökosystem haben könnte (Fladung 2003). Aktuelle Untersuchungen in Deutschland zufolge wird die Wahrscheinlichkeit des horizontalen Gentransfers von Bäumen auf die Mykorrhiza für gering gehalten. In Feldversuchen wurden transgene Pappeln ausgesetzt, die ein spezielles Markergen-Konstrukt (bar-Gen) enthalten, das eine Herbizidresistenz (Basta-Resistenz) vermittelt. Die freigesetzten transgenen Pappeln vermitteln eine Herbizid-Resistenz unter Kontrolle eines Pilz-Promotors, der im Falle eines horizontalen Gentransfers die Expression des Transgens im Pilzpartner ermöglicht. Unter den isolierten Mykorrhizapilzen befanden sich zu rund 50 % Pilze, die auf herbizid-haltigem Nährmedium wachsen konnten. Anschließend wurde untersucht, ob es sich hierbei tatsächlich um Ektomykorrhizapilze oder um Kontaminationen mit anderen Pilzen handelt, und nach Abschluss dieser Tests wird überprüft, ob die Herbizid-Resistenz der Pilze auf das Transgen zurückzuführen ist oder ob natürliche Resistenzen vorliegen. Aus diesen Mykorrhizen sind sowohl saprophytische Pilze (*Aspergillus* und andere) als auch Ektomykorrhiza zu Pilzmyzelien ausgewachsen. Die saprophytischen Pilze haben eine natürliche Basta-Resistenz, die nicht auf einen horizontalen Gentransfer zurückzuführen ist. Aus insgesamt ca. 120.000 Proben konnte kein einziger Basta-resistenter Mykorrhizapilz identifiziert werden⁶⁹ (Nehls, pers. Mitt.). Aus diesen Versuchsergebnissen kann geschlossen werden, dass es sich beim horizontalen Gentransfer von Bäumen auf Mykorrhizapilze um ein sehr seltenes Ereignis handeln muss, da jede Mykorrhize ein paar Tausend Pilzzellen enthält, die in direktem Kontakt zu degenerierenden Pflanzenzellen stehen. Gänzlich ausschließen kann man einen Gentransfer auf Grund von diesen Ergebnissen jedoch nicht⁷⁰.

Weiters werden mögliche stoffwechselrelevante Veränderungen und deren Auswirkungen auf pflanzenpathologische Eigenschaften bei genetisch veränderten Zitterpappeln untersucht (Gieffers & Fladung 1999). Der vertikale Gentransfer via Pollenflug und die Verbreitung von Samen durch den Wind (Fladung et al. 2003) hebt sich von annualen Pflanzen schon auf Grund der vergleichsweise großen Produktionsmengen an Fortpflanzungs- und Ausbreitungseinheiten ab. Fremdbestäubende Pflanzen produzieren im Allgemeinen größere Mengen an Pollen als

⁶⁸ Es ist davon auszugehen, dass transgene Bäume in erster Linie in der Plantagenwirtschaft Anwendung finden. Es gehen jedoch auch Bemühungen in die Richtung, durch Pathogene oder Schädlinge stark gefährdete Waldbäume mit Resistenzgenen auszustatten, um Ihre Bestände in freier Natur erhalten zu können. Zum Beispiel ist die Ulme in Mitteleuropa höchstgradig gefährdet und es wird daran gedacht, transgene pilzresistente Ulmen in natürliche Populationen einzubringen (Interview Fladung). Die Möglichkeit zukünftig natürliche Baumbestände durch gentechnische Modifikation vor dem zunehmend auftretenden Befall durch hochpathogene exotische Schädlinge und Krankheitserreger zu schützen, wird von ExpertInnen als außerordentlich vielversprechend eingeschätzt (Interview Strauss).

⁶⁹ 30.000 Mykorrhizen mit *Amanita muscaria* wurden aus Laborversuchen isoliert, 90.000 Mykorrhizen mit verschiedenen Ektomykorrhizapilzen stammen aus Freilandversuchen.

⁷⁰ Die Ergebnisse dieser umfangreichen Studie – und damit konkrete Schlussfolgerungen – werden erst Ende 2005 verfügbar sein.

Selbstbestäuber (Snow 2002), wodurch sich das Risiko eines vertikalen Gentransfers bei den weitgehend fremdbestäubenden Bäumen weiter erhöht (siehe auch Umweltrisiken ausgehend von annuellen GVP, S. 87). Da die Pollination sehr stark von der Art des Baumes, von der Baumdichte, den Windverhältnissen und der Synchronisation der Blüte, die wiederum von Witterungsbedingungen beeinflusst wird, abhängig ist, lassen sich Untersuchungsdaten nur schwer vergleichen. ExpertInnen beschreiben den Genfluss bei Bäumen als besonders rege: Schätzungen zufolge erfolgt nur ca. 30%-40% der Pollination innerhalb eines Gebietes von 1-2 ha (Interview Geburek). Insbesondere Bäume aus gemäßigten Klimazonen zeigen aufgrund der stark schwankenden Umweltbedingungen, denen sie im Laufe ihrer langen Lebensperiode ausgesetzt sind, eine hohe genetische Variabilität (Strandberg & Jensen 2001). Diese Variabilität hilft ihnen auf unterschiedliche klimatische Gegebenheiten und verschiedene Krankheitserreger zu reagieren. Die meisten forstwirtschaftlich genutzten Bäume sind im Gegensatz zu einjährigen landwirtschaftlichen Kulturpflanzen im wesentlichen nicht domestiziert und verfügen damit über die gesamte genetische Variabilität der Art. Das erhöht zum einen das Risiko für ihre Auskreuzung in natürliche Populationen, zum anderen könnte sich damit die Ausbreitung und das Anpassungspotential der Art in ihrem natürlichen Verbreitungsgebiet verändern (Strandberg & Jensen 2001).

Lignin ist Bestandteil praktisch jeder Pflanzenzellwand und beeinflusst auch die Verbreitungseigenschaften der Pflanze, wie z. B. Samendormanz, Fruchtbarkeit und vegetative Persistenz. Ein Eingriff in den Ligninstoffwechsel kann demnach eine Reihe anderer Effekte mit sich bringen, die noch nicht vollständig untersucht sind (Kuzma 2002). Lignin ist auch für die Festigkeit des Holzes verantwortlich, wodurch es beispielsweise denkbar wäre, dass Pilze oder Bohrinsekten leichter in Bäume/Holz mit reduziertem Ligningehalt eindringen könnten. Versuche mit Zitterpappeln zeigten zum Beispiel, dass transgene Linien einen anderen Entwicklungszyklus aufweisen als ihre konventionell gezüchteten Verwandten. Pappeln blühen im Allgemeinen ab einem Alter von mehr als sieben Jahren das erste Mal, bei transgenen Pappeln konnte jedoch die erste Blüte bereits nach drei und vier Jahren festgestellt werden (Fladung et al. 2003). Hatte man ursprünglich geplant die transgenen Bäume noch vor Eintritt in die generative Phase ihrer Nutzung zuzuführen und damit einen vertikalen Gentransfer vermeiden zu können, so wurde man im Feldversuch unerwartet mit einem deutlich früheren Eintritt dieses Zeitpunktes konfrontiert. Eine weitere Risikoquelle für die unkontrollierte Ausbreitung von transgenen Bäumen wird im Zusammenhang mit Bäumen, die sich vegetativ vermehren, thematisiert. In einem Feldversuch mit transgenen Zitterpappeln führte ihr Potenzial sich auch vegetativ über Wurzelsprosse auszubreiten dazu, dass sich die Wurzelbrut selbst über das Testfeld hinaus ausbreitete (Fladung et al. 2003). Die Wurzelbrut kann in einer beträchtlichen Entfernung von der Mutterpflanze sprießen, da die Wurzeln von Pappeln bis zu 10 Meter Länge erreichen. Eine im Rahmen der erwähnten Studie durchgeführte Untersuchung der Wurzelsprosse hatte gezeigt, dass auch transgene Varietäten Wurzelsprosse hervorgebracht hatten. Das bedeutet jedoch nur, dass durch den „transgenen Status“ die Fähigkeit zur Wurzelbrut nicht beeinflusst wird. Was entscheidend für das Potenzial einer derartigen vegetativen Form der Ausbreitung ist, ist welches Gen verwendet wurde. Im konkreten Fall breiteten sich nur die rbcS-rolC transgenen Pappeln aus, aber jene mit dem Transgen 35S-rolC hatten keine Wurzelbrut gebildet. Die 35S-rolC transgenen Bäume stellen daher eine Ausnahme/Besonderheit dar, da diese morphologisch verändert und schwachwüchsig sind.

Besondere Berücksichtigung in der Sicherheitsbewertung sollen Auswirkungen auf Nicht-Zielorganismen („non target organisms“) finden (Interview Strauss). Um mögliche Auswirkungen erkennen zu können, müssen dahin gehende Untersuchungen über mehrere Jahre hinweg durchgeführt werden (Interview Fladung). Thematisiert werden weiters mögliche Auswirkungen von transgenen Bäumen, vor allem solche mit veränderten Holzeigenschaften, auf das Ökosystem im Hinblick auf die Nahrungskette. Vor allem Organismen, die sich von Baumteilen ernähren könnten davon betroffen sein (Kuzma 2002, Strauss et al. 2001).

Auch in Bezug auf mögliche Instabilitäten der genetischen Veränderung und eventuelle Sekundäreffekte muss die Langlebigkeit von Bäumen berücksichtigt werden, denn möglicherweise treten diese erst spät im Laufe der Entwicklung ein und bleiben damit lange unentdeckt. Demzufolge wird die Stabilität der Integration und Expressivität von transgenen Bäumen als Notwendigkeit für ihre sichere Anwendung gesehen (Interview Fladung). Es gibt bereits Ansätze für gezielte molekulare Untersuchungen, woraus Hinweise auf die Stabilität der Integration sofort nach der Insertion abgeleitet werden können. Untersuchungen zur Stabilität der Expressivität gestalten sich hingegen schwieriger, da hier neben dem Donor- und Rezipientenorganismus, dem Integrationsort, der Anzahl der integrierten Genkopien auch abiotische (Stress-)Faktoren eine bedeutende Rolle spielen. Eine Möglichkeit die Stabilität zu überprüfen ist, die Pflanzen abiotischem Stress auszusetzen und anschließend jene, die das Transgen trotzdem noch stabil exprimieren, molekular zu analysieren. Bei mehrjährigen Organismen sind in diesem Zusammenhang Untersuchungen über einen längeren Zeitraum hinweg wichtig.

5.3.1.2 Umweltrisiken ausgehend von annualen GVP

Es muss auf Grund der Wechselwirkungen der verschiedenen Stoffwechselwege davon ausgegangen werden, dass unerwartete Sekundäreffekte auftreten, sobald ein Steuerungselement verändert wird (Woodson 2002, Interview Fladung). Pflanzeninhaltsstoffe erfüllen häufig mehrere Aufgaben und sind an verschiedenen Stoffwechselprozessen beteiligt. Fettsäuren z. B. spielen nicht nur als Speicherstoffe, sondern auch im Aufbau der Membrane und in der Signalübertragung eine Rolle. Laurinsäure-reiche Fettsäuren, die durch genetische Veränderung in Raps produziert werden können, werden beispielsweise durch ungewollte Aktivierung anderer Stoffwechselwege umgehend wieder abgebaut (Murphy 1999, Ohlrogge 2002). Wie auch im Fall von Lignin-Veränderungen erwähnt, kann die Veränderung des Fettsäuregehaltes einer Pflanze Auswirkungen auf Samen-spezifische Eigenschaften, wie Überdauerungseigenschaften, Samendormanz und Keimfähigkeit, haben (Snow 2002, Turner 2002). Transgene Rapsorten mit verändertem Fettsäuremuster zeigten z. B. ein verändertes Verhalten in der Keimung (Lindner et al. 1995). Diese Aspekte könnten in weiterer Folge von Bedeutung für die individuelle Fitness im Falle eines vertikalen Gentransfers sein. Bringt beispielsweise ein Eingriff in den Pflanzenmetabolismus eine erhöhte Samendormanz mit sich, müssten Feldversuche über einen langen Zeitraum erfolgen, um allfällige daraus entstehende Risiken bewerten zu können (Snow 2002). Nach Snow (2002) können Eingriffe in den Pflanzenmetabolismus eine Vielzahl verschiedener, für die Ausbreitung relevanter, unauffälliger phenotypischer Veränderungen mit sich bringen, die sich jedoch bedeutend auf den Genfluss auswirken können. Solche Veränderungen betreffen neben Samen-spezifischen Eigenschaften z. B. die Menge an

produziertem Pollen durch mehr Blüten pro Pflanze, mehr Pollen pro Blüte, mehr Pollen pro Staubbeutel, mehr Staubbeutel pro Blüte, Veränderungen der Form oder Größe der Pollenkörner, Veränderungen der Blüte, die zu einer verbesserten Freigabe und Verbreitung der Pollen führen oder sie für bestäubende Insekten attraktiver machen.

Kohlenhydrate spielen in Pflanzen vor allem in Stresssituationen, als Regulatoren des Wasserhaushaltes der Zellen, als Radikalfänger und als Signalmoleküle eine wichtige Rolle. Die funktionelle und energetische Kopplung der Kohlenhydratsynthese an andere Stoffwechselprozesse, wie Protein- und Fettsäurensynthese, ist noch weitgehend ungeklärt. Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel führte beispielsweise in transgenen Pflanzen zu nekrotischen Symptomen (Dixon et al. 1997). Durch die Veränderung des Zucker- oder Stärkegehalts können sich die Hydratationsbedingungen oder die Frosttoleranz der Pflanze ebenfalls verändern. Die Erhöhung des Fructangehalts kann z. B. in transgenen Kartoffeln oder Zuckerrüben die Standorteigenschaften und damit ebenfalls die Konkurrenzeigenschaften der Pflanzen gravierend verändern, was wiederum zu einer Änderung in der Verbreitung der Pflanzen führen kann (Moch 2001). Fructan erfüllt in der Pflanze, neben der Funktion der Kohlehydratspeicherung, vermutlich eine wichtige Aufgabe in der Resistenz gegenüber Trockenheit und Frost (Dueck et al. 1998). Die meisten Pflanzen, die Fructan besitzen, kommen in saisonal trockenen und kalten Gebieten vor. Da es im Gegensatz zu Stärke wasserlöslich ist, wird ihm eine vor Kälte schützende Wirkung und eine Funktion im Wasserhaushalt zugeschrieben (Caimi et al. 1997 zit. nach Dueck et al. 1998; Hendry 1993; Pollock & Cairns 1991). Im Zusammenhang mit Fructan ist es sogar von Bedeutung, wie es in der Pflanzenzelle gespeichert wird: Entweder im Cytoplasma oder in der Vakuole. Versuche mit transgenen Fructankartoffeln zeigten, dass keine phänotypischen Veränderungen an der Pflanze festgestellt werden konnten, wenn das Fructan in den Vakuolen gespeichert wurde. Starke Veränderungen hingegen, wie kleinere braune Wurzelknollen und ein aus dem Gleichgewicht geratener Kohlehydrat-Transport durch das Phloem gingen mit der Speicherung des Fructans im Cytoplasma der Pflanzenzellen einher.

5.3.1.3 Gesundheit Mensch/Tier⁷¹

Vor allem bei so genannten „plant factories“, das sind Pflanzen deren Inhaltsstoffe zum Zweck einer leichteren oder besseren industriellen Verwertbarkeit in ihrem molekularen Aufbau oder der Konzentration verändert werden, werden Bedenken hinsichtlich angemessener Separationsmöglichkeiten geäußert (z. B. CBAC 2002, Persley 2003). Es muss somit sichergestellt werden, dass GVP mit veränderten Inhaltsstoffen zur industriellen Nutzung entlang der gesamten Verarbeitungskette, also vom Feld bis zum fertigen Endprodukt, weder in die menschliche, noch in die tierische Nahrungskette gelangen. Das Risiko einer Einschleppung in die Nahrungskette ist vor allem dann gegeben, wenn „plant factories“ ursprünglich als Lebensmittelpflanzen genutzt wurden.

⁷¹ Die in diesem Zusammenhang diskutierten Risiken entsprechen weitestgehend denen, die für Biopharming im Kapitel 3 beschrieben sind. Dieser Abschnitt beschränkt sich daher darauf, AutorInnen zu zitieren, die sich spezifisch mit den Risikoaspekten im Kontext der Industriepflanzen auseinandergesetzt haben.

Um derartige Risiken zu verringern, sollen Pflanzengewebs-spezifische Promotoren verwendet werden. Das erlaubt eine Konzentration der Inhaltsstoffanalyse auf bestimmte Pflanzenteile (Turner 2002). In Hinblick auf zukünftige Perspektiven ist zu befürchten, dass es bei der gleichen Nutzpflanzenart eine Reihe äußerlich nicht unterscheidbarer Sorten gibt, die aber völlig unterschiedliche Produkte liefern (Moch 2001). Im Falle einer Auskreuzung würden diese dann phänotypisch unerkant bleiben und somit eine unkontrollierte Vermischung von Pflanzen zur Lebensmittelgewinnung mit solchen zur industriellen Nutzung zu befürchten sein.

5.3.2 Schwerpunkte und Charakteristika der Risikodiskussion

Im Zusammenhang mit transgenen Bäumen werden vor allem ökologische Risiken diskutiert. Ihre Lebensdauer und Größe räumt ihnen eine Sonderstellung im Vergleich zu einjährigen Nutzpflanzen in der Risikodiskussion ein und erschwert die Sicherheitsbewertung auf Grund eines deshalb als notwendig erachteten langjährigen Untersuchungszeitraumes. Vor allem das Potenzial von horizontalem und vertikalem Gentransfer und Auswirkungen auf Nicht-Zielorganismen spielen hier eine zentrale Rolle.

Besonders bei Veränderungen, die das Auskreuzungs- und Ausbreitungspotenzial der Pflanzen beeinflussen, werden sowohl bei annuellen als auch bei mehrjährigen GVP Bedenken zu ökologischen Risiken geäußert. Sekundäre Veränderungen der Vermehrungscharakteristika könnten demzufolge einen Fitnessvorteil bewirken.

Bei den „plant-factories“ erstrecken sich die Bedenken von Auswirkungen auf Nicht-Zielorganismen bis zur Gewährleistung einer dauerhaften Separation dieser GVP von Lebensmittelpflanzen. Eine Einschleppung in die Nahrungskette wird vor allem im Hinblick auf die menschliche und tierische Gesundheit als riskant erachtet.

5.3.3 Orte und Akteure der Risikodiskussion

Die Züchtung von transgenen Bäumen steht noch am Anfang ihrer Entwicklung. Die Risikodiskussion beschränkt sich in Europa vor allem auf den Kreis von WissenschaftlerInnen und EntwicklerInnen sowie auf AkteurInnen aus dem Umweltbereich. Die Auseinandersetzung erfolgt damit parallel mit der Entwicklung, die laufend auf die aus den Risikountersuchungen gewonnenen Erkenntnisse reagiert. Einige Problemfelder wurden in Feldversuchen erkannt, und in diesem Zusammenhängen setzt man sich auch am intensivsten mit Lösungsansätzen auseinander. Möglicherweise bewegt sich die Risikodiskussion um transgene Bäume auch deshalb noch weitgehend innerhalb der Scientific Community, da laut Einschätzung der ExpertInnen noch geraume Zeit vergehen wird, bis der kommerzielle Anbau von GV-Bäumen Realität wird (z. B. McLean 2001).

Auf internationaler Ebene begann sich 1997 innerhalb der OECD's Working Group on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology eine Diskussion zu spezifischen Risikoaspekten im Zusammenhang mit transgenen Bäumen zu entwickeln. Diese wurde durch eine zunehmende Erkenntnis über die Risiko-relevanten Unterschiede zwischen annuellen Nutzpflanzen und Bäumen ausgelöst. Das erste Konsensdokument wurde 1999 zum Anbau von

transgenen Fichten (*Picea abies*) verfasst, einige weitere folgten⁷². Im Sommer 2003 veranstaltete das US Department of Agriculture/Animal and Plant Health Inspection Service (USDA/APHIS) eine öffentlich zugängliche Tagung zu Vorteilen, Risiken und Sicherheitsaspekten die im Zusammenhang mit der Freisetzung von transgenen Bäumen stehen⁷³. Die Ergebnisse daraus werden im März 2004 veröffentlicht.

5.4 Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen

Auf Grund des besonderen Risikopotenzials von Bäumen, wird es als notwendig erachtet (z. B. Interview Fladung, Strandberg & Jensen 2001), eigene Regelungen mit einem spezifisch auf mehrjährige GVP zugeschnittenen Risikoabschätzungskonzept zu entwickeln. Vor allem deshalb, weil die Vergleichbarkeit von annuellen und mehrjährigen Pflanzen – trotz gewisser Parallelen – in einigen ausschlaggebenden Punkten nicht gegeben ist. Beruhend auf der Eigenschaft der Langlebigkeit gehören dazu insbesondere die Stabilität der Integration und Expressivität des transgenen Konstruktes, und die Sterilität dieser GVP. Diese Punkte haben im Zusammenhang mit mehrjährigen GVP eine neue Bedeutung in der Sicherheitsbewertung. Darüber hinaus ist in weiterer Folge die Berücksichtigung besonderer Eigenschaften, in denen die sich Bäume von annuellen Pflanzen unterscheiden, auch im Risikomanagement notwendig. Die Koexistenzfrage erlangt in diesem Zusammenhang beispielsweise eine neue Dimension. Es geht nicht mehr, wie bei den landwirtschaftlichen GVP der ersten Generation, nur um die Koexistenz unterschiedlicher Bewirtschaftungsformen, sondern auch darum, ein unbeschädetes Nebeneinander von forstlichen Plantagen und dem natürlichen Ökosystem Wald. Ein weiteres Argument für eigene Bewertungsstrategien ist, dass sowohl transgene Bäume in der Forstwirtschaft als auch „plant factories“ neue Nutzungsformen im Vergleich zu transgenen Nahrungsmittelpflanzen darstellen.

In Bezug auf industriell genutzte annuelle GVP, deren Ausgangspflanzen auch für die Lebensmittelproduktion verwendet werden, muss neben den für alle GVP zu beachtenden Faktoren in der Sicherheitsbewertung besonderes Augenmerk auf Containmentstrategien gelegt werden (siehe hierzu ausführlicher Abschnitt Risikomanagement für Kontaminationen, S. 37).

Verstärkte Grundlagenforschung zum Pflanzenmetabolismus und zum komplexen Zusammenspiel verschiedener Faktoren in allen Bereichen des Ökosystems – im Makro- sowie im Mikrobereich (dazu gehören neben der Rhizosphäre auch der Stammbereich und die Blätter mit ihrer Vielzahl an Symbionten, Pathogenen, Insektenlarven, usw.) – ist hier, wie auch bei anderen GVP, für eine zuverlässigere Einschätzung des ökologischen Risikopotenzials unbedingt notwendig.

⁷² OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology: No. 12, Consensus Document on the Biology of *Picea abies* (L.) Karst (Norway Spruce) (1999); No. 13, Consensus Document on the Biology of *Picea glauca* (Moench) Voss (White Spruce) (1999); No. 16, Consensus Document on the Biology of *Populus* L. (Poplars) (2000); No. 19, Report of the Workshop on the Environmental Considerations of Genetically Modified Trees, Norway, September 1999; No. 21, Consensus Document on the Biology of *Picea sitchensis* (Bong.) Carr. (Sitka Spruce) (2002).

⁷³ Dieses Treffen sollte als Diskussionsforum zwischen Entwicklern, Behörden und der Öffentlichkeit dienen. Unter den rund 80 TeilnehmerInnen befanden sich auch interessierte Bürger, denen Raum gegeben wurde, um sich in die Diskussion einzubringen.

5.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wird eine Gruppe von GVP behandelt, bei der pflanzliche Rohstoffe in ihren chemisch-physikalischen Eigenschaften und Inhaltsstoffe in ihrer Molekularstruktur oder Konzentration verändert werden, um diese industriell besser, vermehrt und leichter nutzbar zu machen

Mit diesem Ziel werden Bäume mit verändertem Ligningehalt und integrierter Holzimprägnierung oder einjährige Nutzpflanzen mit einem veränderten Kohlehydrat- oder Fettsäuregehalt bzw. -zusammensetzung hergestellt.

Hinsichtlich der Risikodiskussion nehmen transgene Bäume eine Sonderstellung ein und die Risikoabschätzung gestaltet sich schwierig. Auf Grund ihrer Größe eignen sich Bäume auch nur bedingt für Glashausversuche. Durch ihre Langlebigkeit bedingt können transgene Veränderungen über einen langen Zeitraum wirken. Dieser Umstand erfordert aufwändige Langzeit-Feldstudien, die bislang aus Sicherheitsgründen zumeist vor der ersten Blüte beendet wurden.

Bedenken hinsichtlich gesundheitlicher Risiken für den Menschen werden im Zusammenhang mit transgenen Bäumen für forstwirtschaftliche Zwecke nicht thematisiert. Für Wildtiere, die sich von Baumteilen ernähren, werden hingegen Überlegungen zu möglichen negativen Auswirkungen auf ihre Populationen angestellt. Ähnliche Überlegungen erfolgen auch im Zusammenhang mit den Auswirkungen von annuellen GVP zur industriellen Nutzung. Es werden weitere Bedenken zu gesundheitlichen Risiken geäußert. Diese sind vor allem dann relevant, wenn diese GVP auf Grund von unzureichenden Containmentstrategien in die Lebensmittelproduktionskette eingetragen werden.

Im Mittelpunkt der Diskussion um ökologische Risiken stehen – neben ernährungsphysiologischen Auswirkungen entlang der Nahrungskette – das Potenzial für vertikalen und horizontalen Gentransfer. Wird ein Pflanzeninhaltsstoff verändert, der auch an der Regulierung von Verbreitungs- und Anpassungseigenschaften der Pflanze beteiligt ist, könnte das einen Fitnessvorteil bewirken. Die bisher durchgeführten Untersuchungen haben allerdings gezeigt, dass die genetischen Veränderungen das Fortpflanzungspotenzial meist negativ beeinflussen haben.

Dem horizontalen Gentransfer wird vor allem im Zusammenhang mit transgenen Bäumen eine große Bedeutung beigemessen, denn sowohl die Rhizosphäre, als auch der Stamm- und Blattbereich stellen komplexe Lebensräume von Pathogenen, Pilzen, Bakterien und Insektenlarven dar. Hier findet ein ständiger Austausch von Signalmolekülen, Fotoassimillaten und genetischem Material statt, was diese Mikroökosysteme sensibel für äußere Einflüsse macht.

Im Zusammenhang mit annuellen GVP zur industriellen Nutzung wird, wie auch bei GVP mit einem veränderten ernährungsphysiologischen Wert, von einem höheren Potenzial für das Auftreten von Sekundäreffekten ausgegangen, weil auch hier vermehrt weit reichende Eingriffe ins Genom der Pflanze und in ihren Stoffwechsel erfolgen. Besonders bei Bäumen gestaltet sich die Detektion von möglichen negativen Auswirkungen als schwierig, da sich genetische Instabilitäten und unerwartete Nebeneffekte möglicherweise erst spät im Laufe ihrer Entwicklung manifestieren.

Die Sicherheitsbewertung industriell genutzter GVP erfolgt im Rahmen der Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG. Für den Verkehr mit forstlichem Vermehrungsgut gilt darüber hinaus die Richtlinie 1999/105/EG, die eine Vermarktung von GV-Vermehrungsgut ohne eine Umweltprüfung analog der Sicherheitsbewertung nach 2001/18/EWG untersagt. Des Weiteren unterliegen transgene Bäume keinen eigenen gesetzlichen Bestimmungen für eine Risikobewertung, weder hinsichtlich ihres Anbaus, noch in Bezug auf ihre Verwertung als Rohstoff.

6 Andere GVP

Dieses Kapitel beschreibt weitere Gruppen von GVP mit veränderten Nutzungseigenschaften, die als eigenständige Entwicklungsstränge identifiziert werden können und mit denen Freisetzungsversuche bereits stattgefunden haben. Abschnitt 6.1 bezieht sich auf Pflanzen mit verbesserten Lagerungseigenschaften bzw. mit Reifeverzögerung, Abschnitt 6.2 auf Zierpflanzen, bei denen teilweise ebenfalls eine verlängerte Haltbarkeit angestrebt wird. Abschnitt 6.3 beschreibt Entwicklungen und Risikoaspekte von Tabak (in diesem Zusammenhang auf die Erzeugung von Rauchwaren beschränkt), Abschnitt 6.4 beschäftigt sich mit der Nutzung von Pflanzen zur Bodendekontamination. Mit einigen wenigen Ausnahme bei Nutzpflanzen mit Reifeverzögerung und bei Zierpflanzen sind bislang noch keine derartigen Produkte kommerziell zugelassen.

6.1 Pflanzen mit verbesserten Lagerungseigenschaften/ Reifeverzögerung

6.1.1 Stand der Technik

Vor allem bei klimakterischen Früchten, wie Tomaten (z. B. FlavrSavr-Tomate), Bananen, Avocados, Erdbeeren oder Melonen, sind derartige Züchtungen von Interesse, da diese bei der maschinellen Ernte möglichst widerstandsfähig und längere Lager- und Transportzeiten möglich sein sollen. Durch die Expression des Phytohormons Ethylen wird die Bildung des Enzyms Polygalacturonase unterstützt, das im Zuge des Reifungsprozesses das stützende Pectingerüst der Zellwände abbaut. Bislang wurden zwei molekulargenetische Strategien verfolgt, um den Ethylenstoffwechsel zu beeinflussen (Klee 2002):

Zum einen wird versucht die Synthese von Ethylen in Tomaten zu hemmen. Dies wurde durch Antisense-RNA der 1-Aminocyclopropan-1-carboxylsäure (ACC) Synthase⁷⁴ sowie der ACC Oxidase⁷⁵ erreicht. Ethylen entsteht in höheren Pflanzen aus der Aminosäure L-Methionin, das zu S-Adenosylmethionin aktiviert. Durch die ACC Synthase katalysiert entsteht daraus die zyklische, nicht in Proteinen vorkommende ACC, die weitere Umwandlung von ACC zu Ethylen erfolgt durch die ACC Oxidase. Die Bildung von ACC ist in der Regel limitierend für die Ethylenbiosynthese. Durch die Insertion eines bakteriellen Gens für eine ACC Deaminase kann in der transgenen Pflanze eine reduzierte Ethylenbildung erreicht werden (Klee et al. 1991 zit. nach Klee 2002).

Die zweite Möglichkeit eine Reifeverzögerung zu erzielen ist, indem ein mutierter und damit defekter Ethylenrezeptor (ETR1) aus *Arabidopsis thaliana* in der transgenen Pflanze gebildet wird. Dadurch kann das Ethylensignal in der Pflanze nicht mehr weitergeleitet werden, es werden

⁷⁴ Die ACC Synthase wird in Pflanzen durch eine Multigenfamilie kodiert. Verschiedene Signale (biotische und abiotische Faktoren), die die Ethylenbildung beeinflussen, führen zu einer verstärkten Expression einzelner Mitglieder der ACC Synthase Genfamilie.

⁷⁵ ACC Oxidasen werden in Pflanzen ebenfalls von Genfamilien codiert.

geringere Mengen des Enzyms Polygalacturonase gebildet und es kommt zu einer verspäteten Fruchtreife.

6.1.2 Regelungskontexte auf Produktebene

Die Regulation der Freisetzung und Vermarktung reiferverzögerter GVP erfolgt im gentechnikspezifischen Kontext. Hinsichtlich ihrer Zulassung fallen diese Produkte ausschließlich in den Regelungsbereich der gentechnikspezifischen Verordnungen 258/97 (ab April 2004 1829/2003) und unterliegen den darin festgelegten Sicherheitsbestimmungen. Die Risikoabschätzung im Hinblick auf Freisetzung und Anbau erfolgt im Kontext der Richtlinie 2001/18/EG.

6.1.3 Mögliche Risiken

6.1.3.1 Risiken ausgehend von der GVP

6.1.3.1.1 Umwelt

Biochemische Veränderungen, die den Reifungsprozess verzögern, können auch Auswirkungen auf gekoppelte Stoffwechselwege, wie z. B. die Reifung, den Geschmack oder die Farbe der Samen haben. Ethylen ist nicht nur an der Steuerung der Fruchtreifung beteiligt, sondern spielt bei weiteren physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle (Abeles et al. 1992). Es beeinflusst beispielsweise die Lebensdauer der Pflanze, die Wurzelausdifferenzierung und ihre Anpassungsfähigkeit an Stress (Clendennen & May 1997, Klee 2002). Eine Suppression der Ethylenproduktion kann damit neben dem erwünschten Ziel der Reiferverzögerung eine Reihe von unerwarteten Nebeneffekten auslösen (Kleter et al. 2000). Diese wiederum können zu einer Veränderung der Ausbreitungseigenschaften der Pflanze führen. Im Fall von reifungsverzögerten Tomaten brachte der Eingriff in den Ethylenstoffwechsel jedoch eine verminderte Fitness mit sich: Zum einen auf Grund von höherer Anfälligkeit für Fusarien (Klee 2002), zum anderen auf Grund des Ausbleibens einer Ausbildung von Adventiv-Wurzeln (Clark et al. 1999) für die transgene Linie. Es ist jedoch auch denkbar, dass Sekundäreffekte zu Konkurrenzvorteilen und damit auch zu vermehrten Problemen in Zusammenhang mit Auskreuzungen führen können. Im Falle des Eingriffs in den Ethylenmetabolismus, versucht man Nebeneffekten entgegen zu wirken, indem man sich spezifischer Promotoren bedient, die die Expression der eingefügten Gene auf bestimmte Pflanzenteile begrenzt.

6.1.3.1.2 Gesundheit Mensch/Tier

Hinweise auf mögliche mit reiferverzögerten GVP in Verbindung stehende spezifische gesundheitliche Risiken wurden in der vorliegenden Literatur nicht gefunden. Die Möglichkeit eines erhöhten Alkaloidgehaltes infolge von Sekundäreffekten wird allgemein für die Anwendung der Gentechnik bei Tomaten diskutiert. Allenfalls kann – ähnlich wie bei den im Kapitel 4 besprochenen GVP – gemutmaßt werden, dass eine höhere Eingriffstiefe in den pflanzlichen Stoffwechsel mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für sekundäre Wirkungen einhergeht.

6.1.4 Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen

Der im Rahmen des vorliegenden Gutachtens gesichteten Literatur waren keine Forderungen oder Empfehlungen bezüglich eines Anpassungsbedarfes von Regelungen oder Risikobewertungen zu entnehmen.

6.2 Zierpflanzen

6.2.1 Stand der Technik

Ziele der genetischen Veränderungen bei Zierpflanzen sind bislang primär die Modifizierung der Blütenfarbe hinsichtlich der Kreation neuer, nicht-traditioneller Farben, die Verlängerung der Haltbarkeit und die Schaffung langer, stabiler Pflanzenstiele (Pew 2001). Bereits in den späten 80igern wurde von Meyer et al. (1987) das erste Mal von Petunien mit neuen Blütenfarben berichtet; die ersten Freilandversuche folgten 1991 in Deutschland (RKI o. J.). Kommerziell zugelassen sind GV-Zierpflanzen (bislang nur Nelken) seit 1995 in Australien und 1997 in der EU (Tabelle 3). Darüber hinaus sollen Nelken auch in Japan, USA, Ecuador (Aufzucht und Export), Kolumbien und Kanada vermarktet werden (OGTR 2003).

Neben den bereits erwähnten neuen Eigenschaften, die primär den Verbraucher ansprechen sollen, wird in Zukunft auch in Richtung Krankheits- und Schädlingsresistenzen entwickelt werden (Mol et al. 1999)⁷⁶.

Tabelle 3: Derzeit für die Vermarktung zugelassene GV-Zierpflanzen. (Quellen: AGBIOS o. J., DEFRA 2003, EK 2003, OECD o. J.a).

Organismus	Linie	eingefügte Gene	neue Eigenschaften ^{x)}	Antragsteller	kommerziell erhältlich
Nelke (<i>Dianthus caryophyllus</i>)	66	<i>acc</i> Gen <i>surB</i> Gen	verlängerte Haltbarkeit (Herbizidtoleranz)	Florigene	Australien 1995 EU 1998
	4, 11, 15, 16	<i>dfr</i> Gen <i>hfl</i> Gen <i>surB</i> Gen	modifizierte Blütenfarbe (Herbizidtoleranz)	Florigene	EU 1997
	959A, 988A, 1226A, 1351A, 1363A, 1400A	<i>dfr</i> Gen <i>bp40</i> Gen <i>surB</i> Gen	modifizierte Blütenfarbe (Herbizidtoleranz)	Florigene	EU 1998

x): Zusätzlich zu den neuen „primären“ Eigenschaften (Blütenfarbe und Haltbarkeit), wurde auch eine Herbizidtoleranz gegen den Wirkstoff Sulfonylurea eingefügt, die aber lediglich als Marker genutzt wird. Solche Herbizide finden in der Nelkenindustrie keinen Einsatz (AGBIOS 2001c; DEFRA 2003; GMAC 1995a, b). Dasselbe gilt z. T. auch für andere Zierpflanzen wie z. B. für GV-Rosen (GMAC 1994b).

⁷⁶ Es wurde auch von veränderten Blütenfarben bei Pflanzen berichtet, die nicht als primäre Zierpflanzen, z. B. Tabak, dienen (Hirschberg 1999). Ein weiteres Forschungsziel, ist die Entwicklung neuer Düfte bzw. deren Verstärkung (z. B. bei Rosen); dieses Forschungsgebiet befindet sich allerdings noch in einem sehr frühen Stadium (AGNET 2002).

Tabelle 4: Auflistung von bislang durchgeführten Freisetzungsversuchen mit GV-Zierpflanzen (inkl. der veränderten Eigenschaften, Firma und Freisetzungsland). (Quellen: OECD o. J.b, ISB 2003b, JRC 2003, MAFF 2001).

Organismus	neue Eigenschaft ^{x)}	Antragsteller	Land
Chrysantheme (<i>Chrysanthemum morifolium</i>)	modifizierte Blütenfarbe	Florigene	Niederlande
Dendrobie (<i>Dendrobium</i> sp.)	modifizierte Blütenfarbe	Universität von Hawaii/Manoa	USA
Eisbegonie (<i>Begonia semperflorens</i>)	modifizierte Blütenfarbe	Scotts	USA
Nelke (<i>Dianthus caryophyllus</i>)	modifizierte Blütenfarbe verlängerte Haltbarkeit	Florigene, Hilverda, P. Kooij & Zonen, StaWest Carnation Group, Van Staaveren, West Select	Niederlande
	modifizierte Blütenfarbe	Florigene, Calgene Pacific Florigene, Suntory	Australien Japan
Pelargonie (<i>Pelargonium</i> sp.)	modifizierte Blütenfarbe	Scotts	USA
	verlängerte Haltbarkeit	Sanford Scientific	USA
Petunie (<i>Petunia</i> sp.)	modifizierte Blütenfarbe	Scotts Max-Delbrück-Laboratorium Max-Planck-Institut	USA Deutschland Deutschland
	verlängerte Haltbarkeit	Monsanto	USA
Rose (<i>Rosa hybrida</i>)	modifizierte Blütenfarbe	Florigene	Australien
Usambaraveilchen (<i>Saintpaulia ionantha</i>)	modifizierte Blütenfarbe	Florigene	Niederlande

x): Die Zahl der eingefügten Gene schwankt zwischen durchschnittlich einem und drei Genen (ISB 2003b, OECD o. J.b).

6.2.2 Regelungskontexte auf Produktebene

Jenseits der gentechnikspezifischen Richtlinie 2001/18/EG gibt es auf Ebene der EU für GV-Zierpflanzen keine speziellen Zulassungsverfahren. Dies betrifft auch den gemeinsamen europäischen Sortenkatalog, in dem nur Gemüse- und landwirtschaftliche Pflanzenarten – und keine (GV oder nicht-GV) Zier- oder Schnittpflanzen – einzutragen sind (Forkmann pers. Mitt.; Weitz pers. Mitt.; Richtlinie 2002/53/EG).

6.2.3 Mögliche Risiken⁷⁷

Im Gegensatz zu veränderten Nahrungspflanzen, gab es bislang keine wahrnehmbare Risikodiskussion über GV-Zierpflanzen. Das könnte unter anderem daran liegen, dass bei

⁷⁷ Bei GV-Zierpflanzen sind GVP und Endprodukt ident; eine Unterteilung in GVP- vs. Produkt- assoziierte Risiken erscheint hier als nicht sinnvoll. Bei den Anführungen dieses Abschnitts liegt der Schwerpunkt – entsprechend dem vorhandenen Literatur- und Dokumentenmaterial – auf GV-Nelken.

Zierpflanzen ein relativ geringes Gefährdungspotenzial zu erwarten ist; einerseits weil diese Pflanzen nicht zum Verzehr vorgesehen sind⁷⁸, und andererseits auch kaum Gefahr des Auskreuzens mit Wildarten besteht (Mörbel 2003). Auch sind VerbraucherInnen der Biotechnologie im Bereich Zierpflanzen weniger ablehnend eingestellt als gegenüber der Anwendung bei Nahrungspflanzen (Mol et al. 1999). Diese Einstellung sehen Zuker et al. (1998) vor allem in der Natur des Endproduktes begründet, das nur der Dekoration dient. So ist es auch nicht verwunderlich, dass sich Sicherheits- bzw. Risikobewertungen von GV-Zierpflanzen (im Speziellen die Zulassungsverfahren von GV-Nelken in der EU und in Australien) hauptsächlich auf Auswirkungen auf die Umwelt beschränken; vornehmlich auf mögliche Ausbreitung und Entstehung neuer Unkräuter (Tabelle 5). Derartige Erörterungen wurden hauptsächlich im Rahmen von Zulassungsverfahren angestellt und sind im Folgenden kurz beschrieben.

Tabelle 5: Einschätzung einer möglichen Ausbreitung von Transgenen und Unkrautbildung bei GV-Nelken. (Quellen: AGBIOS 2001a, b, c; Christey & Woodfield 2001; DEFRA 2003; GMAC 1995a, b).

Gefährdungspotenzial	unwahrscheinlich, weil...
Invasivität und vertikaler Gentransfer	<p>...bei den kommerziell genutzten Nelken normalerweise die männlichen Reproduktionsorgane steril sind und kaum Staubbeutel produzieren; sollte dies doch geschehen, wird ein relativ kleiner Pollen gebildet, der nur durch Insekten übertragen werden kann.</p> <p>...bereits vor der Öffnung der reproduktiven Organe die Pflanzen geerntet werden; bei einer bereits stattgefundenen Öffnung, sind nur bestimmte Insekten fähig, zum Nektar vorzudringen (dies ist allerdings während des Transportes und Verkaufs unwahrscheinlich).</p> <p>...eine Nelke zur Samenbildung ca. sechs Wochen benötigt; eine GV-Schnittblume überdauert allerdings nur drei bis vier Wochen.</p> <p>...obwohl es viele wilde <i>Dianthus</i>-Arten gibt, noch von keiner Hybridisierung zwischen Wild- und Zierformen berichtet wurde.</p> <p>...GV-Nelken im Handel nur als Blüten, Schnitte oder ganze Pflanzen erhältlich sind; es werden allerdings keine Kultivare für den Heimgarten verkauft.</p>
Unkrautbildung ^{x)}	<p>...Nelken selbst keine Eigenschaften eines Unkrautes zeigen.</p> <p>...keine nähere Verwandtschaft zu Unkräutern besteht.</p>

x): Es wurde auch berichtet, dass GVP (z. B. verlängerte Haltbarkeit) letztlich Eigenschaften aufwiesen, mit denen ein Überleben in der freien Natur unmöglich ist (Klee 2002).

Auch in einem kürzlich publizierten Risikoabschätzungs- und -managementplan der Australischen Regierung im Zusammenhang mit einem Ansuchen für die Kommerzialisierung einer weiteren GV-Nelke der Firma Florigene, wurde festgestellt, dass es unwahrscheinlich ist, dass diese Pflanzen ein Risiko für die Gesundheit und Sicherheit des Menschen und der Umwelt darstellen. So konnte auch in Bezug auf Toxizität und Allergenität keine erhöhte Gefahr im Vergleich zu konventionellen Nelken festgestellt werden (Tabelle 6). Auf Grund dieser Ergebnisse wurde auch festgehalten, dass kein spezieller Risikomanagementplan auferlegt werden muss (OGTR 2003).

⁷⁸ Bei einer GV-Chrysantheme der Firma Florigene wurde allerdings von der UK Competent Authority festgehalten, dass Blätter und Knospen von Chrysanthenen in der Japanischen Küche verwendet werden; der Verzehr von GVP könnte daher eine mögliche gesundheitliche Gefahr darstellen (DEFRA 2003). Der Zulassungsantrag dieser GVP in der EU wurde bereits vor Jahren zurückgezogen (RKI o. J.).

Tabelle 6: Risikobewertung der von Florigene entwickelten GV-Nelke mit veränderter Blütenfarbe (Linien 123.2.38, 123.2.2, 11363, 123.8.8). (Quelle: OGTR 2003: iii-iv).

Toxicity or allergenicity to humans

GM carnation is unlikely to prove more toxic or allergenic to humans or other organisms than conventional carnation because:

- there have been no reports of adverse effects to human health and safety as a result of the current commercial release of carnation, which was approved in 1995;
- carnations are used for ornamental purposes only;
- concentrations of delphinidin in GM carnation are similar to a range of delphinidin producing plants including those commonly eaten by humans without adverse consequences, and toxicity studies of delphinidins and other anthocyanins using mammalian models indicate very low levels of toxicity;
- no differences were found in the biochemical profiles of GM and conventional carnation as revealed by chromatography studies;
- proteins related to the introduced proteins are common in edible plants;
- pollen is produced in very low quantities and is not aeroallergenic; and
- no homology of the novel proteins with sequences from known toxins or allergens was found.

Toxicity to other organisms

GM carnation is unlikely to prove more toxic to other organisms than conventional carnation because:

- concentrations of delphinidin in GM carnation are similar to a range of delphinidin producing plants, and toxicity studies of delphinidins and anthocyanins using mammalian models indicate very low levels of toxicity;
- no differences were found in the biochemical profiles of GM and conventional carnation as revealed by chromatography studies of phenolic acids and volatile gases;
- proteins related to the introduced proteins are common in edible plants;
- no reports of adverse toxicity have been found;
- no toxic effects of GM carnation were found on the germination and growth of a number of plants; and
- no differences were found in the quantities of bacteria and fungal spores in soil taken from around GM and conventional carnation.

Weediness

The risk of GM carnation establishing as a weed is negligible, and not likely to be greater than that of conventional carnation because:

- GM carnation does not share any life history characters with weedy species and the introduced proteins will not change these characters;
- the presence of the SuRB gene will only confer a selective advantage in those environments where weeds are controlled by ALS inhibiting herbicides. These herbicides are not used in the carnation industry and carnations exist exclusively as a managed cultigen;
- GM carnation has an extremely low potential for dispersal by natural means as it does not set seed;
- GM carnation does not spread by asexual reproduction without human intervention; and
- carnation has never been found as a weed in any of the countries that it is cultivated in, including Australia.

Transfer of introduced genes to other organisms

The likelihood of gene transfer from GM carnation to cultivated carnation is negligible because:

- GM carnation like many non GM carnation cultivars are effectively sterile;
- *Dianthus caryophyllus* is not sexually compatible with naturalized carnation species or with other species of the same family, and is geographically isolated from many of the populations of naturalized *Dianthus* species;
- there are no records of gene transfer from non-GM carnation to other plant species;
- natural events of horizontal gene flow from plants to distantly related organisms is extremely rare; and
- the probability of non-homologous recombination of intact plant DNA with the DNA of other organisms is extremely low.

In einem Expertenbericht für die Tasmanische Regierung wurde ebenfalls vermerkt, dass bisherige Forschungsergebnisse nur ein geringes Risiko von GV-Nelken für die Umwelt darstellen (Department of Primary Industries, Water and Environment 2001). Es werden allerdings auch folgende Maßnahmen für die Zukunft gefordert:

- weitere Untersuchungen in Bezug auf den möglichen Gentransfer auf Mikroorganismen;
- GV-Pflanzen sollten in geschlossenen Systemen angebaut werden (Verhinderung des Gentransfers, leichtere Trennung von konventionellen Pflanzen);
- GV-Pflanzen sollten nicht in der Nahrungskette landen.

In einer gemeinsamen Studie des Österreichischen Umweltbundesamtes und des IFZ wurden die Risikoabschätzung von GV-Nelken in den Antragsunterlagen nach der Richtlinie 90/220/EWG untersucht (Spök et al. 2002: 206ff). Diese wurde wie folgt charakterisiert:

- keine toxischen und allergenen Wirkungen sind zu erwarten, da i) keine neuen Proteine oder Substanzen produziert werden, ii) in der Literatur keine beschrieben werden, iii) keine allergenen oder anderweitige Beschwerden nach dem Verkauf in Australien aufgetreten sind.
- Zucht findet vor allem in Glashäusern, in einigen Fällen auch im Freiland statt; Anwendung erfolgt als Schnittblumen, Stecklinge oder Nachzucht⁷⁹.
- Verzehr ist unwahrscheinlich (GVP nicht für Lebens- oder Futtermittelzwecke), jedoch Kontakt bzw. Pollenbelastung theoretisch möglich; auf Grund der Klebrigkeit und der Ummantelung der Staubbeutel ist ein Pollenflug aber unwahrscheinlich.
- Substanzielle Äquivalenz trifft zu, da das Protein als nicht neu und deshalb nicht als allergen eingestuft wird.

Es wird allerdings auch kritisch vermerkt, dass:

- keine experimentellen Untersuchungen zur Toxizität durchgeführt wurden;
- auf mögliche toxische Auswirkungen der verschiedenen DNA-Sequenzen z. T. nicht eingegangen wird;
- auf mögliche Auswirkungen auf die Umwelt (da nicht immer Glashausanbau) und sekundäre Effekte nicht eingegangen wird;
- hinsichtlich eines irrtümlichen Verzehrs auch konventionelle Nelken auf eine mögliche Toxizität überprüft werden müssten.

Bei der Risikobewertung von Glashausversuchen mit GV-Rosen (*Rosa hybrida*) in Australien, wurde vom Genetic Manipulation Advisory Committee (GMAC 1994a, b) festgehalten, dass ein geringes Risiko besteht (Glashausversuch, Blüten werden entfernt, Pflanzen werden geschnitten bevor Pollen für Insekten zugänglich ist, neue Gene zeigen keine gefährlichen Eigenschaften, Hybridisierung mit wilden Rosen unwahrscheinlich, etc.). Es wurde allerdings auch darauf hingewiesen, dass zwar derzeit *Rosa hybrida* nicht für den menschlichen Verzehr genutzt wird, sollte sich dies ändern, müsste vor der Kommerzialisierung ein Toxizitätstest durchgeführt werden.

⁷⁹ Die Bezeichnung Anwendung bezieht sich hier auf den Produzenten bzw. auf den Verkäufer. Zum Verkauf werden GV-Nelken nur als Blüten, Schnitte oder ganze Pflanzen angeboten (DEFRA 2003).

Ähnliche Beurteilungen bzw. Maßnahmen wurden auch für Feldtests von GV-Pelargonien (*Pelargonium x hortorum*)⁸⁰ erstellt bzw. festgehalten (USDA/APHIS 1997): die GVP zeigt keinen Schädlingscharakter, Geranium- und Pelargoniumarten gelten nicht als Unkräuter, es gibt keine Beweise für eine Auskreuzung zwischen der GV-Pelargoniumart und wild wachsenden Geraniaceae, es kommt zu keiner Ausbildung von Samen ohne die Bestäubung von Menschenhand, der Pollen ist schwer und wird durch Wind nicht weit vertragen, die Dolden werden vor einer möglichen Samenreife entfernt und zerstört, eine Pufferzone von 150 Fuß (ca. 46 m) zu anderen Geranium-Kulturen wurde eingerichtet, die GV-Pflanze besitzt keine selektiven Vorteile gegenüber nicht-GVP, nicht-Ziel-Effekte der neuen Eigenschaften werden ausgeschlossen (da z. B. keine toxischen Substanzen produziert werden), Toxizitätstests (z. B. an Säugern und Insekten) zeigen keine negativen Auswirkungen auf Nicht-Ziel-Organismen (sollten z. B. Pflanzen gegessen werden, werden die neuen Peptide wahrscheinlich abgebaut), GVP sind Zierpflanzen (keine primären Nahrungspflanzen) und werden mit Nahrungspflanzen keine Hybriden bilden. Unter Einhaltung der angegebenen Auflagen und der Standard-Züchtungsmethoden, wird eine Ausbreitung der Gene via Pollen oder Samen als minimal betrachtet.

Bei der Kultivierung von jeder Art von GVP in der Umwelt, müssen v. a. folgende Punkte beachtet werden: das Potenzial zum Gentransfer und zur Unkrautbildung, Nebeneffekte auf Nicht-Ziel-Organismen und das Ökosystem, die Expression von genetischem Material von Pathogenen, unerwartete Effekte und auch die Arbeitssicherheit. Diese Risikopunkte müssen auch für GV-Zierpflanzen gelten, die ausgesetzt werden oder verwildern (ICSU 2003).

6.2.3.1.1 Mögliche spezifischen Risiken

Bislang werden keine spezifischen Risiken ausgehend von GV-Zierpflanzen diskutiert, da diese Pflanzen weder Bestandteil der menschlichen noch der Nutztierernährung sind oder auch anderweitig kaum in nennenswerten Mengen in die Nahrung gelangen können; die Exposition ist insgesamt gering. Das ändert sich auch nicht unbedingt, wenn bei Zierpflanzen über Schnittblumen hinausgehend vermehrungsfähige Pflanzen für öffentliche und private Gartenanlagen auf den Markt kommen. In diesen Fällen kann zwar zumindest mit Tierfraß gerechnet werden, die Risikodimension unterscheidet sich aber in Bezug auf die Exposition nur dadurch, dass vermutlich mehr VerbraucherInnen in Kontakt mit der ganzen (lebenden) Pflanze kommen. Aus dem Charakter des Produkts als Zierpflanze, die nicht auf homogene und großflächige Kulturen beschränkt ist und lediglich professionell durch den Landwirt gehandhabt wird, ergibt sich als mögliches spezifisches Problem, die Frage nach der Umsetzung des mittlerweile vorgeschriebenen Monitorings von GV-Pflanzen (siehe Richtlinie 2001/18/EG) bei einem Anbau in Hausgärten und Parkanlagen⁸¹. Weitestgehend im Spekultativen bleibt derzeit, ob die Verbesserung der Haltbarkeit in der Vase, eine Erhöhung der Fitness im Anbau bewirken könnte.

⁸⁰ Neben Resistenzen, wurde bei dieser Zierpflanze auch eine verlängerte Haltbarkeit eingekreuzt.

⁸¹ In Bezug auf die Umsetzung des Monitorings, sei auch auf GV-Gras bzw. -Rasen (verschiedene Toleranzen, langsames Wachstum) hingewiesen (CSU 2003). Auch hier wird z. B. bei einem Einsatz in privaten Gärten eine Überwachung schwer durchführbar.

6.2.4 Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen

Den gesichteten Dokumenten waren keine Empfehlungen bezüglich eines Anpassungsbedarfes – sei es im Bereich von Zulassungsverfahren oder Risikobewertungen – zu entnehmen.

6.3 Tabak

6.3.1 Stand der Technik

Die Gentechnik hat bereits vor über zwei Jahrzehnten Einzug in die Tabak-/Raucherindustrie gehalten. Damals war es der US Konzern Brown & Williams Co., der zusammen mit einer Biotech-Firma eine Tabakpflanze mit erhöhtem Nikotingehalt entwickelte. Auf Grund gesetzlicher Maßnahmen und der Unpopularität dieser Entwicklung, wurde die Vermarktung allerdings Ende der 90iger eingestellt (Hammond 1998, OCA 2002, The Holland Sentinel 1998, USA Today 1999)⁸².

Jüngere Entwicklungen gehen mit der Herstellung von Zigaretten mit niedrigem bis keinem Nikotingehalt in die entgegengesetzte Richtung. Dabei wird ein Gen inaktiviert, wodurch es zu einer Blockade der Nikotinproduktion kommt (Fairclough 2001). Im September 2002 erhielt die US Firma Vector Tobacco Inc. die Zulassung für GV-Tabak mit reduzierten Nikotingehalt (ISB 2003a, OECD o. J.a); Anfang 2003 kam die Zigarettenmarke „Quest“ in sieben US-Staaten auf den Markt (Vector Tobacco Inc. 2003a). Primäres Ziel der Firma ist nach eigenen Angaben, den Raucher selbst bestimmen zu lassen, wie viel Nikotin er konsumieren will sowie die Schaffung einer nikotinfreien Umgebung. Zunächst wurde an eine Vermarktung als Entwöhnungsmittel gedacht; das hätte eine aufwändige Zulassung durch die US FDA erfordert. Um dies zu vermeiden und schneller auf den Markt zu kommen, wurde diese Vermarktungslinie vorerst eingestellt (NACS 2003, Dalesio 2003)⁸³.

Weiterer Feldanbau sowie Freisetzungsversuche mit GV-Tabak (reduzierter Nikotingehalt) werden in den USA (Vector Tobacco, North Carolina State University, University of Florida), Kanada (Vector Tobacco) und Argentinien (V.T. Argentina, Vector Argentina) betrieben (CFIA 2002, 2003; Comision Nacional Asesora de Biotecnologia Agropecuaria o. J.; ISB 2003b, OECD o. J.b). Auch in Tansania wurden Anpflanzungen genehmigt (Simbeye 2002).

6.3.2 Regelungskontexte auf Produktebene

Für GV-Tabak bzw. -Zigaretten gibt es derzeit keine speziellen Zulassungsverfahren auf Ebene der EU. In der Richtlinie 2001/37/EG zur Herstellung, Aufmachung und zum Verkauf von Tabakerzeugnissen in der EU, wird festgehalten, dass der Begriff „Tabakerzeugnisse“ auch Erzeugnisse aus GV-Tabak inkludiert.

⁸² Trotz des Verkaufs von Zigarettenmarken, die zumindest teilweise mit diesem GV-Tabak versetzt waren (siehe u. a. OCA 2002, The Holland Sentinel 1998, USA Today 1999), konnten im Internet und in den Datenbanken (z. B. ISB 2003a, b; OECD o. J.a, b) keine Informationen über das Zulassungsverfahren gefunden werden.

⁸³ Mittlerweile wurde bei der FDA nach den Kriterien für ein Entwöhnungsmittel angefragt (Vector Tobacco Inc. 2003b).

6.3.3 Mögliche Risiken

6.3.3.1 Risiken ausgehend von der GVP

Das einzig diskutierte Risiko in Zusammenhang mit den hier beschriebenen GV-Tabaksorten, ist eine mögliche Auskreuzung mit konventionellem Tabak. Obwohl nach mehrjährigen und vom USDA kontrollierten Feldversuchen keine Anzeichen für eine Auskreuzung festgestellt wurden, wird dieses Risiko vor allem von jenen Farmern und Tabakkonzernen (u. a. Philip Morris) hervorgehoben, die ausschließlich konventionellen Tabak verwenden wollen; sie argumentieren damit, dass es trotz aller Tests auch bei GV-Soja und -Mais zu Auskreuzungen mit ihren konventionellen Gegenständen gekommen ist. Die Befürchtungen richten sich allerdings nicht auf mögliche Gefahren für die Umwelt oder den Menschen, es geht dabei vielmehr um ökonomische Aspekte. VerbraucherInnen aus Europa und Asien würden voraussichtlich keinen GV-Tabak akzeptieren und bei einer eventuellen Kontamination keine Produkte mehr aus den USA kaufen (Akre 2002, Harrison 2002, Knox 2001, Williams 2001)⁸⁴. Von anderer Seite wird allerdings betont, dass erstens durch die Blockade der Nikotinsynthese keine „andere“ Pflanze kreiert wurde, und dass zweitens die Gefahr einer Auskreuzung sehr gering ist (Fairclough 2001).

Das USDA hat Richtlinien für den Anbau von GV-Tabak erlassen. Diese beinhalten z. B. die Anlegung von Pufferzonen zwischen GV und konventionellen Tabakanbauflächen von mehr als 1000 Fuß (ca. 300 m), und die Entfernung von Blüten (um eine mögliche Auskreuzung zu verhindern). Darüber hinaus musste Vector Tobacco mit dem Anbau in den USA auf nicht-traditionelle Tabak-Staaten ausweichen (Akre 2002, ENN 2001). Von Vector Tobacco wird auch versichert, dass es zu keiner Vermischung zwischen normalen und GV-Tabak während der Verarbeitung und Herstellung von Zigaretten kommt (Vector produziert neben „Quest“ auch noch andere, nicht-GV Zigarettenmarken).

6.3.3.2 Risiken ausgehend von den Produkten

Bei dieser Risikodiskussion wird ausschließlich auf die Werbung bzw. Vermarktung der Zigaretten eingegangen; die genetische Veränderung spielt dabei keine Rolle.

Der Konsum von Zigaretten wird generell als Risiko betrachtet. Durch die Zulassung und Einführung von Nikotin-armen bzw. -freien Zigaretten wird befürchtet, dass VerbraucherInnen von „gesünderen“ Zigaretten ausgehen und daher zum Beginnen, Weiterrauchen oder Wiederaufnehmen animiert werden könnten (Roan 2002, Harrison 2002); von den vermutlich ca. 4000 krebserregenden Substanzen einer Zigarette stellen Nikotin und Nitrosamine aber nur einen Teilaspekt in Bezug auf medizinisch relevante Wirkungen dar (Wissenschaft 2001).⁸⁵

⁸⁴ Der Streit zwischen Tabakkonzernen, die konventionellen Tabak anbauen (v. a. Philip Morris und British American Tobacco), und Vector Tobacco ging in Argentinien so weit, dass Teile von Vectors Anbauflächen aus Angst einer möglichen Auskreuzung – und auch wegen der fehlenden behördlichen Anbauerlaubnis – aufgegeben und die GV-Pflanzen verbrannt werden mussten (Fairclough 2001).

⁸⁵ Der Hersteller behauptet allerdings auch nicht, dass seine Zigaretten sicherer sind oder einen reduzierteren Gehalt an Karzinogenen enthält (AP 2003, Vector Tobacco Inc. 2003b).

Untersuchungen zur Toxizität von GV-Tabak bzw. -Zigaretten wurden in der Literatur nicht gefunden⁸⁶. Das American Council on Science and Health stellt allerdings nochmals fest, dass die Gentechnik gut getestet und sicher ist – nicht die Biotechnologie macht die Zigaretten gefährlich, sondern der Tabak (Ardell 2001).

6.3.3.2.1.1 Mögliche spezifischen Risiken

Auf der GVP-Ebene sind mit folgender Ausnahme keine spezifischen Risikodimensionen erkennbar: das Risikomanagement ist hier abermals gefordert, Bedingungen für eine Koexistenz von konventionellem und GV-Tabak zu ermöglichen. Verschärfend käme noch hinzu, dass Tabak auch für Biopharming eingesetzt und sogar als Hoffnungsträger gehandelt wird, so es erforderlich sein sollte, von traditionellen Lebens- und Futtermittelpflanzen abzugehen. Somit liegen drei verschiedene – voneinander zu trennende – Kategorien von Tabakpflanzen vor.

6.3.4 Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen

In den USA wird vor allem die zu geringe Kontrolle über die Erzeugnisse der Tabakindustrie diskutiert. Im Frühjahr 2000 wurde von einem Gericht beschlossen, dass konventionelle Tabakprodukte nicht in den Regelungsbereich der FDA fallen; „konventionell“ schließt in diesem Zusammenhang auch Tabakprodukte aus GV-Tabak ein. Die FDA ist ausschließlich für die Regulation von Entwöhnungsmitteln- bzw. -drogen zuständig (Division of Drug Information, pers. Mitt.)⁸⁷. Es wird befürchtet, dass – solange die FDA nicht die Autorität bekommt über solche Produkte zu wachen (wie es z. B. beim Nikotin-Pflaster oder -Kaugummi geschieht) – die VerbraucherInnen nicht vollständig über die möglichen Risiken aufgeklärt werden.

Im Falle der Zigarettenmarke „Quest“ wurde auch festgehalten, dass diese Zigaretten ohne besondere Verfahren in Neuseeland importiert und verkauft werden könnten (und womöglich vom VerbraucherInnen als „gesund“ betrachtet werden). Dies würde sich allerdings ändern, wenn dieses Produkt als Entwöhnungsmittel geführt wird (Fraser 2001). Auch hier wird bemängelt, dass neue Tabakprodukte entwickelt werden und die entsprechenden Kontrollorgane fehlen. Der neuseeländischen Regierung wurde nahe gelegt, bestehende Gesetze anzupassen und Kontrollmöglichkeiten zu etablieren.

6.4 Phytoremediation

6.4.1 Stand der Technik

Unter Remediation versteht man die Reinigung bzw. Sanierung kontaminierter Böden und Gewässer von Schadstoffen wie z. B. Schwermetallen, Pestiziden und Sprengstoffen⁸⁸. Während

⁸⁶ Die einzige Ausnahme stellt ein Kongress-Auszug von Sun et al. (2002) dar. Bei ihren Untersuchungen zur Toxizität von GV-Tabak wurden im Vergleich zu normalen Tabak keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Es wird allerdings nicht weiter erläutert, um welche Art von GV es sich dabei handelt.

⁸⁷ Gefordert wird aber eine nationale Tabakforschungsstrategie (inkl. FDA, nationale Gesundheitsorganisationen, Zentralen für Krankheitskontrollen und -vorsorge, etc.) (Ballin 2000).

⁸⁸ Auf Grund des Einsatzes im Bereich des Umweltschutzes, zählt diese Technologie zur Weißen (Heiderich 2002) oder Grünen Biotechnologie (Ghosh 2001).

bei der Bioremediation niedere Organismen wie Bakterien oder Pilze verwendet werden, kommen bei der Phytoremediation höhere Pflanzen zum Einsatz (Ghosh 2001, Krämer & Chardonnens 2001, Pletsch et al. 1999, Pulford & Watson 2003). Vorteile von höheren Pflanzen gegenüber Mikroorganismen werden v. a. in der leichteren Kontrolle und höheren Akzeptanz in der Bevölkerung gesehen (Ensley 1996, Meagher & Rugh 1996, Royal Commission on Genetic Modification 2001, Rugh et al. 2000, University of Washington 2003). Je nach gewünschtem Effekt kann man folgende Strategien unterscheiden:

- Phytoextraktion: Aufnahme und Speicherung von Schadstoffen in erntefähigen Pflanzenteilen (z. B. Blätter);
- Phytovolatilisation: Aufnahme und Umwandlung von Schadstoffen in flüchtige Stoffe und Abgabe in die Atmosphäre;
- Phytodegradation: Reduktion des Gehaltes an Schadstoffen unter Mithilfe von assoziierten Mikroorganismen;
- Phytostabilisation: Verminderung der Mobilität von Schadstoffen;
- Rhizofiltration: Aufnahme von Schadstoffen über das Wurzelsystem.

Phytoremediation als solches ist nicht neu und kein Spezifikum der Gentechnik; so können z. B. Bäume Schwermetalle aufnehmen, sie entgiften und in den Blättern speichern. Durch den Einsatz der Gentechnik soll vor allem diesbezügliche Leistungen der Pflanzen gesteigert werden. Dies beinhaltet eine Steigerung der Wachstumsraten und eine Erhöhung der Toleranz, Akkumulation und Umwandlung von Schadstoffen, was wiederum in einer schnelleren Sanierung des Bodens resultiert (BioSicherheit o. J., 1; Glass 1997b, Kärenlampi et al. 2000, Pilon-Smits & Pilon 2002)⁸⁹. Soll eine Pflanze auf Grund ihres Einsatzes zur Remediation genetisch verändert werden, dann sind eine hohe Produktion an Biomasse, eine hohe Widerstands- und Konkurrenzfähigkeit im Zielgebiet, und eine bereits vorhandene Remediations-Grundkapazität Voraussetzung. Häufig eingesetzte Pflanzen sind in Tabelle 7 aufgelistet. Insbesondere die Pappel eignet sich sehr gut, da sie das ganze Jahr über relativ schnell wächst, viel Biomasse produziert, widerstandsfähig gegenüber Schwermetallen ist, ein ausladendes Wurzelsystem ausbildet und sowohl unter terrestrischen als auch semi-aquatischen Bedingung gedeiht (BioSicherheit 2003b; Glass pers. Mitt.).

Tabelle 7: Pflanzen die mittels Gentechnik für Remediationszwecke verändert werden.

Organismus	aufgenommene Substanzen bzw. gewünschte Wirkung	Literatur
Ackerschmalwand (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	Arsen, Quecksilber	Bizily et al. 1999, 2000; Dhankher & al 2002; Doucleff & Terry 2002; Heaton et al. 1998; ICSU 2003; Powell 2002; Rugh et al 1996
Pappel (<i>Populus sp.</i>)	Cadmium, Quecksilber, Schwermetalle und Pestizide, Trichlorethylen	APGEN 2003b, c; BioSicherheit o. J., c, e; CEQ & OSTP 2001; Glass pers. Mitt.
Reis (<i>Oryza sativa</i>)	Quecksilber	Heaton et al. 2003

⁸⁹ Die Anzahl der inserierten Gene unterscheidet sich je nach Pflanzenart bzw. erzeugter Eigenschaften, liegt aber zumeist bei einem oder zwei Genen (siehe u. a. Kärenlampi et al. 2000, Krämer & Chardonnens 2001).

Organismus	aufgenommene Substanzen bzw. gewünschte Wirkung	Literatur
Senfkohl, Japanischer Senf (<i>Brassica juncea</i>)	Schwermetalle und Pestizide, Cadmium, Selen	Montes-Bayon & al 2002; Terry 2001; Liang Zhu et al 1999
Tabak (<i>Nicotiana tabacum</i> , <i>N. glauca</i>)	Arsen, Cadmium, Quecksilber, Schwermetalle und Pestizide	Gisbert et al. 2003; Heaton et al. 1998; Macek et al. 2002; ICSU 2003; Ruiz et al. 2003; Shearer 2002
	Entgiftung von TNT, Entschärfung von Sprengstoffen, Zerstörung chemischer Waffen	Bruce 2003; French & al 1999; Hannink & al 2001; Hooker & Skeen 1999; Wong 2001; Trivedi 2001
Tulpenbaum (<i>Liriodendron tulipifera</i>)	Quecksilber	Rugh et al 1998

x): *Noch nicht durchgeführt, aber durchaus denkbar wäre auch eine genetische Veränderung bei der Sonnenblume Helianthus annuus, welche zur Rhizofiltration von Uran getestet wurde (Dushenkov et al. 1995, Glass 1997a). Weitere allgemeine Angaben zu GV-Pflanzen zu Remediationszwecken finden sich in Bakshi 2003; Dunwell 1999; Ghosh 2001; Gleba et al. 1999; Kärenlampi et al 2000; Krämer & Chardonnens 2001; Meagher 2000; Meagher et al. 2000; Nedelkoska & Doran 2000; Pilon-Smits & Pilon 2000, 2002; Rugh et al. 2000; Tychinin & Kosterin 2002.*

Kommerziell sind noch keine GV-Pflanzen zur Remediation zugelassen, allerdings gibt/gab es einige Feldversuche⁹⁰ – vor allem in den USA, aber auch in Deutschland (Tabelle 8)⁹¹. Es wird vermutet, dass erst in 10 bis 20 Jahren GV-Gehölze – so z. B. Bäume zur Remediation – auf den europäischen Markt kommen (BioSicherheit 2002a); in den USA rechnet man hingegen mit einer Markteinführung in den nächsten Jahren⁹² (Glass pers. Mitt.; Watanabe 2001).

Tabelle 8: Feldversuche mit GV-Pflanzen zur Remediation. (Quellen: APGEN 2003a, b; BioSicherheit o. J.; Glass pers. Mitt.; ISB 2003b; JRC 2003, o. J.; RKI o. J.).

Organismus	Antragsteller	Land
<i>Brassica</i> sp.	ARS	USA
Pappel (<i>Populus</i> sp.)	Applied PhytoGenetics Inc., Universität von Georgia	USA
	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg ⁹⁾ , Universität Tübingen	Deutschland
Reis (<i>Oryza sativa</i>)	Applied PhytoGenetics Inc.	USA
Tabak (<i>Nicotiana</i> sp.)	Universität von Georgia, Universität von Kentucky	USA

x): *Es sind auch Freisetzen in Russland geplant (BioSicherheit 2003a).*

⁹⁰ Es ist allerdings auch möglich, dass Kunden für solche Feldversuche bezahlen – in diesem Sinn meint David Glass, Chief Executive Officer von AppliedPhytoGenetics Inc., sind GV-Pflanzen zur Remediation bereits auf dem Markt (pers. Mitt.). So wurde im Juli 2003 mit dem ersten kommerziellen Feldversuch mit transgenen Pappeln (*Populus deltoides*) zur Remediation von Quecksilber in den USA begonnen (APGEN 2003b).

⁹¹ Möglicherweise wurden auch in China GVP zur Remediation auf dem Feld getestet; allerdings gibt es dafür keine genaueren Referenzen (Glass pers. Mitt.). Experimente (z. B. im Glashaus) werden zumindest mit GV-Tabak gemeldet (He et al. 2001; People's Daily 2002; Tian et al. 2002).

⁹² In den ersten drei bis fünf Jahren nach der Markteinführung, wird der Einfluss von transgenen Pflanzen gegenüber konventionellen Remediationsmethoden als relativ gering gesehen. Erst nach dieser Zeit könnten GV-Pflanzen an Wert gewinnen (Glass pers. Mitt.).

In diesem Zusammenhang sei auch auf weitere mögliche Einsatzperspektiven von GV-Pflanzen hingewiesen⁹³:

- Biosensoren, Biomarker: dabei werden z. B. Tabakpflanzen genetisch so verändert, dass sie in Gegenwart von Trinitrotoluol (TNT) wachsen können; darüber hinaus sind sie auch dazu befähigt, über spezielle Erkennungsmechanismen (z. B. Fluoreszenz) anzuzeigen, ob TNT – z. B. in Form von Landminen – im Boden vorhanden ist; diese und ähnliche Mechanismen sind auch für den Nachweis von Radioaktivität und zum Monitoring von Schadstoffbelastungen denkbar (de Visser et al. 2000, Kovalchuk et al. 1999, Monciardini et al. 1998, Pew 2001).
- die Akkumulation von Metallionen wie Gold und Silber, die in sehr geringen Konzentrationen im Boden vorhanden sind (Bellamy 2000).
- „Fortified Food“: landwirtschaftliche Nutzpflanzen können einerseits durch die Erhöhung bzw. Herstellung von Toleranzen auf qualitativ minderwertige Böden (z. B. saure Böden) ausgedehnt werden (Ghosh 2001), andererseits wird durch die gesteigerte Aufnahme von essenziellen Nährstoffen, wie z. B. Eisen, eine Qualitätssteigerung erreicht (Goto et al. 1999, Guerinot & Salt 2001).

6.4.2 Regelungskontexte

Für GV-Pflanzen zur Remediation gibt es derzeit jenseits der gentechnikspezifischen Richtlinie 2001/18/EG keine speziellen Zulassungsverfahren.⁹⁴

In den USA obliegt die Risikoabschätzung von transgenen Pflanzen zur Remediation der USDA (APHIS)⁹⁵ und der EPA⁹⁶. Bevor eine Remediation durchgeführt wird, unabhängig ob mit GV- oder konventionellen Pflanzen, wird von der EPA die Sicherheit des Verfahrens geprüft (CEQ & OSTP 2001; EPA 2001; Glass 1997a, pers. Mitt.; Sayre 2003).

In einer Studie des Council on Environmental Quality und Office of Science and Technology Policy wird festgehalten, dass GV-Pappeln in Zukunft nicht unbeschränkt vermarktet werden und dass die Befreiung von der staatlichen Kontrolle unwahrscheinlich ist; diese Anwendung benötigt behördliche Kontrolle, damit Umwelt und Arbeiter geschützt werden (CEQ & OSPT 2001). Deshalb wurde von der APHIS spezielle Richtlinien für die Notifizierung von GV-Pflanzen

⁹³ Die Symbiose zwischen Leguminosen (z. B. Luzerne) und GV-Knöllchenbakterien wird ebenfalls zur Remediation getestet. Dabei werden toxische Kohlenwasserstoffe in Wasser und Kohlendioxid umgewandelt (Hollowell et al. 1999, de Visser et al. 2000).

⁹⁴ Auf EU-Ebene könnten allerdings im Zuge einer Remediation – konventionell oder GV – folgende Richtlinien relevant sein (DTI o. J.): Richtlinie 91/271/EWG des Rates vom 21. Mai 1991 über die Behandlung von kommunalem Abwasser. Amtsblatt Nr. L 135 vom 30.5.1991 S. 0040-0052; Richtlinie 96/61/EG des Rates vom 24. September 1996 über die integrierte Vermeidung und Verminderung der Umweltverschmutzung. Amtsblatt Nr. L 257 vom 10.10.1996 S. 0026-0040; Richtlinie 1999/31/EG des Rates vom 26. April 1999 über Abfalldeponien. Amtsblatt Nr. L 182 vom 16.7.1999 S. 0001-0019; Richtlinie 2002/96/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 über Elektro- und Elektronik-Altgeräte. Amtsblatt Nr. L 37 vom 13.2.2003 S. 0024-0038.

⁹⁵ Generell gilt für alle Freilandversuche mit GVP: „*Permit applications must include a description of the modifications made to the plant, data characterizing the stability of these changes, and a description of the proposed field test and the procedures to be used to confine the plants in the test plot. Submitters must also assess potential environmental effects...*“ (Glass 1997a: 51-52).

⁹⁶ Einige der zu sanierenden Bodenflächen unterliegen darüber hinaus weiteren Regulationen, z. B. Abfallgesetzen – diese beziehen sich allerdings nicht auf gentechnikbezogene Aspekte (Glass pers. Mitt.).

– in diesem Fall für Bäume (Pappel) – erlassen (Tabelle 9). Auch das australische Office of the Gene Technology Regulator gibt einige Punkte an, die vor dem Einsatz von GV-Organismen zur Bioremediation berücksichtigt werden müssen (Tabelle 10).

Tabelle 9: Kriterien des APHIS zur Notifizierung von GV-Pflanzen zur Remediation (Quelle: CEQ & OSPT 2001: 9).

<ul style="list-style-type: none"> - The introduced genetic material is "stably integrated" in the plant genome. - The function of the introduced genetic material is known and its expression in the regulated article does not result in plant disease. - The introduced genetic material does not: (i) cause the production of an infectious entity, (ii) encode substances that are known or likely to be toxic to nontarget organisms known or likely to feed or live on the plant species, or (iii) encode products intended for pharmaceutical use. - To ensure the introduced genetic sequences do not pose a significant risk of the creation of any new plant virus, they must be: (i) noncoding regulatory sequences of known function, or (ii) sense or antisense genetic constructs derived from viral genes from plant viruses that are prevalent and endemic in the area where the introduction will occur and that infect plants of the same host species. - The plant has not been modified to contain the following genetic material from animal or human pathogens: (i) any nucleic acid sequence derived from an animal or human virus, or (ii) coding sequences whose products are known or likely causal agents of disease in animals or humans.

Tabelle 10: Zu berücksichtigende Punkte bei der Bioremediation mit GV-Organismen (Quelle: OGTR 2002).

Relevant consideration for the risk assessment	Indication of what is being assessed from these data
Information about the expected interaction between the GMO and the target substrate for bioremediation	
<ul style="list-style-type: none"> - Identification of the target substrate for bioremediation; - the effect the parent organism has on the target substrate; - the effect the GMO is expected to have on the target substrate; - the substances other than the target substrate that can be metabolised by - the GMO and that cannot be metabolised by the parent organism; 	Background information relating to all potential hazards.
Information about the GMO and its impact on the environment	
<ul style="list-style-type: none"> - Whether the GMO will be self-sufficient if added to the contaminated site or whether additional measures may be required (for example, provision of supplementary nutrients and growth factors, or other environmental modifications); 	Potential for survival of the GMO;
<ul style="list-style-type: none"> - Any metabolites produced by the GMO that may have deleterious effects on other organisms directly, or indirectly, through concentration in the food chain; 	Potential for toxicity of the GMO for humans and other organisms;
<ul style="list-style-type: none"> - Effects the GMO might have on water, air or soil quality; 	Potential hazards to water, air or soil quality (including but not limited to effects on soil biota);
<ul style="list-style-type: none"> - Effects the GMO might have on organisms that ingest it; 	Potential toxicity for humans or other organisms;
<ul style="list-style-type: none"> - Whether the GMO will be dispersed from the site of application and, if so, the proposed mechanisms involved and the likely consequences. 	Potential for escape from the release area, and risks related to this.

6.4.3 Mögliche Risiken⁹⁷

Die Risikodiskussion bei der Phytoremediation mit GVP beschränkt sich auf Grund der noch relativ frühen Entwicklungsstufe vornehmlich auf den Kreis von Wissenschaftler und Entwickler. Primäre Risiken ausgehend von der GVP werden hauptsächlich im Gentransfer, in der Instabilität der neuen Eigenschaften und in einer Erhöhung der unkrautartigen Eigenschaften gesehen (Tabelle 11). Diese Gefahren gelten zwar generell für GV-Pflanzen, im Fall der Phytoremediation muss allerdings beachtet werden, dass es sich dabei um Pflanzen handelt, die...

- eventuell als Schadstoffspeicher fungieren und als solche besondere Toxizität haben;
- einen beabsichtigten ökologischen Effekt haben sollen;
- einen gewissen Fitnessvorteil besitzen und ökologische Auswirkungen im Fall von Auskreuzungen und Invasion schwer abzuschätzen sind (hier muss vor allem beachtet werden, dass diese Pflanzen nicht in Glashäusern, sondern im Freiland ihre Anwendung finden werden);
- mit hoher Wahrscheinlichkeit komplexe genetische Änderungen aufweisen, was wiederum zu einem höheren Potenzial von Sekundäreffekten führt.

Tabelle 11: Potenzielle Risiken ausgehend von der GVP, die für Phytoremediationszwecke eingesetzt werden.

Mögliche Risiken	Risikomanagementmaßnahmen	Literatur
Gentransfer auf Boden-MO (v. a. Mykorrhiza)	k.A.	BioSicherheit o. J., c, f, g
Gentransfer über Pollen und Samen; Auskreuzung mit verwandten (z. B. unkrautartigen) Arten ^{a)} oder Nahrungspflanzen ^{b)} ; Ausbildung von Wurzelschösslingen	Sterilitäten erzeugen; Blütenbildung verhindern; Blütenknospen bzw. Pflanze vor der Blütenbildung entfernen; Pollenproduzierende Organe mit Beutel abdecken; Verwendung von unreifen Pflanzen ^{c)} ; Pufferzonen errichten; Nach Beendigung der Remediation Austriebe und gesamte Pflanze vernichten; Verwendung von Pflanzen, die keine bzw. weit entfernte wild wachsenden Verwandten haben	APGEN 2003c; BioSicherheit o. J., d, h, k; CEQ & OSTP 2001; Glass 1997a; Linacre et al. 2003; Locke 2003; Pena & Seguin 2001; Pilon-Smits & Pilon 2002; University of Washington 2003; Watanabe 2001
	„Chloroplast genetic engineering“ – keine Ausbreitung von Transgenen via Pollen	Ruiz et al. 2003
Instabilität der neuen Eigenschaften (v. a. bei langlebigen Bäumen)	k.A.	BioSicherheit o. J., c, i, j, k

Anmerkungen: k.A...keine Angaben.

⁹⁷ Wie bei den GV-Zierpflanzen sind bei der Phytoremediation GVP und Endprodukt ident; auf eine Unterteilung in GVP- vs. Produkt-bezogene Risiken wird daher verzichtet.

a): „Almost all plants have wild relatives, so every plant species of commercial utility would have some potential to interbreed with wild, perhaps weedy, species“ (Glass 1997a: 54). Dies könnte zu einem Selektionsvorteil – z. B. höhere Toleranzen, schnelleres Wachstum – für verwandte Unkräuter führen.

b): Speziell bei der Gattung Brassica gibt es einige Arten, die als Nahrungspflanzen verwendet werden, z. B. Kohl, Brokkoli oder Senf. Es wird allerdings festgehalten, dass die räumliche Nähe von Nahrungspflanzen zu kontaminierten Standorten ein größeres Problem darstellt, als die Möglichkeit eines Gentransfers (Glass 1997a). Letzteres wird u. a. damit begründet, dass diese GVP voraussichtlich isoliert bzw. in einer gewissen Entfernung zu Nahrungspflanzen angebaut werden, und dass die Ernte dieser Pflanzen noch vor der Samenbildung durchgeführt wird (Linacre et al. 2003).

c): Vor allem Bäume haben eine relativ lange nicht-produktive Juvenilphase; d. h. in dieser Zeit ist der Einsatz zur Remediation möglich (z. B. drei bis vier Jahre bei transgenen Pappeln), da die GVP zur Pollenbildung/Blütenbestäubung noch nicht reif genug sind. Noch vor der Blütenbildung und Samenproduktion können die Bäume wieder entfernt und die Freisetzung von transgenen Nachkommen verhindert werden (APGEN 2003c; Glass pers. Mitt.; Rugh et al. 2000).

Im Vergleich zu GV-Pflanzen der ersten Generation, stellen die möglichen gesundheitlichen und ökologischen Risiken der mit Schadstoffen angereicherten Pflanze (bzw. Pflanzenteile) ein Novum dar: während man bei der ersten Generation darauf bedacht war, die Bildung von antinutritiven oder toxischen Inhaltsstoffen weitestgehend auszuschließen, ist die Akkumulationen von Schadstoffen bei der Remediation bereits im Vorhinein bekannt und gewollt. In dieser Hinsicht sind die damit verbundenen möglichen Risiken spezifisch für die Phytoremediation (Tabelle 12)⁹⁸.

Tabelle 12: Potenzielle Risiken ausgehend von den Produkten der Phytoremediation.

Mögliche Risiken	Risikomanagementmaßnahmen	Literatur
Wiedereintrag der Schadstoffe in den Boden (z. B. durch Laubfall)	Laub sammeln bzw. Netze aufspannen, kontrolliertes Verbrennen; am Ende der Remediation gesamtes Pflanzenmaterial entfernen und z. B. in Verbrennungsanlage entsorgen; Phytovolatilisation ⁹⁾ : kein „Abfall“ bleibt zurück	APGEN 2003c; BioSicherheit 2003 c; Custers 2001; Terry 2001
*Auswirkungen auf Bodenorganismen (z. B. Zusammensetzung)	k.A.	BioSicherheit o. J., c, e, f, i; Pena & Seguin 2001
Veränderung im Vorkommen von Schaderreger	k.A.	BioSicherheit o. J.
*Selektionsvorteil der GVP ^{b)} (z. B. Entstehung von Unkräutern bzw. Erhöhung von unkräutartigen Eigenschaften ⁹⁾ , negative Auswirkung auf das Ökosystem)	Vorherige Überprüfung (Literatur-studium, Laborexperimente), ob die eingefügten Gene eine Erhöhung von unkräutartigen Eigenschaften bewirken	CEQ & OSTP 2001; Custers 2001; Glass 1997a; Linacre et al. 2003; Locke 2003; Pena & Seguin 2001; Pilon-Smits & Pilon 2002

⁹⁸ In Hinblick auf die generelle negative Einstellung der Öffentlichkeit gegenüber der Gentechnologie, könnte die Phytoremediation eine Art „double whammy“ darstellen: zusätzlich zur genetischen Veränderung kommt hier auch noch eine Akkumulation von toxischen Substanzen (Linacre et al. 2003).

Mögliche Risiken	Risikomanagementmaßnahmen	Literatur
Unvorhersehbare negative Auswirkungen durch die Entnahme von Metallen aus dem Boden	k.A.	Ensley 1996
Abgabe von Substanzen wie Ethylen-diamintetraessigsäure (EDTA) um die Aufnahme von Schadstoffen zu erleichtern	k.A.	Millar 2001
Ungewollte Entnahme von Nährstoffen aus dem Ökosystem als Nebeneffekt der Remediation ^{d)}	k.A.	Meagher & Rugh 1996; Watanabe 2001
Phytovolatilisation: Wechsel von Boden- auf Luftverschmutzung	Es muss von Standort zu Standort entschieden werden, ob eine Akkumulation von Schadstoffen in der Pflanze, oder ob eine atmosphärische Abgabe günstiger wäre ^{e)}	APGEN 2003c; CEQ & OSTP 2001; Cummins 2002; EPA 2000b; Meagher & Rugh 1996; Salt 1998
Unmöglicher bzw. unvollständiger Um- und Abbau in nicht-toxische Produkte ^{f)}	Metalle können zwar teilweise durch die Pflanzen nicht abgebaut werden, aber nach der Ernte können die akkumulierten Schadstoffe verarbeitet werden	Meagher 2001; Meagher & Rugh 1996
Schadstoffe sind für Tiere und Menschen leichter verfügbar (akkumuliert in der Pflanze (Nahrungskette) oder Atmosphäre)	Warnschilder, Schutzzäune, Sicherheitspersonal, regelmäßige Kontrollen	APGEN 2003c; Linacre et al. 2003; Pilon-Smits & Pilon 2002
*Tierfraß	Errichtung von Schutzzäunen um das Gelände um größere Tiere (z. B. Schweine, Rinder), und Maschendrahtzäune um kleinere Parzellen um kleinere Tiere (z. B. Hasen) abzuhalten; Einsatz von Abschreckungsmitteln (z. B. Geräusche); strenge Bewachung, z. B. der Blüten vor Kontakt mit Insekten; Verwendung von weniger oder nicht-schmackhaften Pflanzenarten; Phytovolatilisation	APGEN 2003c; Banuelos et al. 1998; BioSicherheit 2003 d; Glass 1997a; Locke 2003; Meagher & Rugh 1996; Millar 2001; Pilon-Smits & Pilon 2002; Powell 2002; Custers 2001
Verwendung von primären Nutzpflanzen (z. B. Nahrungspflanzen, Tabak) zur Remediation ^{g)} (Anreicherung mit toxischen Stoffen)	Keine Verwendung von Nahrungspflanzen; wenn doch, dann Speicherung in nicht-essbaren Teilen; Tabak zur Remediation nicht zum Rauchen verwenden	Bakshi 2003; Meagher & Rugh 1996; Meagher et al. 2000; People's Daily 2002; Royal Commission on Genetic Modification 2001; Watanabe 2001

Anmerkungen: Die mit einem Stern gekennzeichneten Risiken sind tendenziell gentechnikspezifisch; k.A...keine Angaben.

a): Aufnahme und Umwandlung von Schadstoffen in flüchtige Stoffe und Abgabe in die Atmosphäre.

b): Ein gravierender Selektionsvorteil muss allerdings nicht immer auftreten. Es wurde z. B. berichtet, dass GV-Pappeln zur Remediation von Quecksilber keine erhöhten Überlebenschancen und Wachstumsraten auf normalem, nicht-kontaminiertem Substrat im Vergleich zu unveränderten Pappeln aufwiesen; einige GVP wuchsen sogar langsamer als die Wildtypen. Nur auf Böden mit normalerweise phytotoxischer Quecksilberkonzentration zeigten sich Vorteile (APGEN 2003c).

c): Viele der Pflanzen die zur Remediation benutzt werden, sind noch wenig erforscht. Daher ist es möglich, dass einige dieser GVP Eigenschaften von Unkräutern aufweisen bzw. mit solchen näher

verwandt sind. So ist z. B. bekannt, dass bestimmte Arten von Brassica und Varietäten von Brassica juncea als Unkräuter gelten (Glass 1997a).

d): Meagher & Rugh (1996) und Meagher et al. (2000) sehen allerdings in diesem Gesichtspunkt keinen Unterschied zwischen konventionellen und GV-Pflanzen.

e): Auf kleinen und wenig verschmutzten Flächen wird z. B. die Quecksilber-Volatilisation als akzeptabel betrachtet (Meagher & Rugh 1996).

f): Viele Fragen zur Phytoremediation sind noch unbeantwortet. So z. B. auch die Frage, ob beim Abbau von TNT (Trinitrotoluol) oder TCE (Trichlorethylen) durch GV-Tabak nur nicht-toxische Produkte, oder ob auch toxische Zwischenprodukte auftreten (Meagher 2001). Dieser Metabolismus hängt von der Aktivität bestimmter Enzyme ab; Ergebnisse im Labor müssen daher nicht unbedingt auch für Freilandversuche zutreffen.

g): Bei der Verwendung von konventionellen Nutzpflanzen zur Remediation, könnten zwei potenzielle Probleme auftreten: erstens das Problem des „dual-use“, d. h. der Einsatz der gleichen Pflanzensorte für verschiedene Zwecke (z. B. als Nahrungsmittel und zur Remediation). Diese Gefahr könnte man zwar bei der Verwendung von unterschiedlichen Sorten umgehen (z. B. eine Sorte als Nahrungspflanze, die andere zur Bodensanierung), allerdings tritt hier die Gefahr einer möglichen Kontamination auf (ähnliche Probleme betreffen auch Biopharminganwendungen, siehe ausführlich zur Kontaminationsdiskussion Abschnitt 3.3.1). Auf beide Risiken wird in der Literatur allerdings nicht näher eingegangen; es wird aber betont, dass z. B. keine Lebensmittelpflanzen zur Remediation eingesetzt werden sollten (siehe Tabelle 12).

Ein weiteres Gefahrenpotenzial wird darin gesehen, dass vor allem Gehölze in Bezug auf Stoffwechsel, Fortpflanzung und Wechselwirkungen mit ihrer Umwelt noch wenig erforscht sind (BioSicherheit 2003 b). Auch die Frage „was kommt danach“ muss noch beantwortet werden: sollen die gespeicherten Schwermetalle extrahiert und weiterverwertet werden, oder soll man diese bzw. die Pflanzen zerstören. Viele Studien gehen auf eine mögliche Entsorgung der Pflanzen nicht näher ein (de Visser et al. 2000, Ensley 1996, Millar 2001, Watanabe 2001). Abhängig von den aufgenommen Stoffen, könnten GV-Bäume z. B. auch zur Papierherstellung verwendet werden (CEQ & OSPT 2001).

Unerwartete Ereignisse wie Überflutungen müssten ebenfalls bei der Planung berücksichtigt werden (Royal Commission on Genetic Modification 2001).

Es wird von mehreren AutorInnen betont, dass die GV-Phytoremediation erst am Anfang stehe und dass noch viele, langjährige Studien und Risikoüberlegungen vor weit reichenden Freisetzungen notwendig sind (Glass pers. Mitt.; Krämer & Chardonnens 2001; Lövei 2001; Pena & Seguin 2001), und dass die zuständigen Behörden noch von der Sicherheit und Effizienz gegenüber alternativen Möglichkeiten der Bodensanierung überzeugt werden müssen (Ensley 1996, Watanabe 2001). „These risks will have to be assessed on a case-by-case basis and weighed against the benefits, and against the risks of doing nothing or using alternative technologies“ (Pilon-Smits & Pilon 2002: 450).

In Hinblick auf die Notwendigkeit von Risk Assessment-, Risk Management- und Risk Communication-Massnahmen bei der Phytoremediation mit GVP, wird von Linacre et al.

Folgendes festgehalten: *“The development of risk analysis strategies is lagging far behind the application of phytoremediation technology. [...] There exists an enormous void in the environmental risk analysis of phytoremediation, which must be filled before this technology can gain full regulatory and public acceptance and realize its full commercial potential. [...] There is a shortage of empirical data to support the more rigorous methods of assessing risk, and a ratified methodology has not been developed to incorporate the additional risks that GM phytoremediation crops might pose over GM food crops alone. [...] The developers of GM phytoremediator ‘crops’ must be proactive in managing potential negative perceptions of the technology by developing appropriate risk analysis strategies that instill both public and regulatory confidence in the technology.”* (2003: 181-182)⁹⁹.

Das es durchaus auch Skeptiker gegenüber der Phytoremediation gibt, zeigt Tabelle 13. In diesem Fall wird die Reinigung und atmosphärische Abgabe von Quecksilber (Hg) durch GVP sowohl als Vor- als auch Nachteil-bringendes Phänomen betrachtet.

Tabelle 13: Argumente der Befürworter und Gegner der Phytoremediation, in diesem speziellen Fall der Phytovolatilisation von Quecksilber (Hg).

Quecksilber-atmende GV-Pflanzen (Hg-Phytovolatilisation)	
Pro (Meagher & Rugh 1996; Meagher et al. 2000; Rugh et al. 2000 zit. nach Pilon-Smits & Pilon 2000, 2002)	Contra (Cummins 2002)
<p>Ionisches und organisches Hg wird aufgenommen, in weniger toxisches elementares Hg umgewandelt und in die Atmosphäre abgegeben – dieses Hg stellt für die Umwelt keine Bedrohung dar;</p> <p>elementares Hg hat eine atmosphärische Retentionszeit von ein bis zwei Jahren – in dieser Zeit wird es zu nicht-toxischen Stufen verdünnt bevor es ausfällt;</p> <p>im Vergleich zu anderen Hg-Emissionen (z. B. Verbrennung von fossilen Treibstoffen) ist diese minimal;</p> <p>globale und regionale Auswirkungen sind minimal⁹⁹.</p>	<p>Elementares Hg hat zwar eine atmosphärische Retentionszeit von ein bis zwei Jahren, es wird aber immer in Regen und Schnee ausgefällt;</p> <p>in der Arktis kondensiert zwar das gefallene Hg (was auch negative Effekte mit sich bringt), aber die nördlichen Staaten von Amerika leiden unter der Akkumulation von Hg aus dem Regen – sobald elementares Hg abgelagert wird, konvertiert es rasch wieder zu ionischen und organischen Hg – es kommt also zu einer Verlagerung der Hg-Kontamination von südlichen zu nördlichen Erdteilen;</p> <p>kondensiertes Hg in den Ozeanen findet seinen Weg in die Nahrungskette.</p>
Tiere werden durch GV-Pflanzen weniger Hg ausgesetzt sein, da diese Pflanzen das Hg sehr schnell in die Atmosphäre abgeben (und nicht wie konventionelle Pflanzen sehr viel akkumulieren).	k.A.
Die Ausbreitung der eingefügten Gene bzw. die unkontrollierbare Verbreitung der GVP wird nicht als Problem betrachtet;	Basierend auf aktuelle Studien, ist die Ausbreitung von transgenen Pollen und Samen sehr wahrscheinlich – dies könnte bei einer unbegrenzten und unkontrollierten Abgabe von Hg zu einer globalen Katastrophe führen.
auch wird den meisten GV-Pflanzen kein bzw. nur ein geringer Fitnessvorteil zugerechnet.	

⁹⁹ Linacre et al. (2003) gehen folgenden essenziellen Fragen bei der Risikoabschätzung nach: (i) welches Risikoszenario könnte auftreten? (ii) wie wahrscheinlich ist dieses Szenario? (iii) was sind die Konsequenzen, falls dieses Szenario eintritt?. Diese Fragen werden am Beispiel von *Brassica napus* näher betrachtet. Dabei zeigt sich, dass vor allem eine Sicherheitsbewertung für das gesamte Ökosystem ein äußerst komplexes Problem darstellt (z. B. toxikologische Effekte von Schwermetallen, die Akkumulation von Schwermetallen in verschiedenen trophischen Ebenen, etc.), welches nur durch die Zusammenarbeit von Ökologen, Phytoremediations-Spezialisten und Risiko-Sachverständigen gelöst werden kann (z. B. durch die Testung von Risiko-basierenden Hypothesen).

Quecksilber-atmende GV-Pflanzen (Hg-Phytovolatilisation)	
Durch die genetische Veränderung werden nur ein oder zwei neue Proteine in der Pflanze produziert – 99,9% der Proteine bleiben unverändert und die GVP ist deshalb weder toxisch noch unnatürlich.	k.A.
k.A.	Es wird kritisiert, dass die Behörden (in diesem Fall die US EPA) sowohl die Forschung von Hg-Phytovolatilisation fördert, aber gleichzeitig auch Projekte unterstützt, deren Ziel die Reduktion von atmosphärischen Hg ist.

Anmerkungen: k.A...keine Angaben.

x): Es wird allerdings betont, dass noch zukünftige Diskussionen von Ökologen, Chemikern, Geologen und Biologen notwendig sind, um die Auswirkungen der Hg-Abgabe wirklich abschätzen zu können und um Richtlinien dafür zu erstellen (Meagher et al. 2000).

Bei der Risikobewertung von Feldversuchen mit GV-Tabak zur Remediation von Schwermetallen, wurde vom USDA und APHIS festgehalten, dass auf Grund der folgenden Punkte, ein geringes Risiko für Umwelt und Menschen besteht: die Ausbreitung der neuen Gene wird durch die Unterbindung des Blühens verhindert (darüber hinaus sind die neuen Gene stabil im Genom verankert), weder die eingefügten Gene noch deren Produkte verleihen der Pflanze einen Schädlingscharakter (dasselbe gilt für den Vektor der eingefügten Gene) bzw. zeigen toxische Wirkungen, der GV-Tabak weist gegenüber von konventionellen Tabak keine selektiven Vorteile auf, ein horizontaler Gentransfer wurde nicht festgestellt, eine Pufferzone von 50 m wird zwischen GVP und nicht-GVP eingerichtet, dieser Tabak wird nicht zum menschlichen Verzehr verwendet¹⁰⁰ (USDA/APHIS 1989).

6.4.4 Möglicher Anpassungsbedarf von Konzepten und Regelungen

In den gesichteten Dokumenten und in der Literatur sind keine konkreten Empfehlungen bezüglich Anpassungsbedarf von Regelungen enthalten.

6.5 Zusammenfassung

Bei transgenen Pflanzen mit verbesserten Lagereigenschaften bzw. reiferverzögerten Früchten werden vor allem umweltrelevante Risiken thematisiert. Risiken für die menschliche und tierische Gesundheit, die sich spezifisch auf diese Gruppe von GVP beschränken, werden in der gesichteten Literatur nicht angesprochen. Technisch erfolgt die Reiferverzögerung häufig durch Suppression der Ethylenexpression. Die ökologischen Bedenken liegen in erster Linie darin begründet, dass Ethylen neben seiner Verantwortlichkeit für die Steuerung der Fruchtreifung auch eine bedeutende Rolle bei anderen Stoffwechselprozessen, die im Zusammenhang mit der Fitness der Pflanze stehen, zugeschrieben wird. Die bisher beobachteten dahingehenden Veränderungen brachten zwar stets einen Nachteil für die transgene Pflanze mit sich, es ist jedoch auch denkbar, dass Sekundäreffekte auf den Stoffwechsel zu Konkurrenzvorteilen und

¹⁰⁰ Es wird allerdings festgehalten, dass bei der Insertion des verwendeten Gens in eine Nahrungspflanze oder bei Veränderungen der Verwendung von Tabak, diese Punkte neu zu bewerten sind.

damit auch zu vermehrten Problemen in Zusammenhang mit Auskreuzungen führen können. Um dem entgegen zu wirken bedient man sich mittlerweile häufig spezifischer Promotoren, die die Expression der eingefügten Gene auf bestimmte Pflanzenteile begrenzen.

Bei GV-Zierpflanzen wurde im Gegensatz zu Nahrungspflanzen keine erkennbare Risikodiskussion geführt. Dies wird u. a. damit begründet, dass im Fall von Zierpflanzen ein relativ geringes Gefährdungspotenzial zu erwarten ist. Einerseits sind diese Pflanzen nicht zum Verzehr vorgesehen (dienen nur der Dekoration; können kaum in nennenswerten Mengen in die Nahrung gelangen), und andererseits besteht kaum Gefahr einer Auskreuzung mit Wildarten; die Exposition wird insgesamt als gering angesehen. Auf Ebene der EU gibt es derzeit für GV-Zierpflanzen keine speziellen Zulassungsverfahren und in der gesichteten Literatur wurden keine Forderungen oder Empfehlungen bezüglich eines Anpassungsbedarfes gesichtet.

In Zusammenhang mit GV-Tabak stellt eine mögliche Auskreuzung mit konventionellem Tabak das einzig diskutierte Risiko dar. Es wird allerdings vom mehreren Seiten darauf hingewiesen, dass diese Gefahr sehr gering ist. Bei den Produktrisiken werden ausschließlich irreführende Vermarktungsstrategien bzw. Fehlinterpretationen der VerbraucherInnen, wie z. B. die Annahme, dass Nikotin-freie Zigaretten gesünder seien als „normale“ Zigaretten, thematisiert; die genetische Veränderung spielt dabei keine Rolle. Auf der GVP-Ebene sind mit Ausnahme der Koexistenzfrage von konventionellen und transgenem Tabak keine spezifischen Risikodimensionen wahrnehmbar. Für GV-Tabak bzw. Zigaretten gibt es derzeit keine speziellen Zulassungsverfahren auf EU-Ebene, allerdings wird in der Richtlinie 2001/37/EG bereits festgehalten, dass der Begriff „Tabakerzeugnisse“ auch Erzeugnisse aus GV-Tabak inkludiert. Ein Anpassungsbedarf von Regelungen wird hauptsächlich darin gesehen, dass Nikotin-freie bzw. -arme Zigaretten nicht denselben Regulationen unterliegen wie herkömmliche Entwöhnungsmittel (z. B. Nikotinpflaster).

Primäre Risiken ausgehend von GVP zur Phytoremediation werden hauptsächlich im Gentransfer und in der Instabilität der neuen Eigenschaften gesehen. Im Fall der Phytoremediation muss zudem beachtet werden, dass im Vergleich zu GV-Pflanzen der ersten Generation, die potenziellen gesundheitlichen und ökologischen Risiken der mit Schadstoffen angereicherten Pflanze ein Novum darstellen. In dieser Hinsicht sind die damit verbundenen möglichen Risiken (z. B. Wiedereintrag von Schadstoffen in den Boden, möglicher Weg in die Nahrungskette, Selektionsvorteil, etc.) spezifisch für die Phytoremediation. Derzeit gibt es für diese GVP keine speziellen Zulassungsverfahren und in der Literatur wurden bislang keine konkreten Forderungen bezüglich Anpassungsbedarf von Regelungen gegeben.

7 Übergreifende Betrachtungen

In den vorangegangenen Kapiteln wurden Unterschiede in Bezug auf mögliche Risiken, Risikoabschätzung und Risikomanagement zwischen den im Kontext dieses Gutachtens untersuchten GVP der zweiten und dritten Generation und GVP der ersten Generation identifiziert – sowohl auf Ebene der GVP als auch auf Produktebene, und auch mögliche Anpassungserfordernisse von Regelungen miteinbezogen. Besonders ausführlich wurde dies für die Bereiche Biopharming und Functional Food diskutiert, in eingeschränkter Form ebenso für transgene Bäume, Zierpflanzen und Tabak sowie für Phytoremediation. In diesem Kapitel werden auf Basis der vorangegangenen Untersuchungen Vorüberlegungen angestellt, inwieweit die derzeitigen Grundlagen von Risikoabschätzungen, Risikomanagement und Zulassungsverfahren auch eine valide Basis für die Vertreter der zweiten und dritten Generation von GVP geeignet sind. Diese Überlegungen werden hierbei auf die Konzepte Familiarity und Substanzielle Äquivalenz im Rahmen der Risikoabschätzung¹⁰¹, die Koexistenzfrage im Risikomanagement und das Identitäts-/Äquivalenzkonzept im Rahmen von Produktzulassungsverfahren beschränkt. Diese Überlegungen greifen dabei das was in den einzelnen Kapiteln diskutiert wurde auf, stellen es in den Kontext der genannten Konzepte und formulieren auch weiterführende Gedanken. Zweck dieser Überlegungen ist es, mögliche Felder für weitergehende Untersuchungen und ev. auch Fallstudien abzustecken.

Die beiden erst genannten Konzepte Familiarity und Substanzielle Äquivalenz bilden explizit oder implizit die Grundlagen der Risikoabschätzung von GVP und GV-Lebensmittel in der EU, USA, Kanada und in anderen Ländern (ausführlich zur Substanziellen Äquivalenz: u. a. Spök et al. 2003b). In der EU ist dies erst kürzlich in den Leitlinien des SSC bestärkt worden (SSC 2003). Beide Konzepte sind hauptsächlich im Rahmen von OECD und FAO/WHO Konsultationen weiterentwickelt worden und bilden einen Rahmen zur Strukturierung und Gewichtung wissenschaftlichen und Erfahrungswissens sowie zur Strukturierung der Risikoabschätzung selbst und führen zu keinen Aussagen über absolute, sondern zu einer relativen Sicherheit.

Das **Konzept der Familiarity** verweist auf bereits vorhandene Erfahrungen mit den konventionellen Ausgangspflanzen und mit GVP, deren Verhalten unter Anbau- bzw. Freisetzungsbedingungen in der Umwelt sowie mit der landwirtschaftlichen und weiteren Umwelt selbst. Die OECD hat das Konzept gewissermaßen als Rahmen für die abgestufte Vorgangsweise (step-by-step) bei Freisetzungen etabliert, in der stufenweise vom Labor- zu Glashausversuchen und dann zu kleinen und größeren Freilandversuchen und schließlich zu einem kommerziellen Anbau, mit Evaluationen auf jeder Stufe, gegangen wird (Barret & Abergel 2000).

Familiarity verweist dabei auf die Erfahrung, die im Rahmen dieser stufenweise Freisetzungen akkumuliert wird. Ein derartiges Stufenprinzip ist für traditionelle Lebens- und Futtermittelpflanzen – bei denen derzeit durchschnittlich ein bis drei Anbausaisonen untersucht werden – eher nachvollziehbar. Für transgene Bäume stellt sich die Frage auf Grund der

¹⁰¹ Diese Konzepte sind in der Literatur nicht unumstritten. Eine systematischere Analyse im Kontext der kritischen Argumente kann aber im Rahmen dieses Gutachtens nicht geleistet werden.

Langlebigkeit und der langen vegetativen Phase, wann hinreichende Erfahrung auf einer Stufe gesammelt wurde, um zur nächsten Stufe überzugehen. Hierbei sei insbesondere auf die Problematik der genetischen Stabilität (speziell auch bei gentechnisch erzeugter Sterilität) hingewiesen.

Bei Biopharming stellt sich die Frage, ob die Erfahrungen mit konventionellen Nahrungs- oder Futtermittelpflanzen eine valide Basis für Pflanzen bilden, die in ihren Zellen große Mengen menschlicher und biologisch hochaktiver Proteine akkumulieren. Während die traditionelle Züchtung auch zu herbizid- und virusresistenten Pflanzen führte und durch die langjährige Bioziderfahrungen zumindest Analogieschlüsse zu den herbizid-, virus- und schädlingsresistenten GVP möglich waren, sind derartige Vorerfahrungen und Analogien im Fall von Pharmapflanzen nicht mehr gegeben. Dies trifft vermutlich auch für Functionl Food Pflanzen zu, bei denen massiver in den pflanzlichen Stoffwechsel eingegriffen wird. Jedenfalls trifft dies auf GVP zu, die für Phytoremediation genutzt werden.

Familiarity verstanden als Wertung des akkumulierten Erfahrungswissen mit der Ausgangspflanze verliert spätestens dann an Bedeutung gegenüber GVP der ersten Generation, wenn bei Biopharming, Phytoremediation und ev. Industriepflanzen zur Herabsetzung des Kontaminationsrisikos auf seltene oder Nicht-Nahrungs- und Futtermittelpflanzen ausgewichen wird, mit denen ein ungleich geringeres Erfahrungswissen vorliegt.

Das **Konzept der Substanziellen Äquivalenz** verweist auf eine lange Erfahrung mit bestehenden konventionellen Lebens- oder Futtermitteln und markiert damit das als akzeptabel geltende Sicherheitsniveau. Produkte aus GVP, die den als sicher befundenen konventionellen Lebens- oder Futtermitteln äquivalent sind, gelten somit als gleich sicher. Bei partieller Äquivalenz werden abweichende Eigenschaften eingegrenzt und in das Zentrum der Risikoabschätzung gestellt. Wenn keine Substanzielle Äquivalenz vorliegt, ist eine fallspezifische umfassendere Risikoabschätzung durchzuführen. Festgestellt wird Substanzielle Äquivalenz durch den Vergleich von agronomischen, morphologischen Merkmalen und einem pflanzenspezifischen Set von Inhaltsstoffen.

Bei den monogen bedingten Eigenschaften von GVP der ersten Generation, die zumeist auf ein neues Merkmal hin abzielten, war das Konzept der Substanziellen Äquivalenz schon sehr umstritten (siehe dazu im Überblick: Spök et al. 2003b, Barret und Abergel 2000). Ein Hauptargument für das Konzept war, dass es sich bei den GVP der ersten Generation um das Hinzufügen lediglich einer neuen Eigenschaft handelt (ein Gen – ein Protein Paradigma, das hier auf ein Gen – ein Protein – eine phänotypische Eigenschaft ausgeweitet wurde). Hauptpunkt der Kritik war, dass ein relativ begrenztes Set von Parametern verglichen und damit auf sekundäre Effekte insgesamt geschlossen wurde.

Im Fall von Functional Food werden allerdings zunehmend komplexe Eigenschaften verändert. Ziel ist hier nicht die Bildung eines neuen Proteins und dessen vermittelte Eigenschaften, sondern vielmehr wird hier in die Regulation von Stoffwechselwegen eingegriffen, häufig um ein Zwischenprodukt in höherem Maße anzureichern. Derartige Eingriffe sind komplexer, erfordern ev. multi-gene Insertionen, weit reichende Eingriffe in komplexe Biosynthesekaskaden oder gar die Übertragung von gesamten Stoffwechselwegen. Bei dieser Art von Veränderungen scheint das Konzept der Substanziellen Äquivalenz zumindest in der derzeitigen Form von geringem Nutzen

für die Risikoabschätzung zu sein. Insbesondere da man bei regulatorischen Genen und beim gleichzeitigen Einbringen von mehreren Genen von einer höheren Eingriffstiefe und somit von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Sekundärwirkungen ausgehen kann (ähnlich auch Kleter et al. 2000).

Dies trifft in ähnlicher Form auch auf Biopharming zu: Zwar geht es dabei um die Produktion von Einzelproteinen, allerdings bringen es paradoxerweise die Sicherheitserfordernisse für GVP und Arzneimittel mit sich, dass derartige GVP möglicherweise auch zusätzlich Herbizid-, Schädlings- oder Krankheitsresistenzgene aufweisen, um Kontaminationen zu minimieren und Expression und Ausbeute berechenbarer zu gestalten. Zusätzlich sind auch noch molekulargenetische Confinementstrategien, die die Vermehrungs- und Ausbreitungsfähigkeit herabsetzen, zu erwarten. Dass sich die Risikoabschätzung von derartigen GVP auf die Untersuchung der Genprodukte der jeweils eingebrachten Gene und auf einen Parametervergleich nach der derzeitigen Praxis der Substanziellen Äquivalenz reduzieren soll, scheint nicht angemessen zu sein. Wird von Lebens- und Futtermittelpflanzen abgegangen, wird auch gleichzeitig die Datenbasis über Pflanzeninhaltsstoffe und Pflanzenphysiologie unter verschiedenen Umweltbedingungen sehr viel schmaler.

Ähnliche Einschränkungen bezüglich der Anwendbarkeit des Konzepts der Substanziellen Äquivalenz formuliert auch die OECD (2000). Kok & Kuiper (2003) und andere (ILSI zit. nach Interview Schauzu) votieren dafür, das Konzept der Substanziellen Äquivalenz durch Erweiterung und Modifizierung in eine vergleichende Sicherheitsabschätzungsstrategie zu transformieren, die sich auch moderner profiling Methoden (Genomics, Proteomics, Metabolomics) bedient. Bei diesen Überlegungen hatte man primär GVP mit veränderter Nährstoffzusammensetzung vor Augen. Inwieweit sich das Konzept auch für Biopharming und Phytoremediation eignet und ob es dafür überhaupt herangezogen wird, bleibt abzuwarten.

Substanzielle Äquivalenz wurde primär mit der Perspektive auf Lebens- und Futtermittel eingeführt und sukzessive in seinem Anwendungsbereich erweitert. Beispielsweise wurde das Konzept ebenfalls bei der Risikoabschätzung von genetisch veränderten Zierpflanzen herangezogen; die kanadischen Behörden stufen Pharmapflanzen nach diesem Konzept ein. Im Fall von Lebens- und Futtermitteln scheint ernährungsphysiologische Äquivalenz als ein immer wichtiger werdendes Kriterium, das derzeit vor allem durch Inhaltsstoffanalysen und Verdauungsstudien untersucht wird (Spök et al. 2003a). Ein derartiges Kriterium macht aber weniger Sinn bei GVP, die nicht für Lebens- oder Futtermittelzwecke herangezogen werden.

Ein weiterer zentraler Focus liegt auf der **Koexistenzproblematik**. Diese hat sich über die Jahre graduell verschärft. Aus dem Nebeneinander von biologischen und konventionellen Landbau hat sich vor allem die Koexistenz von Biolandbau und konventionellen Anbau mit GVP als wichtige und schwierige Frage herausgeschält. Geht man nun davon aus, dass die in diesem Gutachten beschriebenen GVP der zweiten und dritten Generation auch tatsächlich unter landwirtschaftlichen Bedingungen freigesetzt bzw. angebaut werden, dürfen und ferner, dass Lebens- oder Futtermittelpflanzen für Biopharming, Industrieproduktion und Phytoremediation genutzt werden dürfen, würde sich die Koexistenzproblematik weitaus komplexer darstellen und auch über den Lebens- und Futtermittelbereich hinausgehen. Beispielsweise könnten Maispflanzen dann biologisch oder konventionell oder konventionell mit GVP für Lebens- oder Futtermittelzwecke oder als GVP für die Herstellung von Pharmazeutika oder

Industriechemikalien genutzt werden. Bei Faser- und Stärkepflanzen käme noch hinzu, dass in allen Spielarten ein dual-use möglich wäre, z. B. für Phytoremediation und Faserproduktion oder Pharmazeutika und Stärkeproduktion. Bei Tabakanbau wäre auf eine Trennung von konventionellen Sorten und GVP für Rauchwaren sowie von Tabak für Biopharming und Phytoremediation zu achten. Führt man sich dabei vor Augen, dass eine Trennung sich nicht nur auf den eigentlichen Anbau beschränkt, sondern auch auf die Saatgutproduktion und Verarbeitungswege nach der Ernte bezieht, kann man die logistischen, haftungsrechtlichen und controlling-Probleme, die eine derartige Entwicklung nach sich zieht, erahnen. Eine restriktive Nutzung von GVP, deren Ausgangspflanzen auch für Nahrungs- oder Futtermittelzwecke dienen, für nicht-Nahrungs- oder Futtermittelzwecke sowie eine EU-weite Harmonisierung von strikten Koexistenz- und Monitoringregeln wäre deshalb vermutlich unumgänglich.

Auf Ebene der in diesem Gutachten untersuchten Produktzulassungen, speziell in den Bereichen Arzneimittel und Chemikalien, geht es darum, Produkte vor der Kommerzialisierung einer Risikoabschätzung zu unterziehen. Nachfolgeprodukte vom selben oder anderen Herstellern mit identen Eigenschaften wie das bereits als sicher befundene und zugelassene Produkt, können sich zumeist auf eben dieses stützen und haben so niedrigere Eintrittsbarrieren in den Markt.

Bei Produkten der Biotechnologie ist eben diese **„Identität“ des Produkts** auf Grund der Komplexität der Proteinmoleküle und der auch natürlich vorhandenen Mikroheterogenitäten, der komplexen Profile von Begleitstoffen, mit vorhandenen Methoden und vertretbarem Aufwand nicht bestimmbar. Man muss sich in diesen Fällen mit der Etablierung von Äquivalenzkriterien behelfen, die Aussagen möglich machen, wann eine hinreichende Ähnlichkeit vorliegt. Allerdings sind auch diese Äquivalenzkriterien aus den genannten Gründen nicht so einfach wissenschaftlich zu rechtfertigen. Bereits einfache Verfahrensoptimierungen, wie z. B. Änderung von Medienbestandteilen im Fall der Produktion in geschlossenen Systemen, konnten bisher schon die Charakteristika eines Produkts verändern, z. B. indem sich das Profil der Begleitstoffe ändert. Ein anderer Produktionsorganismus kann durch unterschiedliche Proteinprozessierung auch die Charakteristika des Proteinwirkstoffs selbst verändern. Werden nun Genprodukte auf der Basis von identen Genen von unterschiedlichen Herstellern ev. in unterschiedlichen Verfahren produziert, können sowohl pharmakologische, als auch allfällige Nebenwirkungen unterschiedlich ausfallen.

Im Fall von GVP und Produktion im Freiland ist die Situation verglichen mit der Produktion im geschlossenen System noch deutlich weniger kontrollier- und prognostizierbar. Die nur bedingt kontrollierbaren Umwelteinflüsse wirken sich auf den physiologischen Status der GVP und die Genexpression aus. Zusätzlich treten in Form von Bioziden und endogenen Toxinen zumindest für Arzneien neue Kontaminanten auf. Geht man von den traditionellen Futter- und Lebensmittelpflanzen ab, kann man zudem auf eine geringere Wissens- und Erfahrungsbasis mit pflanzlichen Inhaltsstoffen, züchterisch induzierten Nebeneffekten und Kultivierung in Agrikultursystemen zurückgreifen. Somit stellt sich das oben skizzierte Problem der Vergleichbarkeit des resultierenden Produkts nochmals drastischer dar. Gleichzeitig mahnen Erfahrungen aus der Produktion von Nahrungsergänzungstoffen, z. B. der viel zitierte Tryptophan-Unfall, zur Vorsicht, vor allem wenn man sich auf rein routineanalytische Untersuchungen zur Feststellung des Äquivalenzstatus, ohne beispielsweise klinische oder toxikologische Tests, beschränkt.

Aus dem bisher gesagten kann gefolgert werden, dass bestehende Risikoabschätzung- und managementkonzepte für GVP, die sich an den Pflanzen der ersten Generation orientieren, vermutlich keine hinreichende Basis für die Risikoabschätzung von GVP der zweiten und dritten Generation darstellen und dass voraussichtlich zunehmend Verfahren zum Einsatz kommen werden müssen, die den Unsicherheiten dieser Sicherheitsabschätzung Rechnung tragen, beispielsweise whole-food Studien oder andere direkte Tests von möglichen negativen Eigenschaften (siehe auch Spök et al. 2003a) sowie profiling Methoden. Darüber hinaus erhöht ein verschärfendes Koexistenzproblem die Anforderungen an das Risikomanagement – in praktischer, verwaltungstechnischer und rechtlicher Hinsicht.

Ebenso kann für die nicht-gentechnikspezifischen Produktzulassungsverfahren gefolgert werden, dass bestehende Konzepte, die sich an chemisch synthetisierten niedermolekularen und klar definierbaren Substanzen oder an Produkten aus geschlossenen Systemen orientieren, sehr wahrscheinlich nicht oder nur teilweise auf Produkte aus großflächig im Freiland angebauten GVP umlegbar sind.

Es ist anzunehmen, dass deshalb die Erfordernisse für die Risikoabschätzung derartiger GVP letztlich höher als bei denen der ersten Generation sein werden – insbesondere im Bereich Biopharming. Proponenten gehen dort – im Hinblick auf derartige Entwicklungen – bereits jetzt in Position, um zu verhindern, dass eine viel versprechende Technologie mit dem Potenzial für eine deutliche Kostenreduktion in der Arzneimittelproduktion an „überbordenenden“ Sicherheitsauflagen und damit verbundenen hohen Compliance Kosten scheitert.

Umgekehrt könnte man allerdings auch formulieren, dass sich die ökonomische Durchführbarkeit und der ökonomische Erfolg nur dann zeigen kann, wenn gleichzeitig ein entsprechend hohes Sicherheitsniveau aufrechterhalten werden kann. Was ein hinreichendes Sicherheitsniveau im Detail darstellt, kann man auf Grund der Erfahrungen mit der ersten Generation von GVP wohl kaum ausschließlich aus naturwissenschaftlichen Fakten, technischer Machbarkeit und ökonomisch orientieren Überlegungen ableiten, vielmehr wird zu dieser Frage sehr wahrscheinlich ein breiterer gesellschaftlicher Konsens gesucht werden müssen.

8 Literatur

- Abate, T. 2002: Generic drugs on horizon. US begins to consider issues as patents expires. San Francisco Chronicle 27.6.2002.
- Abeles, F. B.; Morgan, P. W.; Saltveit, M. E. 1992: Ethylene in Plant Biology. Academic Press, San Diego.
- AGNET 2002: On the scent of designer blooms: scientists believe that genetic engineering will make modern rose more fragrant. http://131.104.232.9/agnet/2002/7-2002/agnet_july_11.htm (download 28.10.03).
- Akre, J. 2002: An Engineered Controversy. http://www.motherjones.com/news/outfront/2002/01/engineered_controversy.html (download 28.10.03).
- Albanes, D. A., Hartman A. M., Pietinen P., Hartman T. J., Barrett M. J. 1996: Alpha-tocopherol, beta carotene cancer prevention study: Effect of base-line characteristics and study compliance. Journal of the National Cancer Institute 88, 1560-1570.
- Altieri, M. 1998: The environmental risk of transgenic crops: an agro-ecological assessment. Department of Environmental Science, Policy and Management, Univ. of California, Berkley.
- AP 2003: Associated Press: Company delays launch of low-nicotine cigarettes. <http://www.courier-journal.com/business/news2003/08/21/biz-2-smoke21-4145.html> (download 21.10.03).
- APGEN 2003a: Applied PhytoGenetics Inc.: APGEN's Ongoing and Completed Projects. <http://www.appliedphytogenetics.com/apgen/about.htm> (download 13.11.03).
- APGEN 2003b: Applied PhytoGenetics Inc.: Applied Phytogenetics begins first field test of mercury phytoremediation technology. August 27, 2003.
- APGEN 2003c: Applied PhytoGenetics Inc.: Applied PhytoGenetics Permit Application APG03-01, February 11, 2003.
- Aprotinin Patent 1998: Commercial production of aprotinin in plants. U.S. Patent 5,824,870 awarded to Baszczyński, C.; Czapla, T.; Hood, E.; Meyer, T. E.; Peterson, D.; Rao, A. G.; Register, J.; Witcher, D.; Howard, J. A.
- Ardell, D. B. 2001: Smoking and Genetically Modified Tobaccos – Could Cigarettes Be Bad For You? http://www.seekwellness.com/wellness/daily_reports/show_report.htm?reportdate=2001-05-24 (download 8.10.03).
- Bakshi, A. 2003: Potential adverse health effects of genetically modified crops. Journal of Toxicology and Environmental Health Part B, 6, 211-225.
- Ballin, S. D. 2000: FDA and Tobacco Regulation in the 21st Century: Where Are We Headed?. JAMWA 55 (5), 320-321.
- Banuelos G. S.; Tebbets, J. S.; Johnson, J. A.; Vail, P. V.; Mackey, B. E. 1998: Survey of insects and biotransfer of Se to the insect via plants used for phytoremediation of Selenium. <http://www.nal.usda.gov/ttic/tektran/data/000009/79/0000097924.html> (download 13.11.03)
- Barret, K. & Abergel, E. 2000: Genetically engineered crops. Breeding familiarity: environmental risk assesment for genetically engineered crops in Canada. Science and Public Policy 27 (1), 2-12.
- Bellamy, A. R. 2000: The Current Uses of Genetic Modification. Background Paper for the Royal Commission on Genetic Modification. http://www.gmcommission.govt.nz/publications/Current_Uses_Richard_Bellamy.pdf (download Oktober 2003).
- Bernkop-Schnürch, A.; Giovanelli, R.; Valenta, C. 2000: Peroral administration of enzymes: strategies to improve the galenic of dosage forms for trypsin and bromelain. Drug Development and Industrial Pharmacy 26, 115-121.

- Bertolotto, A.; Malucchi, S.; Sala, A.; Orefice, G.; Carrieri, P. B.; Capobianco, M.; Milano, E.; Melins, F.; Giordana, M. T. 2002: Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 73, 148-153.
- BIO 2003: Biotechnology Industry Organization: Government Regulation of Plant-Made Pharmaceuticals: Frequently Asked Questions. April 2003.
- BioSicherheit o.J.: Die Pappeln und die Pilze. <http://www.biosicherheit.de/gehoelze/171.doku.html> (download 11.11.03).
- BioSicherheit 2002a: Neue Eigenschaften bei Gehölzen. <http://www.biosicherheit.de/gehoelze/59.doku.html> (download 11.11.03).
- BioSicherheit 2002b: Auswirkung einer erhöhten Glutathion-Synthese in transgenen Pappeln auf Pilze und Bakterien. <http://www.biosicherheit.de/projekte/100.proj.html> (download 11.11.03).
- BioSicherheit 2002c: Untersuchungen zum horizontalen Gentransfer von Espen auf Pilze. <http://www.biosicherheit.de/projekte/103.proj.html> (download 11.11.03).
- BioSicherheit 2002d: Genetische Stabilität transgener Pappeln unter Freilandbedingungen sowie Auswirkungen der gentechnischen Veränderung auf Mykorrhiza. <http://www.biosicherheit.de/projekte/104.proj.html> (download 11.11.03).
- BioSicherheit 2002e: Mögliche Auswirkungen transgener Pappeln auf pilzliche Schaderreger. <http://www.biosicherheit.de/projekte/105.proj.html> (download 11.11.03).
- BioSicherheit 2002f: Gehölze: Langlebig und ausschweifend. <http://www.biosicherheit.de/gehoelze/98.doku.html> (download 11.11.03).
- BioSicherheit 2002g: Pappel, Apfelbaum, Rose, Weinrebe. <http://www.biosicherheit.de/gehoelze/> (download 11.11.03).
- BioSicherheit 2003a: Bodenentgiftung mittels gentechnisch veränderter Pappeln. <http://www.biosicherheit.de/projekte/28.proj.html> (download am 28.10.03).
- BioSicherheit 2003b: Bewährungsprobe im Freiland. <http://www.biosicherheit.de/gehoelze/213.doku.html> (download 11.11.03).
- BioSicherheit 2003c: Bodenentgiftung mittels gentechnisch veränderter Pappeln – Auswirkungen auf Bodenpilze im Wurzelbereich? <http://www.biosicherheit.de/projekte/29.proj.html> (download 28.10.03).
- BioSicherheit 2003d: Sterile Pappeln verhindern die Auskreuzung in forstliche Ökosysteme. <http://www.biosicherheit.de/projekte/25.proj.html> (download 11.11.03).
- Bizily, S. P.; Rugh, C. L.; Meagher, R. B. 2000: Phytodetoxification of hazardous organomercurials by genetically engineered plants. *Nature Biotechnology* 18, 213-217.
- Bizily, S. P.; Rugh, C. L.; Summers, A. O.; Meagher, R. B. 1999: Phytoremediation of methylmercury pollution: *merB* expression in *Arabidopsis thaliana* confers resistance to organomercurials. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96, 6808-6813.
- Bouis, H. E.; Chassy, B. M.; Ochanda, J. O. 2003: Genetically modified food crops and their contribution to human nutrition and food quality. *Trends in Food Science & Technology* 14, 191-209.
- Brar, D. S.; Ohtani, T.; Uchimiya, H. 1996: Genetically engineered plants for quality improvement. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 13, 167-179.
- Bruce, N. C. 2003: Engineering Plants for the Phytodetoxification of Explosives. In: University of Washington 2003: The Workshop on Tools for Environmental Cleanup: Engineered Plants for Phytoremediation. Conference Abstract. <http://www.cfr.washington.edu/outreach/Phyto2003/Bruce%20Abstract.doc> (download 11.11.03).
- Burgess, E. P. J.; Malone, L. A.; Christeller, J. T. 1996: Effects of two proteinase inhibitors on the digestive enzymes and survival of honey bees (*Apis mellifera*). *Journal of Insect Physiology* 42, 823-28.

- Caimi, P. G.; Klein, T. M.; Hershey, H. P. 1997: Cytosolic expression of the *Bacillus amyloliquefaciens* SacB protein inhibits tissue development in transgenic tobacco and potato. *New Phytologist* 136, 19-28.
- California Council on Science and Technology 2003: A Food Foresight Analysis of Agricultural Biotechnology. A Report to the Legislature for the Food Biotechnology Task Force. January 2003.
- Cassidy, B. & Powell, D. 2002: Pharmaceuticals from plants: the ProdiGene affair. Food Safety Network. <http://www.foodsafetynetwork.ca/gmo/prodigene.htm> (download 6.10.03).
- CBAC 2002: Canadian Biotechnology Advisory Committee: Improving the Regulation of Genetically Modified Foods and Other Novel Foods in Canada. Report to the Government of Canada Biotechnology Ministerial Coordinating Committee.
- CEER 2003: Climate Energy & Environmental Risk Directorate: Science Strategy 2003-2006. http://www.defra.gov.uk/science/S_IS/Strategy03_06/Directorate_PDF/CEER.pdf (download November 2003).
- CEQ & OSTP 2001: Council on Environmental Quality and the Office of Science and Technology Policy: Case Studies of Environmental Regulations for Biotechnology. online erhältlich unter: <http://www.ostp.gov/html/012201.html>. Case Study No. V. Bioremediation using Poplar Trees. http://www.ostp.gov/html/ceq_ostp_study6.pdf.
- CFIA 2001: Canadian Food Inspection Agency: CFIA-Multi-Stakeholder Plant Molecular Consultation. October 31 - November 2, 2001, Ottawa. http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/mf_come.shtml (download 16.9.03).
- CFIA 2001b: Canadian Food Inspection Agency: CFIA-Multi-Stakeholder Plant Molecular Consultation. October 31 - November 2, 2001. Report of Proceedings.
- CFIA 2002a: Canadian Food Inspection Agency: The Regulation of Plants with Novel Traits in Canada. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/pntchae.shtml> (download 15.12.03).
- CFIA 2002b: Canadian Food Inspection Agency: Public Forum on Plant Molecular Farming. http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/mf_fore.shtml (download 16.9.03).
- CFIA 2002c: Canadian Food Inspection Agency: Public Forum on Plant Molecular Farming. Summary of Public Discussion. http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/mf_sume.shtml (download 16.9.03).
- CFIA 2003a: Canadian Food Inspection Agency: Plant Molecular Farming Consultation. http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/mf_cnsle.shtml (download 16.9.03).
- CFIA 2003b: Canadian Food Inspection Agency: Plant Molecular Farming. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/molecule.shtml> (download 16.9.03).
- CFIA 2003c: Canadian Food Inspection Agency: Interim Amendment to Dir2000-07 for Confined Research Field Trials of PNTs for Plant Molecular Farming. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dir/dir0007ie.shtml> (download 15.12.03).
- Chadwick, R. & Liakopoulos, M. 2001: Functional Foods: An Interdisciplinary Approach. In: EurSafe: Food Safety, Food Quality and Food Ethics. The Third Congress of the European Society for Agricultural and Food Ethics. 3-5 October 2001, Florence, Italy, 192.
- Chan, W. Y.; Ng, T. B.; Wu, P. J.; Yeung, H. W. 1993: Developmental toxicity and teratogenicity of trichosanthin, a ribosome-inactivating protein, in mice. *Teratog Carcinog Mutagen* 13(2), 47-57.
- Chargelegue, D.; Vine, N.; van Dolleweerd, C.; Drake, P. M.; Ma, J. 2000: A murine monoclonal antibody produced in transgenic plants with plant-specific glycans is not immunogenic in mice. *Transgenic Research* 9, 187-194.
- Chesson, A. & Flint, H. J. 1999: Genetically modified ingredients in animal nutrition: Their safety and future. In: CIHEAM – Options Mediterraneennes.
- Cherrak, C. M.; Pantalone V. R.; Meyer, E. J., Ellis, D. L.; Mellton, S. L.; West, D. R.; Mount, J. R. 2003: Low-palmitic, low.linoleic soybean development. *JAOCs* 80 (6), 539-543.

- Choi, C. Q. 2002a: Black eye for ag-biotech. Texas company under fire for possibly contaminating food crops. *The Scientist*, 20 November 2002. <http://www.biomedcentral.com/news/20021120/03> (download 6.11.03).
- Choi, C. Q. 2002b: BIO backpedals. Politics push biotech organization to withdraw heartland policy on GM crops. *The Scientist*, 11 December 2002. <http://www.biomedcentral.com/news/20021211/04> (download 6.11.03).
- Christey, M. & Woodfield, D. 2001: Coexistence of genetically modified and non-genetically modified crops. *Crop & Food Research Confidential Report No. 427*, 67pp.
- Clark, D.; Gubrium, E.; Barrett, J.; Nell, T.; Klee, H. 1999: Root formation in ethylene-intensive plants. *Plant Physiology* 121, 53-59.
- Clendennen, S. K. & May, G. D. 1997: Differential Gene Expression in Ripening Banana Fruit. *Plant Physiology* 115, 463-469.
- Coles, A. J. 2002: Neutralising antibodies to the beta interferons. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 73, 110-111.
- Commandeur, U.; Twymann R. M.; Fischer, R. 2003: The biosafety of molecular farming in plants. *AgBiotechNet 5 ABN 110*, 1-9.
- Conner, A. J., Glare, T. R. & Nap, J.-P. 2003: The release of genetically modified crops into the environment. Part II. Overview of ecological risk assessment. *The Plant Journal* 33, 19-46.
- Council of Europe 2001: Guidelines Concerning Scientific Substantiation of Health-related Claims for Functional Foods. Council of Europe's Policy Statements concerning Nutrition, Food Safety and Consumer. Technical Document (02-07-01).
- Cramer, C. L.; Boothe, J. G.; Oishi, K. K. 1999: Transgenic Plants for Therapeutic Proteins: Linking Upstream and Downstream Strategies. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 240, 95-118.
- Crecchio, C. & Stotzky, G. 2001: Biodegradation and insecticidal activity of the toxin from *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki* bound on complexes of montmorillonite-humic acids-A1 hydroxypolymers. *Soil biology & biochemistry*, 33 (4/5), 573-581.
- Crommelin, D. J. A.; Storm, G.; Verrijck, R.; de Leede, L.; Jiskoot, W.; Hennink, W. E. 2003: Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *International Journal of Pharmaceutics* 266, 3-16.
- Crosby, L. 2003: Commercial production of transgenic crops genetically engineered to produce pharmaceuticals. *BioPharm International* April 2003, 60-67.
- CSU 2003: Colorado State University, Department of Soil and Crop Sciences: Future Transgenic Products. <http://www.colostate.edu/programs/lifesciences/TransgenicCrops/future.html> (download 6.10.03).
- Cummins, J. 2002: Soil mercury remediation by transgenic trees. In: FAO: Summary Document of the FAO electronic conference on Gene flow from GM to non-GM populations in the crop, forestry, animal and fishery sectors. <http://www.fao.org/biotech/logs/C7/summary.htm>, <http://www.fao.org/biotech/logs/C7/030702.htm> (download November 2003).
- Cummins, J. 2003a: Pharming cytokines in transgenic crops. <http://www.i-sis.org.uk/Pharmingcytokines.php> (download 6.10.03).
- Cummins, J. 2003b: Biosafety standards for molecular farming. <http://www.molecularfarming.com/prof-joe-commins.html> (download 28.11.03).
- Custers, R. 2001: Safety of Genetically Engineered Crops. VIB publication, Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology, 160pp.
- Dale, P. J. 1999: Short-term effects, long-term effects and standardisation of limits. In: Ammann, K.; Jacot, Y.; Simonsen, V.; Kjellsson, G. (Hrsg.): *Methods for Risk Assessment of Transgenic Plants*. Birkhäuser Verlag. Basel, Boston, Berlin: 57-62.
- Dale, P. J.; Clarke, B.; Fontes, E. M. G. 2002: Potential for the environmental impact of transgenic crops. *Nature Biotechnology* 20 (6), 567-574.

- Dalesio, E. P. 2003: New cigarette offers 3 levels of nicotine. http://www.dukehealth.org/mental_health/NewCigarettes3Levels.pdf (download 8.10.03).
- Daniell, H. 2002: Molecular strategies for gene containment in transgenic crops. *Nature Biotechnology* 20, 581-586.
- Daniell, H. & Dhingra, A. 2002: Multigene engineering: dawn of an exciting new era in biotechnology. *Current Opinion in Biotechnology* 13, 136-141.
- Daniell, H.; Muhammad, S.K.; Allison, L. 2002: Milestones in chloroplast genetic engineering: an environmentally friendly era in biotechnology. *Trends in Plant Sciences* 7 (2), 84-91.
- Daniell, H.; Streatfield, S. J.; Wycoff, K. 2001: Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants. *Trends in Plant Science*, 6 (5), 219-226.
- Decker, E.L.; Gorr, G.; Reski, R. 2003: Moss – an innovative tool for protein production. *BIOforum Europe* 02/2003, 96-97.
- de Katheren, A. 2001: „Gene-Farming“: Stand der Wissenschaft, mögliche Risiken und Management-Strategien. Umweltbundesamt Texte 15/01. Umweltbundesamt Berlin.
- De Lumen, B. O. 1992: Molecular strategies to improve protein quality and reduce flatulence in legumes: A review. *Food Structure* 11, 33-46.
- de Visser, A. J. C.; Nijhuis, E. H.; van Elsas, J. D.; Dueck, T. A. 2000: Crops of Uncertain Nature? Plant Research International B.V., Report 12. Wageningen.
- DEFRA 2003: Department for Environment Food and Rural Affairs: Index of Public Register Entries for Notifications to Market GMOs under Directive 90/220EEC. <http://www.defra.gov.uk/environment/gm/regulation/pdf/market.pdf> (download 4.12.03).
- Delannay, X. 2003: Pollen-Mediated Gene Flow in Maize. Vortrag im Rahmen der Conference on Plant-made Pharmaceuticals, 16-19 March 2003, Quebec, Canada.
- Department of Primary Industries, Water and Environment 2001: Carnation with Genetically Modified Flower Colour. Report to Government on the issues raised by the application of gene technology to carnations with genetically modified flower colour in Tasmania's primary industries. 21pp.
- Dhankher, O. P.; Li, Y.; Rosen, B. P.; Shi, J.; Salt, D.; Senecoff, J. F.; Sashti, N. A.; Meagher, R. B. 2002: Engineering tolerance and hyperaccumulation of arsenic in plants by combining arsenate reductase and γ -glutamylcysteine synthetase expression. *Nature Biotechnology* 20, 1140-1145.
- Diplock, A. T.; Aggett, P. J.; Ashwell, M.; Bornet, F.; Fern, E. B.; Robefroid, M. B. 1999: Scientific concepts for functional foods in Europe. *British Journal of Nutrition* 81 (Suppl. 1), 1-27.
- Dixon, R. A. & Arntzen, C. J. 1997: Transgenic Plant Technology is Entering the Era of Metabolic Engineering. *Trends in Biotechnology* 15, 441-444.
- Douclevy, M. & Terry, N. 2002: Pumping out the arsenic. *Nature Biotechnology* 20, 1094-1095.
- Drexler, H.; Spiekermann, P.; Meyer, A.; Domergue, F.; Zank, T.; Sperling, P.; Abbadi, A. 2003: metabolic engineering of fatty acids for breeding of new oilseed crops strategies, problems and first results. *Journal of Plant Physiology* 160, 779-802.
- Driouch, A.; Faye, L.; Staehelin, L. A. 1993: The plant Golgi apparatus: A factory for complex polysaccharides and glycoproteins. *Trends in Biochemical Sciences* 18, 210-214.
- DTI o. J.: The Department of Trade and Industrie: Biotechnology Regulatory Atlas. EU and UK pollution law likely to influence the feasibility of bioremediation. <http://www.dti.gov.uk/ibioatlas/text5.html> (download 3.12.03).
- Dueck, T. A.; van der Werf, A.; Lotz, L. A. P.; Jordi, W. 1998: Methodological approach to a Risk Analysis for Polygene-Genetically Modified Plants (GMPs): A Mechanistic Study.
- Dunwell, J. M. 1999: Transgenic Crops: The Next Generation, or an Example of 2020 Vision. *Annals of Botany* 84, 269-277.

- Dushenkov, V.; Kumar, P. B. A. N.; Motto, H.; Raskin, I. 1995: Rhizofiltration: The Use of Plants To Remove Heavy Metals from Aqueous Streams. *Environmental Science and Technology* 29, 1239-1245.
- EK 2000: Europäische Kommission: Die Anwendbarkeit des Vorsorgeprinzips. Mitteilung der Kommission. Brüssel, 02.02.2000, KOM 2000 (1).
- EK 2003: Europäische Kommission: GVO-Zulassungen nach EU-Recht – Stand der Dinge. MEMO/03/221, Brüssel, 18pp.
- Ellstrand, N. C. 2003: Going to “Great Lengths” to prevent the escape of genes that produce specialty chemicals. *Plant Physiology* 132, 1770-1774.
- EMA 1997: Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals. Consensus Guideline 16 July 1997.
- EMA 1998: Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. CPMP/ICH/365/96. 6 February 1998.
- EMA 2001a: Medicinal products containing or consisting of Genetically Modified Organisms (GMOs). <http://www.emea.eu.int/hums/human/presub/q20.htm> (download 6.11.03).
- EMA 2001b: Veterinary medicinal products containing or consisting of Genetically Modified Organisms (GMOs). <http://www.emea.eu.int/hums/vet/presub/q20.htm> (download 6.11.03).
- EMA 2001c: Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on comparability of medicinal products containing biotechnology-derived proteins as drug substances. CPMP/BWP/3207/00. 20 September 2001.
- EMA 2002: Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Points to consider on quality aspects of medicinal products containing active substances produced by stable transgene expression in higher plants (CPMP/BWP/764/02). 12 March 2002.
- EMA 2003a: Committee for Orphan Medicinal Products: Public Summary of Positive Opinion for Orphan Designation of recombinant dog gastric lipase for the treatment of cystic fibrosis. EMA/COMP/1464/03. 29 October 2003.
- EMA 2003b: Comparability of biotechnological/biological products. Note for guidance on biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (CPMP/ICH/5721/03). 20 November 2003.
- Engel, K. H.; Frenzel, T.; Miller, A. 2002: Current and future benefits from the use of GM technology in food production. *Toxicology Letters* 127, 329-336.
- ENN 2001: Environmental News Network: Genetically modified tobacco plants yield nicotine-free cigarettes. http://www.enn.com/news/enn-stories/2001/07/07302001/tobacco_44469.asp (download 18.11.03).
- Ensley, B. 1996: Phytoremediation. In: Hardy, R. W.F. & Segelken, J. B.: National Agricultural Biotechnology Council Report 8, 145-148.
- EPA 2000a: EPA Preliminary Evaluation of Information Contained in the October 25, 2000 Submission from Aventis CropScience. http://www.epa.gov/scipoly/sap/2000/november/prelim_eval_sub102500.pdf
- EPA 2000b: US Environmental Protection Agency: Introduction to Phytoremediation. Nr. EPA/600/R-99/107.
- EPA 2001: US Environmental Protection Agency: A Citizen's Guide to Phytoremediation. <http://www.clu-in.org/download/citizens/citphyto.pdf> (download November 2003).
- EuropaBio 2003a: Biologics and Biosimilar Products: Frequently Asked Questions. 15. September 2003.
- EuropaBio 2003b: Stellungnahme zur Definition eines Generikums, wie sie in dem Gemeinsamen Standpunkt zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zu Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel festgelegt ist. Endfassung – 1. Oktober 2003.
- EuropaBio 2003c: Stellungnahme zu biologischen Arzneimitteln, die im wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleichen, wie sie im gemeinsamen Standpunkt zur Änderung der

- Richtlinie 2001/83/EG zu Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel geregelt sind. Endfassung – 1. Oktober 2003.
- EuropaBIO 2003d: Europe is first to rule for biosimilar products. Press Release, 17. December 2003.
- FAO 2001: The Application of Agricultural Biotechnology for Food Security: Risks and Opportunities. Rome.
- Fairclough, G. 2001: Argentine Farmers Hurt by Tussle Over Nicotine-Free Tobacco Plants. <http://member.globalink.org/archive/hammond/la-docs/laar.html> (download 21.10.03).
- Faye, L.; Gomord, V.; Fitchette-Laine, A.; Chrispeels, M. J. 1993: Affinity purification of antibodies specific for Asn-linked glycanscontaining alpha 1'3 fucose or beta 1'2 xylose. *Analytical Biochemistry* 209, 104–108.
- Felsot, A. S. 2002: "Pharm Farming". It's not your father's agriculture. In: *Agrichemical and Environmental News* 195, 1-23.
- Fischer, R.; Twyman, R. M.; Schillberg, S. 2003: Production of antibodies in plants and their use for global health. *Vaccine* 21, 820–825.
- Fischer, R.; Vaquero-Martin, C.; Sack, M.; Drossard, J.; Emans, N.; Commandeur, U. 1999: Towards molecular farming in the future: transient protein expression in plants. *Biotechnology and Applied Biochemistry* 30, 113–116.
- Fitzgerald, D. A. 2003: Revviing up the Green Express. Companies explore the use of transgenic plants for economical, large-scale protein expression. *The Scientist* 17 (14), 14 July 2003. http://www.the-scientist.com/yr2003/jul/lcprofile1_030714.html (download 16.10.03).
- Flachowsky, G. & Aulrich, K. 2001: Nutritional assessment of Feeds from genetically modified organism. *Journal of Animal Nutrition and Feed Sciences* 10 (Suppl. 1), 181-194.
- Flachowsky, G. & Aulrich, K. 2002: Role of nutritional assessment of GMO in Feed safety assessment. In: OECD 2002a: Report of the OECD Workshop on Nutritional assessment of Novel Foods and Feeds. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, No. 5. ENV/JM/MONO(2002)6. Ottawa, Canada, February 2001.
- Fladung, M. 1998a: Die Bedeutung bio- und gentechnologischer Verfahren für die Forstpflanzenzüchtung. *Vorträge für Pflanzenzüchtung* 43, 124-133.
- Fladung, M. 1998b: Transgene Bäume in der biologischen Forschung – Perspektiven und Grenzen. *Biologie in unserer Zeit* 28: 201-213.
- Fladung, M. 1999: Transgenic Trees for a Better World? Presented at the International Scientific Congress Applications of Biotechnology to Forest Genetics, Vitoria-Gasteiz, September, 22-25.
- Fladung, M. 2001: Freisetzung gentechnisch veränderter Bäume in Schleswig-Holstein. <http://www.rrz.uni-hamburg.de/GeneTree/> (download 26.11.03).
- Fladung, M.; Kumar, S.; Ahuja, M. R. 1997: Genetic Transformation of Populus Genotypes with different Chimeric Gene Constructs: Transformation Efficiency and Molecular analysis. *Transgenic Research* 6, 111-121.
- Fladung, M.; Nowitzki, O.; Ziegenhagen, B.; Kumar, S. 2003: Vegetative and generative dispersal capacity of field released transgenic aspen trees. *Trees* 13, 412-416.
- FR 2002: Federal Register: Draft "Guidance for Industry – Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals". *Federal Register* 67 (177), September 12, 2002.
- FR 2003a: Federal Register: Field testing of plants Engineered to produce pharmaceutical and industrial compounds. *Federal Register* 68 (46), March 10, 2003.
- FR 2003b: Federal Register: Introductions of Plants Genetically Engineered to Produce Industrial Compounds. *Federal Register* 68 (151), August 6, 2003.
- Fraser, T. 2002: Taking Nicotine out of Tobacco. Thesis, University of Auckland. 138pp.

- Freese, B. 2002: Manufacturing drugs and chemicals in crops: biopharming poses new threats to consumers, farmers, food companies and the environment. Report for Genetically Engineered Food Alert.
- French, C. E.; Rosser, S. J.; Davies, G. J.; Nicklin, S.; Bruce, N. C. 1999: Biodegradation of explosives by transgenic plants expressing pentaerythritol tetranitrate reductase. *Nature Biotechnology* 17, 491-494.
- Fukuda, M. N.; Sasaki, H.; Lopez, L.; Fukuda, M. 1989: Survival of recombinant erythropoietin in the circulation: the role of carbohydrates. *Blood* 73, 84-89.
- Galili, G.; Galili, S.; Lewinsohn, E.; Tadmor, Y. 2002: Genetic, molecular and genomic approaches to improve the value of plant foods and feeds. *Critical reviews in Plant Sciences* 21 (3), 167-204.
- Ghosh, S. K. 2001: GM crops: Rationally irresistible. *Current Science* 81 (6), 655-660.
- Gibbs, M. J. & Weiller, G. F. 1999: Evidence that a plant virus switched hosts to infect a vertebrate and then recombined with a vertebrate-infecting virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96, 8022-8027.
- Giddings, G.; Alison, G.; Brooks, D.; Carter, A. 2000: Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals. *Nature Biotechnology* 18, 1151-1156.
- Gieffers, W. & Fladung, M. 1999: Zur Methodik der Befallsprüfung pathogener Pilze an der Aspe. In: Freisetzung transgener Gehölze – Stand, Probleme, Perspektiven. Humboldt-Universität zu Berlin, Text 99. Umweltbundesamt Berlin, 45-50
- Gisbert, C.; Ros, R.; de Haro, A.; Walker, D. J.; Pilar Bernal, M.; Serrano, R.; Navarro-Avino, J. 2003: A plant genetically modified that accumulates Pb is especially promising for phytoremediation. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 3003, 440-445.
- Glass, D. J. 1997a: Prospects for Use and Regulation of Transgenic Plants in Phytoremediation. In: Alleman, B. C. & Leeson, A. (eds.): *In Situ and On-Site Bioremediation*. Battelle Press, Columbus, Vol. 4: 51-56.
- Glass, D. J. 1997b: Prospects for Use and Regulation of Transgenic Plants in Phytoremediation. Presentation at the 4th International Conference on In Situ and On-Site Bioremediation, New Orleans, Louisiana, April 1997.
- Gleba, D.; Borisjuk, N. V.; Borisjuk, L. G.; Kneer, R.; Poulev, A.; Skarzhinskaya, M.; Dushenkov, S.; Logendra, S.; Gleba, Y. Y.; Raskin, I. 1999: Use of plant roots for phytoremediation and molecular farming. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 96, 5973-5977.
- GMAC 1994a: Genetic Manipulation Advisory Committee: PR-30: Planned release of sense suppressed, petal colour modified, transgenic hybrid tea rose containing kanamycin resistance gene, reporter gene and chalcone synthase gene.
- GMAC 1994b: Genetic Manipulation Advisory Committee: PR-35: Planned release of transgenic rose (*Rosa x hybrida*) containing kanamycin or chlorsulfuron resistance gene and 'blue' gene (flavonoid 3'5' hydroxylase).
- GMAC 1995a: Australian Genetic Manipulation Advisory Committee: GR-1: Commercialisation of carnation genetically engineered for improved vase life.
- GMAC 1995b: Australian Genetic Manipulation Advisory Committee: GR-2: Commercialisation of violet carnation developed using genetic engineering.
- Goto, F.; Yoshihara, T.; Shigemoto, N.; Toki, S.; Takaiwa, F. 1999: Iron fortification of rice seed by the soybean ferritin gene. *Nature Biotechnology* 17, 282-286.
- Grünwald, C.; Ruel, K.; Joseleau, J.-P.; Fladung, M. 2000: Morphology, wood structure and cell wall composition of rolC transgenic and non-transformed aspen trees. *Trees* 15, 503-517.
- Grusak, M. A. 2002: Phytochemicals in plants: genomics-assisted plant improvement for nutritional and health benefits. *Current Opinion in Biotechnology* 13, 508-511.
- Guerinto, M. L. & Salt, D. E. 2001: Fortified Foods and Phytoremediation. Two Sides of the Coin. *Plant Physiology* 125, 164-167.

- Guidance for Industry – Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals. Draft Guidance 2002: September 2002.
- Halpin, C. & Boerjan, W. 2003: Stacking transgenes in forest trees. *Trends in Plant Science* 8 (8), 363-365.
- Hammond, R. 1998: Country Case Studies: Brazil. <http://www.tobaccofreekids.org/campaign/global/casestudies/brazil.pdf> (download 28.10.03).
- Hannink, N.; Rosser, S. J.; French, C. E.; Basran, A.; Murray, J. A. H.; Nicklin, S.; Bruce, N. C. 2001: Phytodetoxification of TNT by transgenic plants expressing a bacterial nitroreductase. *Nature Biotechnology* 19, 1168-1172.
- Hare, P. D.; Chua, N.-H. 2002: Excision of selectable marker genes from transgenic plants. *Nature Biotechnology* 20, 575-579.
- Harrison, M. 2002: Healthy cigarettes? <http://www.november.org/razorwire/rzold/27/inthenews.html#anchor2140720> (download 21.10.03).
- He, Y. K.; Sun, J. G.; Feng, X. Z.; Czako, M.; Marton, L. 2001: Differential mercury volatilization by tobacco organs expressing a modified bacterial *merA* gene. *Cell Research* 11 (3), 231-236.
- Heaton, A. C. P.; Rugh, C. L.; Wang, N.-J. L.; Meagher, R. B. 1998: Phytoremediation of Mercury- and Methylmercury-Polluted Soils Using Genetically Engineered Plants. *Journal of Soil Contamination* 7 (4), 497-509.
- Heaton, A. C. P.; Rugh, C. L.; Kim, T.; Wang, N. J.; Meagher, R. B. 2003: Toward detoxifying mercury-polluted aquatic sediments with Rice genetically engineered for mercury resistance. *Environmental Toxicology and Chemistry* 22 (12), 2940-2947.
- Heiderich, H. 2002: Themenfelder der Biotechnologie. http://www.cdu.de/politik-a-z/gentechnik/themenfelder_der_biotechnologie.pdf (download Oktober 2003).
- Hendry, G. A. F. 1993: Evolutionary origins and natural functions of fructan: a climatological, biogeographic and mechanistic appraisal. *New Phytologist* 123, 659-671.
- Herbers, K 2003: Vitamin production in transgenic plants, *Journal of Plant Physiology* 160, 821-829.
- Hirschberg, J. 1999: Production of high-value compounds: carotenoids and vitamin E. *Current Opinion in Biotechnology* 10, 186-191.
- Ho, M. W. o. J.: The “Golden Rice” – An Exercise in How Not to Do Science. <http://www.iss.org.uk/rice.php>. (download 06.10.03)
- Ho, M.-W.; Cummins, J.; Bartlett, J. 2001: The killing fields: terminator crops at large. *Doc.TWN/Biosafety/2001/B*. <http://www.twinside.org.sg/title/service10.htm> (download 19.11.03).
- Hohn, B.; Levy, A. A.; Puchta, H. 2001: Elimination of selectable markers from transgenic plants. *Current Opinion in Biotechnology* 12, 139-143.
- Hollowell, G. P.; Kuykendall, D.; Gillette, W. K.; Hashem, F. M.; Hou, L.-H.; Tatem, H. E.; Dutta, S. K. 1999: Genetic transfer and expression of plasmid RP4: :TOL in *Sinorhizobium meliloti*, *Bradyrhizobium japonicum* and *B. elkanii*. *Soil Biology and Biochemistry* 31, 1811-1819.
- Hood, E. E. 1997: Commercial production of avidin from transgenic maize: characterization of transformant, production, processing, extraction and purification. *Molecular Breeding* 3 (4), 291-306.
- Hooker, B. S. & Skeen, R. S. 1999: Transgenic Phytoremediation blasts onto the scene. *Nature Biotechnology* 17, 428.
- House, W. A. 1999: Trace element bioavailability as exemplified by iron and zinc. *Field Crop Research* 60, 115-141.
- Howard, J. A. & Hood, E. 2000: Commercial production of proteases in plants. U.S. Patent 6,087,558, July 11, 2000, assigned to ProdiGene.
- Hurt, E. 2002: International guidelines and experiences on health claims in Europe. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 11 (2), 90-93.

- Hüsing, B.; Menrad, K.; Menrad, M. 1999: Functional Food – Funktionelle Lebensmittel. Gutachten im Auftrag des TAB (Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag). TAB-Hintergrundpapier Nr. 4.
- ICSU 2003: International Council for Science: New Genetics, Food and Agriculture: Scientific Discoveries – Societal Dilemmas. 56pp.
- ISIS 2002: Institute for Science in Society: Poison pharm crops near you. ISIS Report 7 March, 2002. www.i-isis.co.org/DeadlyPharm.php (download am 6.10.03).
- Jilka, J. M.; Hood, E. E.; Dose, R.: The benefits of proteins produced in transgenic plants. Accessed 2001 at: http://www.prodigene.com/publications/99-09-01_benefits.html (download März 2002).
- Jones, P. B. C. 2003: Cultivating Ground Rules for Biopharming. ISB News Report June 2003. <http://www.mindfully.org/GE/2003/Biopharming-Ground-RulesJun03.htm> (download 6.10.03).
- JRC 2003: Joint Research Centre: List of SNIFs circulated under Article 9 of Directive 90/220/EEC. 187pp.
- Kaldorf, M.; Fladung, M.; Muhs, H.-J.; Buscot, F. 1999: Interaktionen zwischen Mykorrhizapilzen und transgenen Bäumen. In: „Freisetzung transgener Gehölze – Stand, Probleme, Perspektiven“, Tagungsband zum Fachgespräch am 20. und 21.9.1999, Humboldt-Universität zu Berlin, Texte 99 Umweltbundesamt, Berlin. 86-91.
- Kamenetsky, H. 2003: GM crop controls. New USDA pharming-test rules leave biotechs unfazed, food-protection groups unsatisfied. The Scientist, 10 March. <http://www.biomedcentral.com/news/20030310/05> (download 6.11.03).
- Kapila, J.; De Rycke, R.; van Montagu, M.; Angenon, G. 1996: An *Agrobacterium*-mediated transient gene expression system for intact leaves. Plant Science 122, 101–108.
- Kärenlampi, S.; Schat, H.; Vangronsveld, J.; Verkleij, J. A. C.; van der Lelie, D.; Mergeay, M.; Tervahauta, A. I. 2000: Genetic engineering in the improvement of plants for Phytoremediation of metal polluted soils. Environmental Pollution 107, 225-231.
- <http://www.i-sis.org.uk/rice.php> King, J. C. V. 2002: Biotechnology: A solution for improving nutrient bioavailability. International Journal for Vitamin & Nutrition Research 72 (1), 7-12.
- Klee, H. 2002: Engineered Changes in Ethylene Signal Transduction Pathways. In: Wolfenbarger, L. L. (Hrsg): Criteria for field testing of plants with engineered regulatory, metabolic and signalling pathways. Washington, DC, June 3-4, 2002. Workshop Proceedings, 81-83.
- Klee, H.; Hayford, M.; Kretzmer, K.; Barry, K.; Kishor, G. 1991: Control of ethylene synthesis by expression of a bacterial ACC deaminase in transgenic tomato plants. Plant Cell 3, 1187-1193.
- Kleter, G. A.; Noordam, M. Y.; Kok, E. J.; Kuiper, H. A. 2000: New developments in crop plant biotechnology and their possible implications for food product safety. Literature study under commission of the Foundation "Consument en Biotechnologie". Report 2000.004, March 2000.
- Kleter, G. A.; van der Krieken, W. M.; Kok, E. J.; Bosch, D.; Jordi, W.; Gilissen, L. J. W. J. 2001: Regulation and exploitation of genetically modified crops. Nature Publishing Group <http://biotech.nature.com>. (download 06.10.03)
- Knox, A. 2001: A swirl of debate over new cigarette. zit. in: <http://www.tobacco.org/news/63862.html> (download 21.10.03).
- Ko, W. H.; Tam, S. C. 1994: Renal reabsorption of trichosanthin and the effect on GFR. Renal Failure 16 (3), 359-366.
- Kok, E. J. & Kuiper, H. A. 2003: Comparative safety assessment for biotech crops. Trends in Biotechnology 21 (10), 439-444.
- Kota et al. 1999: Overexpression of the *Bacillus thuringiensis* (Bt) Cry2Aa2 protein in chloroplasts confers resistance to plants against susceptible and Bt-resistant insects. Proceedings of the National Academy of Sciences 96, 1840-1845.
- Kovalchuk, I.; Kovalchuk, O.; Hohn, B. 1999: Transgenic plants as bioindicators of environmental pollution. AgBiotechNet Vol. 1, October, ABN 030.

- Krämer, U. & Chardonens A. N. 2001: The use of transgenic plants in the bioremediation of soils contaminated with trace elements. *Applied Microbiology and Biotechnology* 55, 661-672.
- Kruger, C. L. & Mann, S. W. 2002: Safety evaluation of functional ingredients. *Food and Chemical Toxicology* 41, 793-805.
- Kuiper, H. A. & Kleter, G. A. 2003: The scientific basis for risk assessment and regulation of genetically modified foods. *Trend in Food Science & Technology* 14, 277-293.
- Kuiper, H. A. 2002: Recent international developments in assessing safety and nutritional adequacy of novel foods and feeds. In: OECD (Hrsg): Report of the OECD Workshop on Nutritional assessment of Novel Foods and Feeds. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, No. 5. ENV/JM/MONO(2002)6. Ottawa, Canada, February 2001.
- Kuiper, H. A.; Kleter, G. A.; Noteborn, H. P. J. M.; Kok, E. J. 2001: Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. *Plant Journal* 27, 503-528.
- Kulkarni, N. & Shendye, A. 1999: Molecular and biotechnological aspects of xylanases. *FEMS Microbiology Reviews* 23, 411-456.
- Kull, B.; Salamini, F.; Rhode, W. 1995: Genetic engineering of potato starch composition: Inhibition of amylase biosynthesis in tubers from transgenic potato lines by expression of antisense sequences of the gene for granule-bound starch synthase. *Journal of Genetics and Breeding* 49, 69-76.
- Kuzma, J. 2002: Report of the Lignin Modification Working Group. In: Wolfenbarger, L. L. (Hrsg): Criteria for field testing of plants with engineered regulatory, metabolic and signalling pathways. Washington, DC, June 3 – 4, 2002. Workshop Proceedings, 39-43.
- Lheureux, K.; Libeau-Dulos, M.; Nilsagard, H.; Cerezo, E. R.; Menrad, K.; Menrad, M.; Vorgrimler, D. 2003: Review of GMOs under Research and Development and in the Pipeline in Europe. ESTO Report.
- Liang Zhu, Y.; Pilon-Smits, E. A. H.; Jouanin, L.; Terry, N. 1999: Overexpression of Glutathione Synthetase in Indian Mustard Enhances Cadmium Accumulation and Tolerance. *Plant Physiology* 119, 73-79.
- Linacre, N. A.; Whiting, S. N.; Baker, A. J. M.; Angle, J. S.; Ades, P. K. 2003: Transgenics and Phytoremediation: the Need for an Integrated Risk Assessment, Management, and Communication Strategy. *International Journal of Phytoremediation* 5 (2), 181-185.
- Lindner, C. R. & Schmitt, J. 1995: Potential persistence of escape transgenes: Performance of transgenic, oil modified Brassica seeds and seedlings. *Ecological Applications* 5 (4), 1056-1068.
- Liu, J.; Seilinger, B.; Cheng, K.; Beauchemin, K.; Moloney, M. 1997: Plant seed oil-bodies as an immobilisation matrix for a recombinant xylanase from the rumen fungus *Neocallimastix partricularum*. *Molecular Breeding* 3, 463-470.
- Locke, B. 2003: Phytoremediation, GMOs, and Safety First Initiative. Presentation. http://webhome.crk.umn.edu/~arahman/myCOURSESumc/gnag3652/03Presentations/Becky_report.htm (download 6.10.03).
- Lövei, G. L. 2001: Ecological risks and benefits of transgenic plants. *New Zealand Plant Protection* 54, 93-100.
- Lupien, J. R. 2002: Implications for food regulations of novel food: Safety and labelling. *Asia Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 11 (S6), 224-229.
- Ma, J. K.C. 2000: Genes, greens, and vaccines. *Nature Biotechnology* 18, 1141-1142.
- Ma, J. K.; Hikmat, B. Y.; Wycoff, K.; Vine, N. D.; Chargelegue, D.; Yu, L.; Hein, M.; Band Lehner, T. 1998: Characterization of a recombinant plant monoclonal secretory antibody and preventive immunotherapy in humans. *Nature Medicine* 4: 601-606.
- Ma, J. K.-C.; Drake, P.M.W.; Christou, P. 2003: The Production of Recombinant Pharmaceutical Proteins in Plants. *Nature Reviews Genetics* 4, 794-805.
- Macek, T.; Mackova, M.; Pavlikova, D.; Szakova, J.; Truksa, M.; Singh Cundy, A.; Kotrba, P.; Yancey, N.; Scouten, W. H. 2002: Accumulation of Cadmium by Transgenic Tobacco. *Acta Biotechnologica* 22 (1-2), 101-106.

- Mahmoud, S.S. & Croteau, R.B. 2002: Strategies for transgenic manipulation of monoterpene biosynthesis in plants. *Trends in Plant Science* 7(8), 366-373.
- Malone, L. A.; Burgess, E. P. J.; Gatehouse, H. S.; Voisey, C. R.; Tregidga, E. L.; Philip, B. A. 2001: Effects of ingestion of a *Bacillus thuringiensis* toxin and a trypsin inhibitor on honey bee flight activity and longevity. *Apidologie* 32, 57-68.
- Mandal, S. & Mandal, R. K. 2000: Seed storage proteins and approaches for improvement of their nutritional quality by genetic engineering. *Current Science* 79 (5), 576-588.
- Matsumoto, S.; Ikura, K.; Ueda, M.; Sasaki, R. 1995: Characterization of a human glycoprotein (erythropoietin) produced in cultured tobacco cells. *Plant Molecular Biology* 27 (6), 1163-1172.
- Macdonald, P. 2003: Regulation of Plants with Novel Traits (PNTs) in Canada. *AgBiotechNet Proceedings* 002 Paper 8.
- McKeon, T.A.. 2003: Genetically modified crops for industrial products and processes and their effects on human health. *Trends in Food Science & Technology*, 14, 229-241.
- McLean, M. A. 2001: Basic principles of environmental assessment of plants with novel traits. In: OECD: Report of the workshop on the environmental considerations of genetically modified trees. Series on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology No. 19. ENV/JM/MONO(2001)14.
- Meagher, R. B. 2000: Phytoremediation of toxic elemental and organic pollutants. *Current Opinion in Plant Biology* 3, 153-162.
- Meagher, R. B. 2001: Pink water, green plants, and pink elephants. *Nature Biotechnology* 19, 1120-1121.
- Meagher, R. B. & Rugh, C. L. 1996: Phytoremediation of heavy metal pollution: Ionic and methyl mercury. In: OECD (Hrsg.): *Biotechnology for water use and conservation*, 305-321.
- Meagher, R. B.; Rugh, C. L.; Kandasamy, M. K.; Gragson, G.; Wang, N. J. 2000: Engineered phytoremediation of mercury pollution in soil and water using bacterial genes. In: Terry, N. & Banuelos, G. (Hrsg.): *Phytoremediation of Contaminated Soil and Water*. Lewis, Boca Raton, Florida. pp. 201-221.
- Menassa, R.; Jevnikar, A.; Brandle, J. 2000: A contained system for the field production of plant recombinant proteins. In: Toutant, J. P. und Balazs, E. (Hrsg.): *Molecular Farming*. Proceedings of the OECD Workshop held in LaGrande Motte, September 3-6, 2000. INRA Edition: Paris.
- Meyer P.; Heidmann I.; Forkmann G.; Saedler H. 1987: A new petunia flower colour generated by transformation of a mutant with a maize gene. *Nature* 330, 677-678.
- Miele, L. 1997: Plants as bioreactors for biopharmaceuticals: regulatory considerations. *TIBTECH* 15, 45-50.
- Millar, K. 2001: Stakeholder dialogue in biotechnology development development: potential ethical issues raised by bioremediation biotechnologies. In: Pasquali, M.: *EurSafe 2001. Food Safety, Food Quality and Food Ethics*. Proceedings of the Third Congress of the European Society for Agricultural and Food Ethics, 3-5 Oktober 2001, Florenz, p. 362-366.
- Miller, H. 2003: Will we reap what biopharming sows? *Nature Biotechnology* 21, 480-481.
- Moch, K. 2001: Transgene Pflanzen für die Industrie – Produktion von Rohstoffen durch transgene Pflanzen. *Öko-Institut: Gentechnik-Nachrichten Spezial* 8.
- MoD 2002: Manual of Decisions: Manual of Decisions for Implementation of the 6th and 7th Amendments to the Directive 67/548/EEC on Dangerous Substances (Directives 79/831/EEC and 92/32/EEC) non-confidential version. NOTIF/3/2001. Last modified: 23 January 2002.
- Mol J.; Cornish E.; Mason J.; Koes R. 1999: Novel coloured flowers. *Current Opinion in Biotechnology* 10, 198-201.
- Mollet, B. & Rowland, I. 2002: Functional foods: at the frontier between food and pharma. *Current Opinion in Biotechnology* 13, 483-485.
- Monciardini, P.; Podini D.; Marmioli, N. 1998: Exotic Gene Expression in Transgenic Plants as a Tool for Monitoring Environmental Pollution. *Chemosphere* 37 (14-15), 2761-2772.

- Montes-Bayon, M.; LeDuc, D. L.; Terry, N.; Caruso, J. A. 2002: Selenium speciation in wild-type and genetically modified Se accumulating plants with HPLC separation and ICP-MS/ES-MS detection. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 17, 872-879.
- Mörbel J. 2003: Welche Zukunft hat die Gentechnik. Praxisrelevanz scheint noch in weiter Ferne zu liegen. *Das TASPO Magazin* 3, 30-33.
- MRC 2000: Medical Research Council: Report of a Medical Research Council expert group on genetically modified (GM) foods. MRC, London.
- Muir, S. R.; Collins, J. G.; Robinson, S.; Hughes, S.; Bovy, A.; De Vos, C. H. R.; van Tunen, A. J.; Verhoeyen, M. E. 2001: Overexpression of petunia Chalcone isomerase in tomato results in fruit containing increased levels of flavonol. *Nature biotechnology* 19, 470-474.
- Murphy, D. J. 1999: Production of novel oils in plants. *Current Opinion in Biotechnology* 10, 175-180.
- NACS 2003. National Association of Convenience Stores: Vector Tobacco on a New 'Quest'. http://www.nacsonline.com/NR/exeres/00002b5awbmugjeuaoryegxt/NewsPosting.asp?NRMODE=Published&NRORIGINALURL=%2fNACS%2fNews%2fDaily_News_Archives%2fJanuary2003%2fnd0128033%2ehtm&NRNODEGUID=%7b57BDF89-FF1E-4031-AF12-BB91D1724B8B%7d&NRQUERYTERMINATOR=1&cookie%5Ftest=1 (download 21.10.03).
- National Association of State PIRGs and As You Sow Foundation: Risky Business. Financial risks that genetically engineered foods pose to Kraft Foods, Inc. and shareholders. April 2003.
- Nedelkoska, T. V. & Doran, P. M. 1999: Characteristics of heavy metal uptake by plants species with potential for phytoremediation and phytomining. *Mineral Engineering* 13 (5), 549-561.
- Nevitt, J.; Norton, G.; Mills, B.; Jones, M. E.; Ellerbrock, M.; Reaves, D.; Tiller, K.; Bullen, G. 2003: Participatory Assessment of Social and Economic Effects of Using Transgenic Tobacco to Produce Pharmaceuticals. Working Paper, Virginia Tech, April 2003.
- Nikiforova, V.; Kempa1, S.; Zeh, M.; Maimann, S.; Kreft, O.; Casazza, A. P.; Riedel, K.; Tauberger, E.; Hoefgen, R.; Hesse, H. 2002: Engineering of cysteine and methionine biosynthesis in potato. *Amino Acids* 22, 259-278.
- NRC 2000: National Research Council: Genetically modified pest-protected plants: science and regulation. National Academy Press: Washington.
- NRC 2002: National Research Council: Environmental Effects of Transgenic Plants. The Scope and Adequacy of Regulation. Washington: National Academy Press.
- Nugrohoe, N. L.; Peltenburg-Loorman, A. M. G; de Vos, H.; Verberne, M. C.; Verpoorte, R. 2002: Nicotine and related alkaloids accumulation in constitutive salicylic acid producing tobacco plants. *Plant Science* 162, 575-581.
- OCA 2002: Organic Consumers Association: GE Tobacco. <http://organicconsumers.org/patent/getobacco0402.cfm> (download 28.10.03).
- OECD 2000: Report of the Task Force for the Safety of Novel Food and Feed. C(2000)86/ADD1, 17-May-2000.
- OECD 2001a: Consensus Document on Key Nutrients and Key Toxicants in Low Erucic Acid Rapeseed (Canola). No. 1. ENV/JM/MONO(2001)13
- OECD 2001b: Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Soybean: Key Food and Feed Nutrients and Anti-nutrients. No. 2. ENV/JM/MONO(2001)15
- OECD 2001c: Living modified organisms and the environment. An international conference. Final rapporteurs' report.
- OECD 2002a: Report of the OECD Workshop on Nutritional assessment of Novel Foods and Feeds. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, No. 5. ENV/JM/MONO(2002)6. Ottawa, Canada, February 2001.
- OECD 2002b: Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Sugar Beet: Key Food and Feed Nutrients and Anti-Nutrients. No. 3. ENV/JM/MONO(2002)4.

- OECD 2002c: Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Potatoes: Key Food and Feed Nutrients, Anti-Nutrients and Toxicants. No. 4. ENV/JM/MONO(2002)5.
- OECD 2003a: Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Maize (*Zea mays*): Key Food and Feed Nutrients, Anti-Nutrients and Secondary Plant Metabolites. No. 6. ENV/JM/MONO(2003)7.
- OECD 2003b: Considerations for the Safety Assessment of Animal Feedstuffs derived from Genetically Modified Plants. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, No. 9. ENV/JM/MONO(2003)10.
- OGTR 2002: Office of the Gene Technology Regulator: Risk Analysis Framework for Licence Applications to the Office of the Gene Technology Regulator. 72pp.
- OGTR 2003: Office of the Gene Technology Regulator: Risk Assessment and Risk Management Plan. Application for licence for dealings involving an intentional release into the environment. DIR 030/2002. Title: Commercial release of colour modified carnations (replacement of deemed licence GR-2). Applicant: Florigen Limited. 64pp.
- Ohlrogge, J. 2002: Metabolic Engineering of Fatty Acids and Secondary Effects. In: Wolfenbarger, L. L. (Hrsg): Criteria for field testing of plants with engineered regulatory, metabolic and signalling pathways. Washington, DC, June 3-4, 2002. Workshop Proceedings, 75-78.
- Oldendorf, S. & Schütte, G. 2001: Transgene Nutzpflanzen: Veränderungen zu industriellen Zwecken und Nachwachsende Rohstoffe. In: Schütte, G.; Stirn, S.; Beusmann, V. (Hrsg): Transgene Nutzpflanzen: Auswirkungen, Risikoabschätzung und Nachgenehmigungsmonitoring. 2002-211.
- Pena, L. & Seguin, A. 2001: Recent advances in the genetic transformation of trees. Trends in Biotechnology 19 (12), 500-506.
- People's Daily 2002: Transgenic Tobacco to Help Reduce Mercury Pollution. http://fpeng.peopledaily.com.cn/200203/17/eng20020317_92263.shtml (download 20.11.03).
- Persley, G. J. 2003: for ICSU, International Council for Science New Genetics: Food and Agriculture: Scientific Discoveries – Social Dilemmas.
- Pew 2001: Pew Initiative on Food and Biotechnology: Harvest on the Horizon: Futures uses of agricultural Biotechnology. 106pp.
- Pew 2002: Pew Initiative on Food and Biotechnology: Pharming the field. A look at the benefits and risks of bioengineering plants to produce pharmaceutical. Workshop Proceedings.
- PhRMA 2001: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: Issues and Questions on Biologics – Can There Be Abbreviated Applications, “Generics” or “Follow-On” Products? 11. October 2001.
- Pilon-Smits, E. & Pilon, M. 2000: Breeding mercury-breathing plants for environmental cleanup. Trend in Plant Science 5 (6), 235-236.
- Pilon-Smits, E. & Pilon, M. 2002: Phytoremediation of Metals Using Transgenic Plants. Critical Reviews in Plants Sciences, 21 (5), 439-456.
- Plant-Derived Biologics Meeting 2000a: Proceedings April 5, 2000.
- Plant-Derived Biologics Meeting 2000b: Proceedings April 6, 2000.
- Pletsch, M.; Santos de Araujo, B.; Charlwood, B. V. 1999: Novel biotechnological approaches in environmental remediation research. Biotechnology Advances 17, 679-687.
- Pollock, C. J. & Cairns, A. J. 1991: Fructan metabolism in grasses and cereals. Ann. Rev. Plant Physiol Plant Mol. Biol. 42, 77-101.
- Poly, W. J. 1997: Nongenetic Variation, Genetic-Environmental Interactions and Altered Gene Expression. III. Posttranslational Modifications. Comparative Biochemistry and Physiology 118A (3), 551-572.
- Porta, C. & Lomonosoff, G. P. 2002: Viruses as vectors for the expression of foreign sequences in plants. Biotechnology and Genetic Engineering Reviews 19, 245-291.
- Possingham, J. V. 1998: Fruit and vegetable quality in 21st century – the influence of Japan. J. Japan. Soc. Hort. Sci. 67 (6), 1250-1254.

- Powell, K. 2002: Genes improve green cleaning. <http://www.nature.com/nsu/021001/021001-14.html> (download 10.11.03).
- ProdiGene 2002: ProdiGene launches first large scale-up manufacturing of recombinant protein from plant system. <http://www.prodigene.com/0501.htm> (download März 2002).
- Pulford, I. D. & Watson, C. 2003: Phytoremediation of heavy metal-contaminated land by trees – a review. *Environment International* 29, 529-540.
- Raskin, I.; Ribnicky, D. M.; Komarynytsky, S.; Nebojsa, I.; Poulaev, A.; Borisjuk, N.; Bringer, A.; Moreno, D. A.; Ripoll, C.; Yakoby, N.; O'Neal, J. M.; Cornwell, T.; Pastor, I.; Fridlender, B. 2002: Plants and human health in the twenty-first century. *Trends in Biotechnology* 20 (12), 522-531.
- Richtlinie 67/548/EWG des Rates vom 27. Juni 1967 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe. *Amtsblatt Nr. P 196 vom 16/08/1967 S. 0001-0098*.
- Richtlinie 91/271/EWG des Rates vom 21. Mai 1991 über die Behandlung von kommunalem Abwasser. *Amtsblatt Nr. L 135 vom 30.5.1991 S. 0040-0052*.
- Richtlinie 96/61/EG des Rates vom 24. September 1996 über die integrierte Vermeidung und Verminderung der Umweltverschmutzung. *Amtsblatt Nr. L 257 vom 10.10.1996 S. 0026-0040*.
- Richtlinie 1999/31/EG des Rates vom 26. April 1999 über Abfalldeponien. *Amtsblatt Nr. L 182 vom 16.7.1999 S. 0001-0019*.
- Richtlinie 1999/105/EG des Rates vom 22. Dezember 1999 über den Verkehr mit forstlichem Vermehrungsgut. *Amtsblatt Nr. L 11 vom 15.1.2000 S. 17*.
- Richtlinie 2001/18/EG: Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates. *Amtsblatt Nr. L 106 vom 17.4.2001 S 0001-0038*.
- Richtlinie 2001/37/EG: Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. Juni 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Herstellung, die Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen. *Amtsblatt Nr. L 194 vom 18.7.2001 S. 0026-0034*.
- Richtlinie 2002/53/EG: Richtlinie des Rates vom 13. Juni 2002 über einen gemeinsamen Sortenkatalog für landwirtschaftliche Pflanzenarten. *Amtsblatt Nr. L 193 vom 20.7.2002 S. 0001-0011*.
- Richtlinie 2002/96/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 2003 über Elektro- und Elektronik-Altgeräte. *Amtsblatt Nr. L 37 vom 13.2.2003 S. 0024-0038*.
- Ritsema, T.; Smeekens, S. C. M.; 2003: Engineering fructan metabolism in plants. *Journal of Plant Physiology* 160, 811-820.
- Roan, S. 2002: Safer Cigarettes NOT Safe. <http://www.no-smoking.org/june02/06-20-02-4.html> (download 21.10.03).
- Rocha P.; Stenzl, O.; Parr, A.; Walton, N.; Christou, P.; Dräger, B.; Leech, M.J. 2002: Functional expression of tropinone reductase I (trI) and hyoscyamine-6 β -hydroxylase (h6h) from *Hyoscyamus niger* in *Nicotiana tabacum*. *Plant Science* 162, 905-913.
- Royal Commission on Genetic Modification 2001: Report of the Royal Commission on Genetic Modification. online erhältlich unter: <http://www.gmcommission.govt.nz/RCGM/index.html>.
- Royal Society 1998: Genetically modified plants for food use. Report, September 1998.
- Rugh, C. L.; Senecoff, J. F.; Meagher, R. B.; Merkle, S. A. 1998: Development of transgenic yellow poplar for mercury phytoremediation. *Nature Biotechnology* 16, 925-928.
- Rugh, C. L.; Wilde, H. D.; Stacks, N. M.; Thompson, D. M.; Summers, A. O.; Meagher, R. B. 1996: Mercuric ion reduction and resistance in transgenic *Arabidopsis thaliana* plants expressing a modified bacterial *merA* gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 93, 3182-3187.

- Rugh, C. L.; Bizily, S. P.; Meagher, R. B. 2000: Phytoreduction of environmental mercury pollution. In: Raskin, I. & Ensley, B. D. (Hrsg.): Phytoremediation of Toxic Metals - Using Plants to Clean up the Environment. Wiley, New York. pp. 151-171.
- Ruiz, O. N.; Hussein, S.; Terry, N.; Daniell, H. 2003: Phytoremediation of Organomercurial Compounds via Chloroplast Genetic Engineering. *Plant Physiology* 132, 1344-1352.
- Salt, D. E. 1998: Arboreal alchemy. *Nature Biotechnology* 16, 905.
- Sampson V. 2000: Allergenicity and genetically modified crops. Econexus Discussion Document 2.
- Saxena, D. & Stotzky, G. 2000: Insecticidal toxin from *Bacillus thuringiensis* is released from roots of transgenic Bt corn in vitro and in situ. *FEMS Microbiol Ecol* 33 (1), 35-39.
- Saxena, D. & Stotzky, G. 2001a: *Bacillus thuringiensis* (Bt) toxin released from root exudates and biomass of Bt corn has no apparent effect on earthworms, nematodes, protozoa, bacteria, and fungi in soil. *Soil Biology and Biochemistry*, 33 (9), 1225-1230.
- Saxena, D. & Stotzky, G. 2001b: Bt toxin uptake from soil by plants. *Nature Biotechnology* 19 (3), 199.
- Saxena, D.; Flores, S.; Stotzky, G. 2002: Bt toxin is released in root exudates from 12 transgenic corn hybrids representing three transformation events. *Soil Biology and Biochemistry*, 34 (1), 133-137.
- Sayre, P. 2003: Risk Assessment Issues Associated with Transgenic Plants. In. University of Washington 2003: The Workshop on Tools for Environmental Cleanup: Engineered Plants for Phytoremediation. Conference Abstract. http://www.cfr.washington.edu/outreach/Phyto2003/Sayre_Abstract.doc (download 11.11.03).
- Schillberg, S.; Emans, N.; Fischer, R. 2002: Antibody molecular farming in plants and plant cells. *Phytochemistry Reviews* 1, 45-54.
- Schmandke, H. & Bergholz-Rehbrücke 2001: Entwicklung und Nutzung von Hybridölen und Ölen transgener Pflanzen. *Ernährungs-Umschau* 48 (4), 153-154.
- SCOOP 2000: Tasks for scientific cooperation: Study of the enzymes used in foodstuffs and collation of data on their safety. Reports of experts participating in Task 7.4. December 2000.
- Sehnke, P. C. & Ferl, R. J. 1999: Processing of Preproricin in Transgenic Tobacco. *Protein Expression and Purification* 15, 188-195.
- Seon, J.-H.; Szarka, J.S.; Moloney, M.M. 2002: A unique strategy for recovering recombinant proteins from molecular farming: affinity capture on engineered oilbodies. *Journal of Plant Biotechnology* 4(3), 95-101.
- Shearer, L. 2002: Technique uses plants to clean up pollution. http://www.onlineathens.com/stories/120802/tec_20021208063.shtml (download 21.10.03).
- Shibata D 2000: Genetically modified crops and future prospects. http://www.kazusa.or.jp/ja/plant/PG2HP/Published/lecture/lecAbst00_9_26.html
- Simbeye, F. w. 2002: Southern Africa Threatened By American Genetic Plants And Food. <http://www.theperspective.org/geneticplants.html> (download 18.11.03).
- Smyth, S.; Khachatourians, G. G.; Phillips, P. W. B. 2002: Liabilities and economic of transgenic crops. *Nature Biotechnology* 20 (6), 537-541.
- Smyth, S.; Khachatourians, G.; Phillips, P. W. B. 2003: The liability from regulating gene flow in Plant Made Pharmaceuticals. Paper presented at the 7th ICABR International Conference on Public Goods and Public Policy for Agricultural Biotechnology, Ravello, 29 June to 3 July 2003.
- Snow, A. A. 2002: Possible Phenotypic Effects of Genetically Modified Pathways on Gene Flow From Field Tests. In: Wolfenbarger, L. L. (Hrsg): Criteria for field testing of plants with engineered regulatory, metabolic and signaling pathways. Washington, DC, June 3 - 4, 2002. Workshop Proceedings, 63-67.
- Sommerville, C. R. 1993: Future prospects for genetic modification of the composition of edible oils from higher plants. *Am J Clin Nutr* 58 (suppl), 270-275.

- Spök, A.; Hofer, H.; Valenta, R.; Kienzl-Plochberger, K.; Lehner, P. und Gaugitsch, H. 2002: Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten. Empfehlungen zur Standardisierung der Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Produkten auf Basis der Richtlinie 90/220/EWG (2001/18/EG). Monographien, Band 109. Umweltbundesamt Wien.
- Spök, A.; Hofer, H.; Valenta, R.; Kienzl-Plochberger, K.; Lehner, P. und Gaugitsch, H. 2003a: Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten – Teil 2A. Untersuchungen zur Praxis und Empfehlungen zur Standardisierung der Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Lebensmitteln. Monographien 164A, Umweltbundesamt Wien.
- Spök, A.; Karner, S., Stirn, S. und Gaugitsch, H. 2003b: Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten - Teil 2B. Untersuchungen von Regelungen zur Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Lebensmitteln in der EU und den USA. Monographien 164B, Umweltbundesamt Wien.
- SSC 2003: Guidance Document for the Risk Assessment of Genetically Modified Plants and Derived Food and Feed. Prepared for the Scientific Steering Committee by The Joint Working Group on Novel Foods and GMOs.
- Stein, K. E. und Webber, K. O. 2001: The regulation of biologic products derived from bioengineering plants. *Current Opinions in Biotechnology* 12, 208-311.
- Stewart, C. N. Jr., Halfhill, M. D. & Warwick, S. I. 2003: Transgene introgression from genetically modified crops to their wild relatives. *Nature Reviews (Genetics)* 4, 806-817.
- Stiles, J.; Moisyadi, I.; Neupane, K. R. 1998: Purified proteins, recombinant DNA sequences and processes for producing caffeine free beverages. In: Neupane, K. R. & Moisyadi, I. (Hrsg.): WO Patent 9842848.
- Stirn, S. 2001: Veränderung der Zusammensetzung von Inhaltsstoff und Nahrungsmittelqualität. In: Schütte, G.; Stirn, S.; Beusmann, V. (Hrsg): *Transgene Nutzpflanzen: Auswirkungen, Risikoabschätzung und Nachgenehmigungsmonitoring*. 194-201.
- Stotzky Progress 2000: 2000 Progress Report: Toxins of *Bacillus thuringiensis* in Transgenic Organisms: Persistence and Ecological Effects. EPA Grant Number: R826107, Investigator: Guenther Stotzky.
- Strandberg, B. und Jensen, J. S. 2001: Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Trees in Denmark. In: OECD: Report of the Workshop on the Environmental Considerations of Genetically Modified Trees. ENV/JM/MONO(2001)14. 86-93.
- Strauss, S. H.; Rottmann, W. H.; Brunner, A. M.; Sheppard, L. A. 1995: Genetic engineering of reproductive sterility in forest trees. *Molec. Breed.* 1, 5-26.
- Strauss, S. H.; DiFazio, S. P.; Meilan, R. 2001: Genetically modified poplars in context. *The Forstry Chronicle* 77 (2), 271-279.
- Streatfield, S. J.; Jilka, J. M.; Hood, E. E.; Turner, D. D.; Bailey, M. R.; Mayor, J. M.; Woodard, S. L.; Beifuss, K. K.; Horn, K. K.; Delaney, D. E.; Tizard, I. R.; Howard, J. A. 2001: Plant-based vaccines: unique advantages. *Vaccine* 19 (17-19), 2742-2748.
- Sun, Y.; Xiao, X.; Ding, C.; Han, L.; Wang, Z. 2002: Bio-toxicity assessment for total particular matter (TPM) collected from transgenic tobacco. In: Abstracts of Presentations made at the 2002 CORESTA Congress in New Orleans, U.S.A. *Smoke Science and Product Technology*, 31pp. <http://www.coresta.org/Past%20Abstracts/NewOrleans2002-SmokeTech.pdf> (download Oktober 2003).
- Tackaberry, E.S.; Prio, F.; Bell, M.; Tocchi, M.; Porter, S.; Mehic, J.; Ganz, P.R.; Sardana, R.; Altosaar, I.; Dudani, A. 2003: Increased yield of heterologous viral glycoprotein in the seeds of homozygous transgenic tobacco plants cultivated underground. *Genome* 46, 521-526.
- Terry, N. 2001: Enhancing the phytoremediation of toxic trace elements through genetic engineering. <http://www.calacademy.org/education/bioforum/bioforum2001-2/geneticengineering/terrysummary.htm> (download 11.11.03).
- The Holland Sentinel 1998: Secrets of Big Tobacco. http://www.thehollandsentinel.net/stories/092098/new_tobacco.html (download 28.10.03).

- Tian, J.; Shen, R. J.; He, J. 2002: Sequence modification of *merB* gene and high organomercurial resistance of transgenic tobacco plants. Chinese Science Bulletin 47 (24), 2084-2088 (nur Abstract).
- Timmis, J. N. 2003: Chloroplast evolution, genetic manipulation and biosafety. ISB News Report, June 2003. <http://www.isb.vt.edu/news/2003/news03.jun.html> (download 15.11.03).
- Tomeras, A. B. & Hindar, K. 1999: Assessment of long-term environmental impacts of transgenic trees: Norway spruce as a case study. In: Ammann, K.; Jacot, Y.; Simonsen, V.; Kjellsson, G. (Hrsg.): Methods for Risk Assessment of Transgenic Plants. III. Ecological risks and prospects Birkhäuser Verlag. Basel, Boston, Berlin, 69-75.
- Trivedi, B. P. 2001: Modified Tobacco Plant Removes TNT From Soil. http://news.nationalgeographic.com/news/2001/12/1207_TVplantTNT.html (download 6.10.03).
- Turner, J. 2002: Report of the Oil Modification Group. In: Wolfenbarger, L. L. (Hrsg): Proceedings Of a Workshop on: Criteria for Field Testing of Plants With Engineered Regulatory, Metabolic, and Signalling Pathways June 3-4, 2002, Washington, Dc. Organized By: Information Systems For Biotechnology. 45-49.
- Turner, J. 2002: Report of the Oil Modification Working Group. In: Wolfenbarger, L. L. (Hrsg): Criteria for field testing of plants with engineered regulatory, metabolic and signalling pathways. Washington, DC, June 3-4, 2002. Workshop Proceedings, 45-49.
- Twyman, R., Stoger, E., Schillberg, S., Christou, P., and Fischer, R. 2003: Molecular farming in plants: Host systems and expression technology. Trends in Biotechnology, 21, 570-578.
- Tychinin, D. N. & Kosterin, P. V. 2002: Contribution of Biotechnology to Chemical-Weapons Destruction. Conference Reports of the Fourth International Workshop 'Contribution of Biotechnology to Chemical-Weapons Destruction' (Saratov, Russia, September 6-7, 2001). ESPR Environmental Sciences & Pollution Research 9 (3), 217-218.
- UBA/IFZ 2002: Federal Environment Agency/Inter-University Research Center for Technology Work, and Culture: Collection of Information on Enzymes. Final Report. Vienna/Graz, published by the European Commission and available at <http://europa.eu.int/comm/environment/dansub/enzymerepcomplete.pdf>.
- UCS 2003: Union of Concerned Scientists: Pharm and Industrial Crops. The Next Wave of Agricultural Biotechnology. UCS, March 2003.
- University of Washington 2003: The Workshop on Tools for Environmental Cleanup: Engineered Plants for Phytoremediation. Conference Abstract. <http://www.cfr.washington.edu/outreach/Phyto2003/abstract.htm> (download 11.11.03)
- USA Today 1999: Firm exports high-nicotine cigarettes. <http://www.usatoday.com/news/smoke/smoke94.htm> (download 28.10.03).
- USDA 2002: Riverdale, MA, USA, available at <http://www.aphis.usda.gov/ppq/biotech/pdf/pharm-2002.pdf>. (download Dezember 2002).
- USDA/APHIS 1989: US Department of Agriculture/Animal and Plant Health Inspection Service: Environmental Assessment and Finding of No Significant Impact. Permit Number 89-065-01. <http://www.isb.vt.edu/biomon/relea/8906501r.eaa> (download 7.11.03).
- USDA/APHIS 1997: US Department of Agriculture/Animal and Plant Health Inspection Service: Permit 97-083-02r for Field Testing Genetically Engineered Geranium Plants. Environmental Assessment and Finding of No Significant Impact. <http://www.isb.vt.edu/biomon/relea/9708302r.eaa> (download 7.11.03).
- van Kasteren, J. 2002: Modern Biotechnology, opportunities and consequences. Expert View. Stichting C3 Communicatie Centrum Chemie.
- Vasil, I.K. 2003: The science and politics of plant biotechnology – a personal perspective. Nature Biotechnology 21, 849-851.
- Vector Tobacco Inc. 2003a: Revolutionary New Nicotine-free Cigarettes in Stores Now. <http://www.vectortobacco.com/frameset.asp?default.asp> (download 22.10.03).

- Vector Tobacco Inc. 2003b: Nicotine-Free Cigarettes show promise in new quit-smoking study; One out of three smokers quit using Quest 3. <http://www.vectortobacco.com/frame.asp?default.asp> (download 22.10.03).
- Veerporte, R. & Memelik, J. 2001: Engineering secondary metabolite production in plants. *Current Opinion in Biotechnology* 13, 181-187.
- Verhoeven, M. E.; Bovy, A.; Collins, G.; Muir, S.; Robinson, S.; de Vos, C. H. R.; Colliver, S. 2002 : Increasing antioxidant levels in tomatoes through modification of the flavonoid biosynthetic pathway. *Journal of Experimental Botany* 53 (377), 2099-2106.
- Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten.
- Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22. Juli 1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln. Amtsblatt Nr. L 214 vom 24/08/1993 S. 0001 – 0021.
- Verpoorte, R.; van der Heijden, R.; Schripsema, J.; Hoge, J. H. C.; Hoopen, H. J. G. T. 1993: Plant biotechnology for the production of alkaloids: present status and prospects. *Journal of Natural Products* 56, 186-207.
- Watanabe, M. E. 2001: Can bioremediation bounce back? *Nature Biotechnology* 19, 1111-1115.
- WHO/FAO 1991: General principles of the Codex for the addition of essential nutrients to foods. Codex CAC/GL 09-1987, Codex Alimentarius Commission, Rome.
- WHO/FAO 1997: Report of the 20th session of the Codex committee on nutrition and foods for special dietary uses. ALINORM 97/26. Codex Alimentarius Commission, Rome.
- WHO/FAO 1999: Report of the 21st session of the Codex committee on nutrition and foods for special dietary uses. ALINORM 99/26. Rome: Codex Alimentarius Commission.
- WHO/FAO 2000a: Topic 8: Evaluation of Food with Altered Major Components. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology. Geneva, Switzerland. 29 May – 2 June 2000.
- WHO/FAO 2000b: Topic 10: Potential of Foods from which Unfavourable Components have been Removed. Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology. Geneva, Switzerland. 29 May – 2 June 2000.
- WHO/FAO 2001. International Consensus-Building on Biotechnology and Food Safety: The Work of the Codex Alimentarius Commission.
- Wiedemann, P.; Karger, C.; Brüggemann, A.; Fugger, W. D. 2001: Biotechnologie: Innovation und nachhaltige Entwicklung. Studie im Rahmen des HGF-Projektes „Zukunftsfähig“.
- Williams, P. E. V. 2003: Engineering plants for animal feed for improved nutritional value. *Proceedings of the Nutrition Society* 62, 301-309.
- Williams, B. 2001: Growers fear transgenic tobacco. zit. in: <http://www.tobacco.org/news/57756.html> (download 21.10.03).
- Williamson, P. 1997: Laccase and melanin in the pathogenesis of *Cryptococcus neoformans*. *Frontiers in Bioscience* 2, 99-107.
- Wissenschaft 2001: Neue Zigaretten ohne Risiko? http://home.tiscalinet.ch/ina.kargut/Monate2001/02/02_Wissenschaft/02_wissen_index_artikel.htm#wissen3 (download 24.10.03).
- Wong, K. 2001: News in Brief: Transgenic Tobacco Detoxifies TNT. <http://213.176.1.196:800/Default/www.sciam.com/news/120301/2.html> (download 21.10.03).
- Woodson, R. 2002: Report of the Altered Ripening Working Group. In: Wolfenbarger, L. L. (Hrsg): Criteria for field testing of plants with engineered regulatory, metabolic and signalling pathways. Washington, DC, June 3 – 4, 2002. Workshop Proceedings, 27-29.

- Ye, X.; Al-Babili, S.; Klöti, A.; Zhang, J.; Lucca, P.; Beyer, P. Potrykus, I. 1999: Engineering the provitamin A (β -Carotene) Biosynthetic Pathway into (Carotenoid-Free) Rice Endosperm. *Science* 287, 303-305.
- Young, A. L.; Jones, D. D. 1996: Biotechnology and the development of functional foods: New Opportunities. In: *Biotechnology for Improved Food and Flavors*. ACS Symp. Series 637. Chapter 29, 309-316.
- Zhong, G.-Y.; Peterson, D.; Delaney, D. E.; Bailey, M.; Witcher, D. R.; Register III, J. C.; Bond, D.; Li, C.-P.; Marshall, L.; Kulisek, E.; Ritland, D.; Meyer, T.; Hood, E. E.; Howard, J. A. 1999: Commercial production of aprotinin in transgenic maize seeds. *Molecular Breeding* 5, 345-356.
- Ziegler, M. T.; Thomas, S. R.; Danna, K. J. 2000: Accumulation of a thermostable endo-1,4-beta-D-glucanase in the apoplast of *Arabidopsis thaliana* leaves. *Molecular-Breeding* 6 (1), 37-46.
- Zuker A.; Tzfira T.; Vainstein A. 1998: Genetic engineering for cut-flower improvement. *Biotechnology Advances* 16, 33-79.

Anhänge

Anhang 1. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 14: Regulatorischer Kontext der Risikoabschätzung von genetisch veränderten Pflanzen und deren Produkten. Grau schattierte Felder weisen auf ein Zulassungsverfahren mit Risikoabschätzung hin.

Ebene	Anwendung	Risikoabschätzungen / Zulassungsverfahren ^{k)}	
		Gentechnikspezifisch	Nicht-gentechnik spezifisch
Horizontal: GVP	Anbau, Import, Prozessierung, Lagerung, Saatguterzeugung ^{h)}	Richtlinie 2001/18/EG (ausgenommen sind möglicherweise GVP als essbare Vakzine, die unter die Verordnung 2309/93 fallen). Cartagena Biosafety Protocol ⁱ⁾	Sortenzulassung: Im Rahmen von Register- und Wertprüfung wird keine Risikoabschätzung durchgeführt (Spök et al. 2002).
Sektoral: Produktkategorie ^{b)}	Lebensmittel	Verordnung (EG) Nr. 1829/2003	Für Lebensmittel allgemein gibt es keine spezifischen Zulassungsregelungen.
	diätetische Lebensmittel		Richtlinie 89/398/EWG geändert durch die Richtlinien 96/84/EG und 1999/41/EG: diätetische Lebensmittel unterliegen entweder Positivlisten oder Bestimmungen, die ihre Zusammensetzung regeln.
	Nahrungsergänzungsmittel (NEM)	Verordnung (EG) Nr. 1829/2003	Richtlinie 2002/46/EG: kein Zulassungsverfahren, Produkte dürfen aber nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie den Bestimmungen der Richtlinie entsprechen. Ein Entwurf für eine harmonisierte EU-Verordnung (KOM(2003)671 endgültig ^{g)}) definiert die Kriterien für die Festlegung von Höchstgehalten an zugesetzten Nährstoffen, die auf der Grundlage wissenschaftlicher Gutachten definiert werden. Es ist weiters vorgesehen, dass eine Liste der Vitamine und Mineralien erstellt wird, die Lebensmitteln zugesetzt werden dürfen. Darüber hinaus soll ein Verfahren festgelegt werden, anhand dessen andere NEM als Vitamine und Mineralien (z. B. Kräuterauszüge, Aminosäuren) von der EFSA auf ein mögliches Risiko für die menschliche Gesundheit untersucht werden.

Ebene	Anwendung	Risikoabschätzungen / Zulassungsverfahren ^{k)}	
		Gentechnikspezifisch	Nicht-gentechnik spezifisch
	Lebensmittelzusatzstoffe	Könnten in der Praxis unter die Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 fallen, ebenso wie z. B. Sojalecithin als zugelassener Zusatzstoff (www.transgen.de). Nicht unter die Verordnung 1829/2003 würden die meisten Lebensmittelenzyme fallen, da diese als technische Hilfsstoffe („processing aids“) eingestuft werden (UBA/IFZ 2002).	Verfahren nach Richtlinie 89/107/EWG geändert durch 94/34/EG ist zusätzlich erforderlich. Richtlinie 95/2/EG zuletzt geändert durch die Richtlinien 96/85/EG und 2001//5/EG ^{o)} . Nicht unter diese Regelungen würden die meisten Lebensmittelenzyme fallen, da diese als technische Hilfsstoffe („processing aids“) eingestuft werden (UBA/IFZ 2002)
	Aromen	Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 ^{m)}	Grundlage: Richtlinie 88/388/EWG. Die derzeit vorhandenen Aromen sind in eine Positivliste zusammengefasst und sollen bis 2005 vom SCF bewertet werden (europa.eu.int/comm/food/fs/sfp/addit_flavor/flavourings/index_de.html#Gesetzgebung).
	Futtermittel	Verordnung (EG) Nr. 1829/2003	Verfahren nach Richtlinie 82/471/EWG nicht erforderlich ⁿ⁾ .
	Futtermittelzusatzstoffe	Könnten in der Praxis unter die Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 fallen, falls sie <u>aus</u> GVP hergestellt werden (Erwägungsgrund 15).	Verfahren nach Richtlinie 70/524/EWG geändert durch 2205/2001/EG geändert durch 2003/7/EG; 87/153/EWG geändert durch Richtlinie 2001/79/EG ^{o)} zusätzlich erforderlich; Richtlinie Verordnung (EG) Nr. 1831/2003.
	Humanmedizin	Keine spezifischen sektoralen Vorschriften.	Verfahren nach Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 ^{o)} .
	Tierarzneimittel	Keine spezifischen sektoralen Vorschriften.	Verfahren nach Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 ^{o)} .
	Diagnostika	Keine spezifischen sektoralen Vorschriften.	Richtlinie 98/79/EG, Entscheidung 2002/364/EG: Produkte dürfen aber nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie den Bestimmungen der Richtlinie entsprechen.
	Kosmetika	Keine spezifischen sektoralen Vorschriften.	Verfahren nach Richtlinie 76/768/EWG ^{o)} .
	Chemikalien	Keine spezifischen sektoralen Vorschriften.	Verfahren nach Richtlinie 67/548/EWG falls Substanz nicht im EINECS oder ELINCS gelistet.
	Tabak	Keine spezifischen sektoralen Vorschriften.	Richtlinie 2001/37/EG: bezweckt die Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Herstellung, die Aufmachung und den Verkauf von Tabakerzeugnissen ^{o)} . Für Tabak allgemein gibt es keine spezifischen Zulassungsregelungen.

Ebene	Anwendung	Risikoabschätzungen / Zulassungsverfahren ^{b)}	
		Gentechnikspezifisch	Nicht-gentechnik spezifisch
Pflanzen für spezielle Anwendungen	Pflanzen für Phytoremediation	Keine spezifischen Vorschriften; es gilt jedoch die Richtlinie 2001/18/EG.	Keine spezifischen sektoralen Vorschriften. Zusätzlich zur Register- und Wertprüfungen werden keine weiteren Prüfungen durchgeführt.
	Bäume	Die Richtlinie 1999/105/EG gilt für die Verwendung von forstlichem Vermehrungsgut im Wald und sieht vor der Eintragung in ein nationales Register eine Umweltverträglichkeitsprüfung für gentechnisch verändertes Material vor. Diese soll derjenigen der Freisetzungsrichtlinie (2001/18/EG bzw. 90/220/EWG) gleichwertig sein.	Der Anbau von Bäumen wird grundsätzlich nicht geregelt ^{d)} . Forstliches Vermehrungsgut unterliegt in Rahmen der Eintragung in ein nationales Register der Richtlinie 1999/105/EG.
	Zierpflanzen	Keine spezifischen sektoralen Vorschriften; es gilt jedoch die Richtlinie 2001/18/EG.	Richtlinie 98/56/EG zuletzt geändert durch Richtlinie 2003/61/EG: Für die im Rahmen dieses Gutachtens behandelten Schnittblumen ist keine Sortenzulassung oder anders geartete Registrierung erforderlich.

Anmerkungen:

a): gilt nur bei „grenzüberschreitender Verbringung“; ausgenommen sind zudem GVO, die Humanarzneimittel sind (Artikel 5, Cartagena Protokoll zur biologischen Sicherheit); offen bleibt die Frage, wie weitgehend diese Ausnahme interpretiert wird: z. B. ob sie sich nur auf intakte genetisch veränderte Viren als Vakzine bezieht, oder auch auf GVP, die als essbare Vakzine Verwendung finden oder auch auf GVP die Pharmazeutika produzieren.

b): falls die genannten Produktkategorien LVO sind, fallen sie auch unter das Cartagena Protokoll zur biologischen Sicherheit; für Ausnahmen siehe a).

c): Konkretisiert in SCF 2001: Scientific Committee on Food: Guidance on submission for food additive evaluations by the Scientific Committee on Food. SCF/CS/ADD/GEN/26 Final. 12 July 2001.

d): Spök et al. (2002: 51), siehe auch UBA/IFZ (2002: 146 f); konkretisiert in SCAN 1999: Report of the Scientific Committee on animal nutrition on the revision of the guidelines for the assessment of additives in animal nutrition (adopted on 22 October 1999). Guidelines for the assessment of additives in feedingsstuffs Part I: Chemically specified additives, und SCAN 2001: Guidelines for the assessment of additives in feedingsstuffs. Part II Enzymes and Microorganisms.

e): konkretisiert in SCCNFP 2002: Updated basic requirements for toxicological dossiers to be evaluated by the SCCNFP revision 17 December 2002, adopted during the 22nd plenary meeting of 17 December 2002. SCCNFP/0633/02 und SCCNFP 2000: Notes of guidance for testing of cosmetic ingredients for their safety evaluation (Adopted by the SCCNFP during the plenary meeting of 24 October 2000).

- f): konkretisiert in *European Medicines Evaluation Agency (EMA) Guidelines: Volume 3 A, Quality and biotechnology* und *European Medicines Evaluation Agency (EMA) Guidelines: Volume 3 B, Safety, environment and information*; <http://www.emea.eu.int>.
- g): *Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates über den Zusatz von Vitaminen und Mineralien sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln.*[KOM(2003) 671 endgültig, 2003/0262 (COD)].
- h): *Bei Verwendung von Saatgut als Lebens- oder Futtermitteln gilt zusätzlich Verordnung (EG) Nr. 1829/2003 (siehe Europäische Kommission 2003: Fragen und Antworten zu GVO in Saatgut. Memo/03/186. Brüssel, 24. Oktober 2003).*
- i): *Nicht berücksichtigt wurden naturschutzrelevante Regelungen, wie z. B. Richtlinie 92/43/EWG des Rates vom 21. Mai 1992 zur Erhaltung der natürlichen Lebensräume sowie der wild lebenden Tiere und Pflanzen geändert durch die Richtlinie 97/62/EG, die für Gebiete von gemeinschaftlicher Bedeutung (Natura 2000) gelten, und freiwilligen Abkommen zu Zertifizierungsprogrammen, die die Verwendung von gentechnisch verändertem Forstgut verbieten (z. B. FSC: Forest Stewardship Council).*
- k): *Aus Gründen der Vereinfachung wird hier nicht differenziert zwischen unterschiedlichen Schutzzielen Umwelt und Gesundheit. Nicht speziell berücksichtigt wird ferner der Arbeitsschutz.*
- l): *Nach Artikel 2 (1) umschließt der Begriff „Tabakerzeugnisse“ auch Erzeugnisse aus GV-Tabak (Richtlinie 2001/37/EG).*
- m): *Sofern diese aus GVO hergestellt worden sind.*
- n): *Spök et al. (2002: 51).*

Tabelle 15: Gegenüberstellung von Vor- und Nachteilen sowie sicherheitsrelevanten Aspekten bei spezifischen Pflanzen(gruppen) zur Produktion von Proteinen (Quelle: Twyman et al. 2003).

Pflanzengruppe/ Pflanzenart	Vorteile	Nachteile	Sicherheitsrelevante Aspekte
Blätterpflanzen (Tabak, Luzerne, Sojabohne, Salat)			
Tabak	relativ viel Erfahrung als Biopharming System und gut etablierte Transformationstechnologie hoher Biomasseertrag leichte Saatgutproduktion Vorhandensein von Infrastruktur für Anbau im großen Stil keine Lebens- oder Futtermittelpflanze	Proteine werden im wässrigen Milieu synthetisiert und sind oft instabil häufig geringe Ausbeute Blätter müssen in gefrorener oder getrockneter Form transportiert oder gleich nach der Ernte prozessiert werden	Tabak produziert ein Spektrum an Alkaloiden (Sorten vorhanden, mit geringer Alkaloidbildung) potenziell höherer Expression von Pflanzenfressern mit pharmazeutischen Proteinen ev. höherer Eintrag von pharmazeutischen Proteinen in die Umwelt
Luzerne (Alfalfa)	können atmosphärischen Stickstoff fixieren großer Ertrag an Biomasse in Trockengewicht kann bis zu neun Mal pro Jahr geerntet werden	phenolische Substanzen in Tabak können in der downstream Prozessierung Probleme machen die heterologe Expression von Proteinen in Blattgewebe kann potenziell Probleme verursachen	
Sojabohne	können atmosphärischen Stickstoff fixieren		
Getreide (Reis, Weizen, Mais) und Leguminosen (Bohne, Sojabohne)			
allgemein	Langzeitspeicherung von gebildeten Proteinen (z. B. Antikörper) keine phenolischen Substanzen vorhanden	Ertrag von rekombinanten Proteinen ist im Vergleich zum Tabak viel geringer das Expressionssystem muss von Fall zu Fall bestimmt werden vor einem Einsatz müssen folgende Faktoren berücksichtigt werden: Biomasseertrag pro Hektar, Ertrag an rekombinanten Proteinen pro Biomasseeinheit, Leichtigkeit der Transformation, Skalierbarkeit	geringe Exposition von Pflanzenfressern und Nicht-Ziel-Organismen zur Produktion von Samen ist ein vollständiger Blühzyklus notwendig: wenn Proteine in den vegetativen Organen produziert werden, können sie vor dem Blühen geerntet werden – Verhinderung der Pollenfreisetzung und des Gene Flows
Mais	hoher Biomasseertrag Leichtigkeit der Transformation in-vitro Manipulation Eignung der Maßstabsvergrößerung		
Reis	im Vergleich zu Weizen, Bohne und Tabak höchster Ertrag pro Biomasseeinheit		
Obst (Bananen) und Gemüse (Kartoffel, Tomate)			
allgemein	essbare Organe können ungekocht oder (tw.) unbehandelt konsumiert werden – ideal für die Produktion von rekombinanten Untereinheits-Impfstoffen, Nutraceuticals und Antikörper zur örtlichen Anwendung		

Tomaten	wohlschmeckender als Kartoffel hoher Biomasseertrag Glashausanbau		
Bananen	weite Verbreitung gerne von Kindern und Erwachsenen gegessen		
Faser- und Ölpflanzen (Flachs, Baumwolle, Ölrap) 			
	Potenzial durch dual-use die Kosten für die Produktion von rekombinanten Proteinen zu reduzieren	Fasern und Öl können in der downstream Prozessierung Probleme machen	

Tabelle 16: APHIS-Vorschlag zu Freisetzung von Pharmapflanzen (Quelle: USDA 2003).

Changes in the Permit Conditions for 2003	
1. Current:	FR Notice:
A fallow zone around test sites had been set in 2002 at 25 feet to avoid the potential mixing of plant materials caused by equipment activities surrounding the test site.	APHIS now requires that 50 feet be the minimum separation distance from any other crop.
2. Current:	FR Notice:
Previous APHIS restrictions required that the same crop, if non transgenic, not be grown on the site of production of the regulated crop because of the difficulty of detecting volunteer plants from the previous season.	In 2003, production of food or feed crops on the test site or in the fallow zone surrounding the pharm crop in the subsequent year will be restricted, especially when a concern exists about the ability to identify and remove volunteer plants in the subsequent crop.
3. Current:	FR Notice:
APHIS formerly required that adequate cleaning of all farm equipment be accomplished at the test site.	Under the new permit conditions, farm equipment such as harvesters and planters will need to be dedicated to pharmaceutical production only. Non dedicated mechanical farm equipment such as tractors and tillage equipment will continue to need special cleaning after use at permit sites and these procedures must be approved by APHIS.
4. Current:	FR Notice:
Previous rules specified that regulated articles, if stored, must be maintained in a destination facility so that the regulated articles could not be disseminated.	APHIS now requires dedicated facilities for storage of both the regulated article and farm equipment used at the field test site.
5. Current:	FR Notice:
APHIS has required protocols from each company detailing how the regulated crop will be produced.	APHIS now requires protocols that producers must specify procedures for seed cleaning and drying and both sets of procedures must be submitted to APHIS for approval.
6. Current:	FR Notice:
Previously, each company provided the requisite level of instructions for its staff and cooperators that it deemed adequate to perform the production tasks that were needed.	An approved training program is now required by APHIS so that personnel are prepared to implement and comply with the permit conditions assigned by APHIS.
Strengthening Field Test Conditions for Pharmaceutical Corn	
1. Current:	FR Notice:
The confinement strategies for transgenic corn produced under permit include conditions that confine corn pollen so that it may not pollinate surrounding corn. APHIS rules in 2002 prevented growing any open-pollinated corn within a radius of one half mile of the field test and all corn from one half mile to one mile must be planted no less than 21 days before or after the pharmaceutical corn.	APHIS will now require isolation by one mile (5280 feet), which is eight times greater than the distance required for production of foundation corn seed.
2. Current:	FR Notice:
APHIS rules in 2002 for corn produced under controlled pollination (using detasseling or bagging procedures) required that all corn within one quarter mile be isolated temporally from the regulated corn by 21 days and that such corn also be bagged or detasseled. Corn grown between one quarter and four-tenths miles needed to be only temporally isolated from the field test.	In the new policies stated in the FR notice, corn may be grown within one half mile (2640 feet) of the test site if the test site corn is controlled pollinated. Surrounding corn must be temporally isolated by planting it no less than 28 days before or after the regulated corn being field tested; these conditions apply to corn grown between one half and one mile of the regulated line.
3. Current:	FR Notice:
Previously, border rows of non transgenic corn could be used to reduce isolation distance requirements.	Border rows will no longer be used as a condition for reducing isolation distances.
Developments in Compliance	

1. Current:	FR Notice:
APHIS has made a goal of inspecting all field test sites for pharmaceutical plants at least once during the growing season.	The new FR notice announces an increase in the number of field site inspections to assure compliance with regulations and the assigned permit conditions. Every test site would be inspected more than once and inspections would correspond to critical times in the production. A sample inspection plan might be five site visits made during the growing season, and another two for assessing volunteers of the regulated line in the year subsequent to the field test.
2. Current:	FR Notice:
APHIS requires field data reports for all field tests. APHIS regulations required that these reports document any deleterious effects of regulated plants during field testing such as unusual events, impacts on other plants, on nontarget organisms, or on the environment. These reports are submitted to APHIS.	APHIS now requires that record keeping should document all those activities specified by the permit conditions, including planting dates of regulated and adjacent crops if applicable, dates of bagging and assessment of detasseling operations and so forth. Using these records, APHIS will be capable of more effectively overseeing and auditing the field tests and identifying any problems before mitigation is needed.
Enhancing Transparency of APHIS	
1. Current:	FR Notice:
APHIS has in the past provided information to the public about field tests conducted under notifications and permits. Recently, the field test conditions required for permits for the testing of various crops were published on the APHIS website.	As reported in the FR notice, APHIS recognizes the need to provide additional information about field testing and is considering how to make information about specific permits and necessary confinement standards available for each field test under permit. The FR Notice provides permit condition changes in a more formal way to the public and allows the public to provide comments on the regulatory process.
2. Current:	FR Notice:
APHIS recognizes that a public dialogue is necessary for refining the regulatory system and has sought out seminars and workshops at which to present policy issues and agency decisions. APHIS is seeking new opportunities for pursuing that dialogue, and has already begun discussions with consumer and environmental groups as well as other stakeholders.	APHIS is looking for additional venues to hear and exchange views with the public and various organizations about the future regulation of biotechnology. The FR Notice asks specific questions on: Releasing information about the genes being field tested, and other steps that might be taken to increase agency transparency; Additional methods or procedures that might further improve confinement; Additional methods that could be used for monitoring and promoting compliance, such as changing training procedures, engaging either auditors or standard setting organizations in the role of assessing the confinement protocols and their execution by the permit holder; and Any other suggestions for APHIS to improve its oversight of field testing of engineered crops.
Requests for comment	
1. Current:	FR Notice:
APHIS has provided information about some of the pharmaceutical crops being produced using the Informational Systems for Biotechnology Website, and the information made available is consistent with the limits of confidential business information claimed by many permit holders. APHIS has also provided descriptions of the permit process, and details of current confinement efforts.	APHIS, however, has further proposed to release information about the genes being field tested and now solicits other steps that might be taken to increase agency transparency.
2. Current:	FR Notice:
APHIS has continued to improve and strengthen conditions	APHIS is now requesting that submitted comments include

required for growing crops under permit as new information becomes available.	proposals regarding additional methods or procedures that might further improve field test confinement.
3. Current:	FR Notice:
APHIS compliance has been maintained by site visits of inspectors, and assessment by APHIS staff scientists of protocols used at the test sites. Fines have been assessed for negligence and consistent noncompliance with APHIS conditions.	The new Federal Register notice seeks comment for additional methods that could be used for monitoring and promoting compliance, such as by changes in training procedures, engaging either auditors or standard-setting organizations in the role of assessing the confinement protocols, and execution of confinement protocols by the permit holder.
4. Current:	FR Notice:
As the previous rules that have been promulgated were subjected to public comment, APHIS would like to receive further comments on the approach and scope of the actions that are proposed in this FR document.	Any other pertinent suggestions for guidance of APHIS and its oversight of field testing of engineered crops are also sought.
Planned Next Steps	
<p>1. As always, APHIS will continue to review its regulatory system to ensure safety. APHIS will continue to build enhancements and redundancies into the system to ensure that it is keeping pace with technology.</p> <p>2. Because plants engineered to produce industrials and pharmaceuticals are never meant to enter the food supply, APHIS believes a very stringent system is called for. APHIS will lead a public dialogue on this issue, as well as issuing new regulations, in the coming months.</p> <p>3. It is the intention of APHIS to publish an interim final rule which will require a permit for the field testing of industrials for the 2003 growing season. Until such time as this rule can be established, APHIS will be strongly encouraging applicants to request a permit for field testing of industrials.</p>	

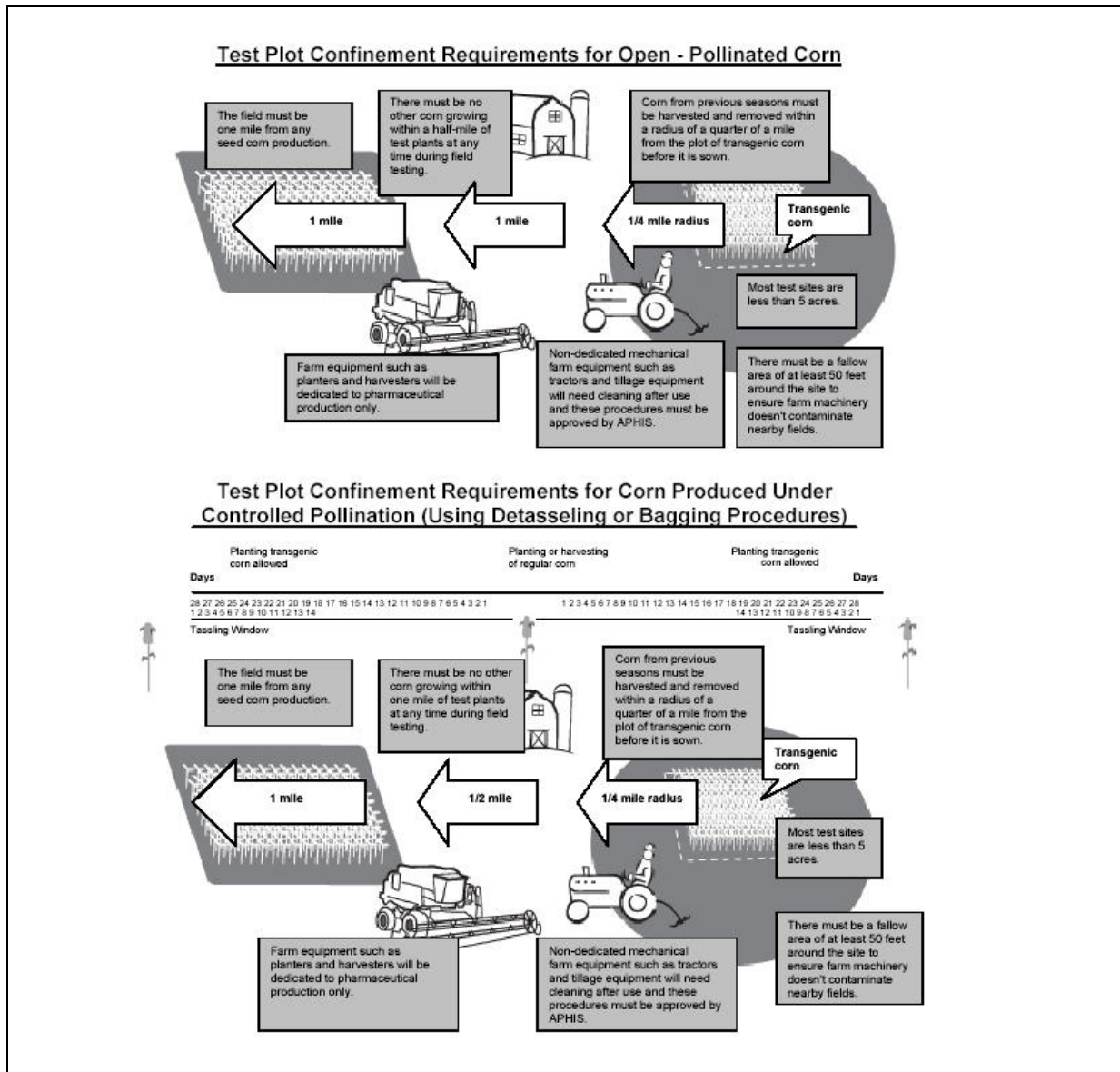


Abbildung 4: Confinement-Maßnahmen der USDA/APHIS (Quelle: BIO 2003).

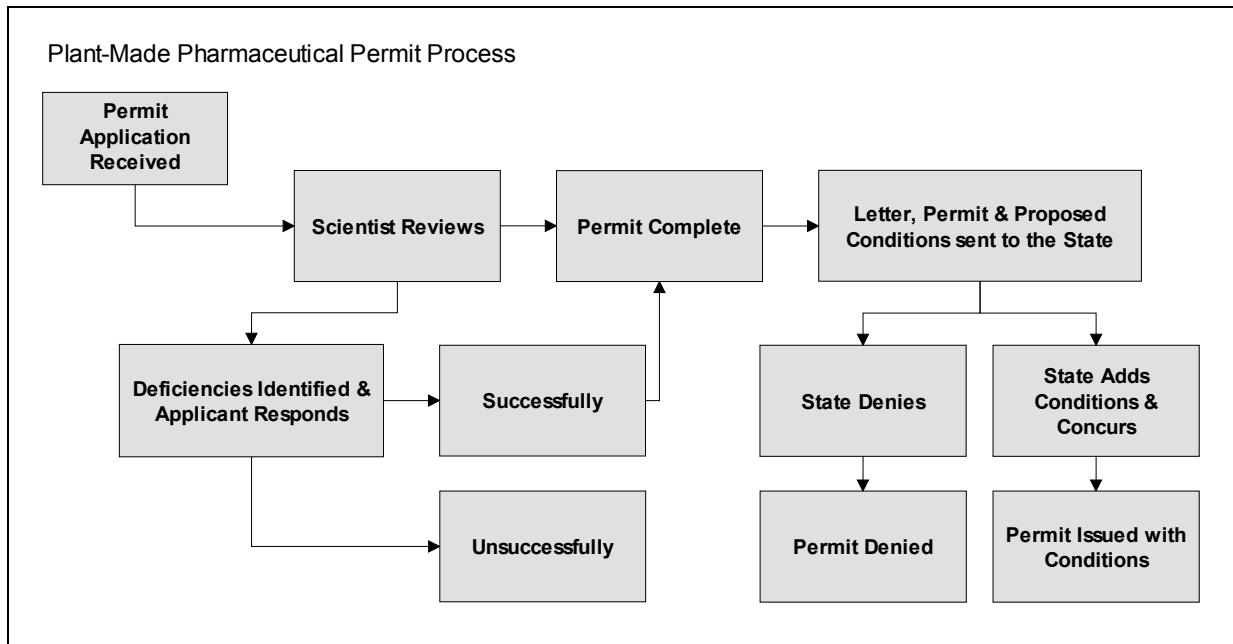


Abbildung 5: Zulassungsverfahren in den USA (Quelle: BIO 2003).

Anhang 2. InterviewpartnerInnen¹⁰²

1. Simon Barber, Director Plant Biotechnology Group, EuropaBio, Brüssel
2. Kirsten Finstad, Plant Biosafety Officer, Canadian Food Inspection Agency, Ottawa
3. Matthias Fladung, BFH, Institut für Forstgenetik und Forstpflanzenzüchtung, Großhansdorf, Deutschland
4. Thomas Geburek, Bundesamt und Forschungszentrum für Wald, Wien
5. Bernhard Jank, Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, Wien
6. Manjit Misra, Director Seed Science Center, Iowa State University, Ames, USA
7. Marianna Schauzu, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin, Deutschland
8. Stuart Smyth, Manager of Regulatory Affairs and International Trade of Ag-Biotech Regulatory Affairs Service, Saskatoon, Kanada
9. Steven Strauss, Department of Forest Science, Oregon State University, USA
10. Michael Sulzner, Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, Wien

¹⁰² In dieser Liste sind die Namen von ExpertInnen aufgelistet, mit denen im Zuge der Erstellung dieses Gutachtens ein leitfadenorientiertes Telefoninterview geführt wurde.

Anhang 3. ExpertInnenkontakte¹⁰³

1. Dave Beranek, National Center for Toxicological Research, FDA, USA
2. Center for Drug Evaluation and Research, FDA, USA
3. John M. Cordts, USDA, APHIS, Riverdale, MD, USA
4. Tom Dueck, Plant Research International B.V., Wageningen, Niederlande
5. Josée Fleurent, Koordinator der “Conference on Plant-Made Pharmaceuticals, March 2003”, Quebec City, Kanada
6. Gert Forkmann, TU München, Lehrstuhl für Zierpflanzenbau
7. Wolfgang Gelbmann, European Food Safety Authority (EFSA), Brüssel, Belgien
8. David J. Glass, Applied PhytoGenetics Inc., Athens, USA
9. Mae-Wan Ho, ISIS, London
10. Andreas Klepsch, DG SANCO, Brüssel, Belgien
11. John Lupien, International Union of Food Science and Technology (IUFoST), Rom, Italien
12. Ferdinand Müller, Lebensministerium, Wien, Österreich
13. Hans-J. Muhs, Bundesforschungsanstalt für Forst- und Holzwirtschaft, Großhansdorf, Deutschland
14. Uwe Nehls, Eberhard-Karls Universität, Tübingen, Deutschland
15. Maurizio G. Paoletti, Dipartimento di Biologia Università di Padova, Italien
16. David Pimentel, Department of Entomology, Systematics and Ecology, Cornell University, USA
17. Anne Marie Thro, Washington, USDA
18. Terje Traavik, Norwegian Institute of Gene Ecology
19. Anne Weitz, Community Plant Variety Office, Angers, Frankreich

¹⁰³ In dieser Liste sind die Namen von ExpertInnen und Institutionen aufgelistet, die im Zuge der Erstellung dieses Gutachtens persönlich, telefonisch oder per e-mail zu punktuellen Fragen kontaktiert wurden.