



KÜNG – Biotech + Umwelt

Studie

Bedeutung der Substanziellen Äquivalenz für die Beurteilung von gentechnisch veränderten Lebens- und Futtermitteln

**zuhanden der Eidgenössischen
Ethikkommission für die
Gentechnik im ausserhumanen
Bereich EKAH**

12. Februar 2003

1 Einleitung und Abgrenzung	3
1.1 Ausgangslage und Zielsetzung	3
1.2 Fokus, Begriffe und Abkürzungen.....	3
2 Geschichte	4
2.1 Ursprung und Idee	4
2.2 Substanzielle Äquivalenz als „wesentliche Gleichwertigkeit“	5
3 Kritik.....	7
3.1 <i>Nature</i> -Kommentar von Millstone <i>et. al.</i> 1999.....	7
3.2 „ <i>Elements of Precaution</i> “ – Studie der Royal Society of Canada.....	7
4 Substanzielle Äquivalenz heute.....	9
4.1 Zusammenfassend: Heutiges Verständnis des Konzepts der Substanziellen Äquivalenz.....	9
4.2 Internationale Organisationen und Zulassungsbehörden.....	10
4.2.1 <i>OECD</i>	10
4.2.2 <i>FAO / WHO (Codex Alimentarius Commission)</i>	12
4.2.3 <i>Kanadische Zulassungsbehörden</i>	12
4.2.4 <i>Europäische Union EU</i>	13
4.3 Methodische Umsetzung	14
5 Grenzen der Substanziellen Äquivalenz.....	16
5.1 Methodische und prinzipielle Grenzen von Analysen und Testverfahren	16
5.1.1 <i>Natürliche Variabilität von Inhaltsstoffen</i>	17
5.1.2 <i>Wirkstoffe wirken in analytisch geringsten Mengen</i>	17
5.1.3 <i>Analytische Möglichkeiten und Grenzen der Interpretation</i>	17
5.1.4 <i>Unerwartete Effekte</i>	18
5.2 Die Werte bei der Beurteilung der „wesentlichen Gleichwertigkeit“	19
6 Hintergrund	20
6.1 Diskutiere Gesundheitsrisiken durch GV-Produkte	20
6.1.1 <i>Allergien</i>	20
6.1.2 <i>Giftigkeit</i>	20
6.1.3 <i>Antibiotika-Resistenzmarker</i>	21
6.2 Die gentechnische Veränderung von Pflanzen	21
6.2.1 <i>Konventionelle Züchtung versus gentechnische Veränderung</i>	21
6.2.2 <i>Ungezielte gentechnische Veränderung von Pflanzen</i>	22
6.2.3 <i>„Gene silencing“</i>	23
6.2.4 <i>Unbeabsichtigte und unerwartete Effekte</i>	24
7 Literatur	26

1 Einleitung und Abgrenzung

1.1 Ausgangslage und Zielsetzung

Das vorliegende Arbeitsdokument ist eine Auslegeordnung zum Konzept der Substanziellen Äquivalenz und ermöglicht die vertiefte Auseinandersetzung mit diesem Konzept. Das Dokument enthält die Entscheidungsgrundlagen für die Beurteilung, ob das Konzept der Substanziellen Äquivalenz nachvollziehbar ist und welche Bedeutung es in der heutigen Bewilligungspraxis bezüglich Sicherheit von Lebens- und Futtermitteln aus gentechnisch veränderten Organismen hat. Um eine möglichst authentische eigene Betrachtung zu ermöglichen, enthält das Arbeitspapier mehrere Zitate in kursiver Schrift aus den Dokumenten der relevanten internationalen Organisationen.

1.2 Fokus, Begriffe und Abkürzungen

Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz findet Anwendung bei der Sicherheitsbeurteilung von Lebens- und Futtermitteln aus gentechnisch veränderten Organismen sowie Bestandteilen davon. Dies betrifft nicht die Bewilligung für den Anbau, sondern den Verkauf und damit den Konsum von gentechnisch veränderten Lebens- und Futtermitteln.

Der Begriff „Inverkehrbringen“ bezieht sich auf Handlungen mit gentechnisch veränderten Organismen ausserhalb geschlossener Systeme wie Gewächshäuser und Laboratorien. Vereinfacht gesagt wird damit zum Ausdruck gebracht, dass ein Produkt auf den Markt gebracht wird, wobei die Grösse des Markts keine Rolle spielt und auch eine kommerzielle Komponente nicht erforderlich ist.

Da das Inverkehrbringen gentechnisch veränderter Organismen auch vermehrungsfähige Teile wie Früchte, Körner und Samen mit einschliesst, ist die Beurteilung der Umweltrisiken ein notwendiger Schritt in einem Bewilligungsverfahren.

Nicht enthalten in einer Bewilligung für das Inverkehrbringen eines Lebens- und Futtermittels ist die Erlaubnis, die Organismen als Saatgut für den Anbau zu verwenden. Eine solche Bewilligung muss explizit erteilt werden.

Gentechnisch veränderte Lebens- und Futtermitteln stammen meist aus gentechnisch veränderten Pflanzen, und der Einfachheit halber ist im Text von GV-Pflanzen die Rede. Für gentechnisch veränderte Organismen wird die Abkürzung GVO verwendet und davon abgeleitet von GV-Produkten gesprochen.

2 Geschichte

2.1 Ursprung und Idee

Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz wurde 1993 von der *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OECD 1993) formuliert, um die Sicherheit von Lebensmitteln aus gentechnisch veränderten Organismen beurteilen zu können. Als *Konzept* fand die Substanzielle Äquivalenz allgemein Zustimmung. Das Konzept wurde 1996 als Bestandteil der Risikoabschätzung für GV-Lebensmittel (*Novel Food*) von der *Food and Agriculture Organization of the United Nations* FAO und der Weltgesundheitsorganisation WHO (FAO/WHO 1996) sowie 1997 von der Europäischen Union (EU 1997a) anerkannt.

Dem ursprünglichen Konzept der Substanziellen Äquivalenz liegt die Annahme zugrunde, dass ein gentechnisch verändertes Lebensmittel mit dem herkömmlichen (nicht gentechnisch veränderten) Pendant vergleichbar und – ausgenommen der zusätzlichen, auf gentechnischem Wege eingeführten Eigenschaft – gleichwertig ist.

Dabei werden ausgewählte Eigenschaften des GV-Produktes mit den entsprechenden Eigenschaften des Lebensmittels aus dem nicht-gentechnisch veränderten Organismus verglichen. Für die zusätzliche, gentechnisch eingefügte Eigenschaft wird abgeklärt, ob sie den Charakter eines GV-Lebensmittels im Vergleich zum herkömmlichen Produkt wesentlich (substanziell) verändert oder nicht.

Der Fokus richtet sich auf den biochemischen und toxikologischen Charakter der neuen Eigenschaft. Ist das zusätzliche Protein für die neue Eigenschaft in einem GV-Produkt in seiner biochemischen Zusammensetzung den pflanzeigenen Proteinen ähnlich und in seiner Wirkung – soweit erkennbar – weder toxisch noch allergen, wird von einer substanziellen Äquivalenz des ganzen Produkts ausgegangen. Das Produkt gilt dann als „im Wesentlichen gleichwertig“. Bewirkt die gentechnische Veränderung aber einen toxikologisch oder immunologisch bedeutsamen Unterschied, so gelten die verglichenen Produkte nicht mehr als „im Wesentlichen gleichwertig“.

Bei der Beurteilung der Substanziellen Äquivalenz wird heute das Augenmerk nicht nur auf die neue Eigenschaft, sondern auf die ganze GV-Pflanze und ihre Unterschiede zur Ausgangspflanze gerichtet (Siehe dazu Kapitel 4).

Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz ist nur auf komplexe Stoffgemische wie beispielsweise Soya-Schrott anwendbar. Dort, wo es sich um isolierte, gereinigte Bestandteile einer GV-Pflanze handelt (z.B. einzelne chemische Stoffe wie Lezithin), ist das Konzept der Substanziellen Äquivalenz hinfällig; der einzelne Stoff kann als solcher charakterisiert und auf

seine chemische Identität mit seinem Pendant aus der konventionellen Pflanze verglichen werden.

Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz erlaubt keine absoluten Aussagen, sondern ermöglicht „nur“ eine vergleichende Risikoabschätzung. Das bedeutet, dass bei den herkömmlichen Lebensmitteln von einer langjährigen Erfahrung der sicheren Verwendung ausgegangen wird, nicht aber davon, dass diese Lebensmittel immer absolut sicher sind. Herkömmliche Lebensmittel können durchaus Inhaltsstoffe mit schädigenden Wirkungen enthalten, was bedeutet, dass ein GV-Produkt für den Konsum nur gleich sicher (gleich unbedenklich) oder gleich unsicher (gleich gefährlich) ist, wie das entsprechende herkömmliche Produkt.

2.2 Substanzielle Äquivalenz als „wesentliche Gleichwertigkeit“

In deutschen Texten wird der Begriff Substanzielle Äquivalenz oft direkt von *substantial equivalence* abgeleitet und übernommen. Das Wort *substantial* lässt sich entweder mit *wesentlich* oder mit *materiell* bzw. *stofflich* übersetzen. In den deutschen Dokumenten der EU wird *substantial equivalence* mit *wesentlicher Gleichwertigkeit* bzw. *im Wesentlichen gleichwertig* übersetzt. Der Begriff selbst präzisiert nicht, welche Werte für die Beurteilung der Gleichwertigkeit miteinander zu vergleichen sind.

Die Anwendung des Konzepts der Substanziellen Äquivalenz befasst sich mit dem Vergleich von Inhaltsstoffen einer Pflanze oder eines Lebensmittels, und die Gleichwertigkeit wird auf der materiellen, stofflichen Ebene beurteilt.

(ergänzend:)

Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz wurde von der OECD (OECD 1993) wie folgt umrissen:

(p. 11) For foods and food components from organisms developed by the application of modern biotechnology, the most practical approach to the determination of safety is to consider whether they are substantially equivalent to analogous conventional food product(s), if such exist. (...)

(p. 11) The concept of substantial equivalence embodies the idea that existing organisms used as food, or as a source of food, can be used as the basis for comparison when assessing the safety of human consumption of a food or food component that has been modified or is new. (...)

(p. 11) Based on a consideration of the factors in the paragraph above, knowledge that a new food or food component(s) was derived from organism(s) whose newly introduced traits have been well-characterised, together with a conclusion that there is reasonable certainty of no harm as compared with its conventional or traditional counterpart, means that a new food or food component(s) can be considered substantially equivalent.

Die EU hält in Artikel 8 der *Novel Food*-Verordnung EG Nr. 258/97 (EU 1997a) zur Umsetzung der Substanziellen Äquivalenz fest:

(...) Ein neuartiges Lebensmittel oder eine neuartige Lebensmittelzutat gilt als nicht mehr gleichwertig im Sinne dieses Artikels, wenn durch eine wissenschaftliche Beurteilung auf der Grundlage einer angemessenen Analyse der vorhandenen Daten nachgewiesen werden kann, daß die geprüften Merkmale Unterschiede gegenüber konventionellen Lebensmitteln oder Lebensmittelzutaten aufweisen, unter Beachtung der anerkannten Grenzwerte für natürliche Schwankungen dieser Merkmale.

Die EU präzisiert dazu in ihrer Empfehlung 97/618/EG (EU 1997b):

3.3. Wesentliche Gleichwertigkeit

Der Begriff der "wesentlichen Gleichwertigkeit" wurde von der WHO und der OECD insbesondere in bezug auf nach modernen biotechnologischen Verfahren hergestellte Lebensmittel eingeführt. In der Sprache der OECD verkörpert dieser Begriff den Gedanken, daß bestehende Organismen, die als Lebensmittel oder als Quellen für Lebensmittel dienen, Vergleichsgrundlage sein können, wenn es darum geht, die Unbedenklichkeit von veränderten oder neuartigen Lebensmitteln bzw. Lebensmittelzutaten für den menschlichen Verzehr zu bewerten. Wenn festgestellt wird, daß ein neuartiges Lebensmittel oder ein neuartiger Lebensmittelbestandteil einem herkömmlichen Lebensmittel oder Lebensmittelbestandteil im wesentlichen gleichwertig ist, dann kann es bzw. er hinsichtlich der Unbedenklichkeit genauso behandelt werden wie das Vergleichsprodukt, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Feststellung der wesentlichen Gleichwertigkeit an sich keine Unbedenklichkeits- oder ernährungswissenschaftliche Bewertung ist, sondern ein Ansatz, um ein potentielles neuartiges Lebensmittel mit dem entsprechenden herkömmlichen Erzeugnis zu vergleichen.

(...)

(Hervorhebung d. Verf.)

3 Kritik

Die „Substanzielle Äquivalenz“ ist ein Konzept und keine wissenschaftliche Methode. Zur Anwendung in der Praxis existiert bis heute (2002) keine methodische Anleitung mit vorgeschriebenen Untersuchungsparametern und zulässigen Schwankungsbreiten von relevanten Inhaltsstoffen. Die Grenze zwischen „im Wesentlichen gleichwertig“ und „im Wesentlichen nicht gleichwertig“ lässt sich naturwissenschaftlich nicht präzise definieren. Denn „substanziell äquivalent“ oder „im Wesentlichen gleichwertig“ heisst etwas anderes als „biochemisch identisch“.

Das hat dem Konzept der Substanziellen Äquivalenz den Vorwurf eingebracht, dass es sich um einen pseudowissenschaftlichen Ansatz handelt.

3.1 *Nature*-Kommentar von Millstone *et. al.* 1999

In einem Kommentar der angesehenen Wissenschaftszeitschrift *Nature* wurde 1999 das Konzept der Substanziellen Äquivalenz als Basis für die Beurteilung der Lebensmittelsicherheit von GV-Produkten schwer kritisiert und in Frage gestellt (Millstone *et. al.* 1999). Dem Konzept wurde vorgeworfen, dass für die Umsetzung in die Praxis nur sehr vage Vorgaben existieren und dass es deshalb pseudowissenschaftlich sei. Bei der bisherigen Beurteilung und Zulassung von GV-Produkten sei es fehlerhaft angewendet (*misapplied*) worden. Ausserdem seien für stichhaltige Aussagen zur Sicherheit von GV-Produkten biologische, toxikologische und immunologische Tests notwendig.

Der *Nature*-Kommentar (Millstone *et. al.* 1999) fand breite Beachtung und löste eine Kontroverse aus, welcher sich die internationalen Organisationen und Zulassungsbehörden nicht verschliessen konnten. Die resultierende Auseinandersetzung mit dem Konzept der Substanziellen Äquivalenz ist im Kapitel 4 ausgeführt.

3.2 „*Elements of Precaution*“ – Studie der Royal Society of Canada

2001 hat ein 15-köpfiges Expertengremium der Royal Society of Canada (The Canadian Academy of the Sciences and Humanities) in einer 245-seitigen Studie die kanadische Zulassungspraxis von *GM Food* untersucht. Dabei wurde das Konzept der Substanziellen Äquivalenz näher unter die Lupe genommen und kritisiert (RSC 2001). Die Hauptkritik gilt der Tatsache, dass die Substanzielle Äquivalenz eine Entscheidungsschwelle (*decision threshold*) für eine Zulassung darstelle. Werde für ein GV-Produkt eine Substanzielle Äquivalenz zum herkömmlichen Pendant festgestellt, seien keine vertieften Analysen und Abklärungen mehr

notwendig. Die Substanzielle Äquivalenz erhalte damit den Stellenwert einer eigentlichen Sicherheitsabschätzung. Der Kommentar der Royal Society of Canada dazu lautet:

The Panel finds the use of “substantial equivalence” as a decision threshold tool to exempt GM agricultural products from rigorous scientific assessment to be scientifically unjustifiable and inconsistent with precautionary regulation of the technology.

(RSC 2001, Executive Summary Seite 9)

Das Expertengremium fordert weiter, dass jedes GV-Produkt aufgrund einer rigorosen wissenschaftlichen Analyse auf seine potenzielle Gefährdung für Mensch und Umwelt¹ zu beurteilen sei. Die Hauptforderung der Royal Society of Canada (RSC 2001) lautet:

7.1 The Panel recommends that approval of new transgenic organisms for environmental release, and for use as food or feed, should be based on rigorous scientific assessment of their potential for causing harm to the environment or to human health. Such testing should replace the current regulatory reliance on “substantial equivalence” as a decision threshold.

(RSC-Executive Summary Seite 10 und RSC-Bericht Seite 191)

Eine Definition der Substanziellen Äquivalenz, welche die Royal Society of Canada akzeptabel findet, ist:

A GM organism is “substantially equivalent” if rigorous scientific analysis establishes that, despite all changes introduced into the organism as a result of the introduction of novel genes, the organism poses no more risk to health or to the environment than does its conventional counterpart. We refer to this interpretation as the safety standard interpretation.

(RSC-Bericht Seite 183)

Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz soll insofern eine Bedeutung als Sicherheitsstandard behalten, indem im Vergleich mit dem herkömmlichen Organismus gezeigt werden muss, dass das Risiko des GV-Produktes nicht erhöht ist.

Die Antwort der kanadischen Zulassungsbehörden auf den Bericht der Royal Society of Canada erfolgte ein Jahr später (2002) und ist im Kapitel 4.2.3 ausgeführt.

¹ In der kanadischen Bewilligungspraxis wird die Substanzielle Äquivalenz auch für den Vergleich der Gleichwertigkeit bezüglich Umweltrisiken verwendet.

4 Substanzielle Äquivalenz heute

Die 1999 durch Millstone *et al.* ausgelöste Kontroverse zum Konzept der Substanziellen Äquivalenz hat dazu geführt, dass sich die OECD, die FAO und WHO (*Codex Alimentarius Commission*) sowie die Zulassungsbehörden von Kanada und der EU mit dem Grundgedanken des Konzepts der Substanziellen Äquivalenz, seiner Operationalisierung und seinem Stellenwert in der Bewilligungspraxis auseinandergesetzt haben. Der Stellenwert der Substanziellen Äquivalenz in Zulassungsverfahren wurde präzisiert und die Bedeutung für die Sicherheitsbeurteilung von GV-Produkten in dem Sinne relativiert, dass die Beurteilung der Substanziellen Äquivalenz am Anfang der Risikoabschätzung steht und selbst keine Sicherheitsprüfung darstellt. Die OECD ist daran, Grundlagen für eine methodische Umsetzung des Konzepts zu erarbeiten.

4.1 Zusammenfassend: Heutiges Verständnis des Konzepts der Substanziellen Äquivalenz

Zusammenfassend gilt aufgrund der Verlautbarungen der internationalen Organisationen inklusive *Codex Alimentarius Commission* und den Zulassungsbehörden der EU und Kanadas für das Konzept der Substanziellen Äquivalenz:

- Die Prüfung der Substanziellen Äquivalenz gilt als entscheidender Schritt bei der Sicherheitsbewertung genetisch veränderter Lebensmittel. (OECD 2002; FAO/WHO 2002; EU 2001)
- Das Feststellen der Substanziellen Äquivalenz stellt selbst keine Sicherheitsprüfung dar. (OECD 2002; FAO/WHO 2002; EU 2001)
- Die Beurteilung der Substanziellen Äquivalenz steht am Anfang der Risikoabschätzung und ist Ausgangspunkt für weiterführende Analysen und Tests zu den identifizierten Unterschieden. (FAO/WHO 2002)
- Das Feststellen der Substanziellen Äquivalenz bedeutet nicht, dass ein GVO-Lebensmittel absolut sicher ist. (FAO/WHO 2002)
- Das Konzept der Substanzielle Äquivalenz dient nicht der Charakterisierung der Gefahr durch ein GV-Produkt. (OECD 2002)
- Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz bietet (immer noch) die bestmögliche Strategie für die Beurteilung der Lebensmittelsicherheit von GV-Produkten. (FAO/WHO 2002; Kanada)

- Gemäss den kanadischen Zulassungsbehörden dient das Konzept der Substanziellen Äquivalenz der Strukturierung der Abschätzung der Umwelt- und Lebensmittelsicherheit. (Diese Aussage bleibt erklärungsbedürftig; Anm. d. Verf.)
- Die Substanzielle Äquivalenz ist weder in der EU noch in der Schweiz – war es nie – relevant für die direkte Beurteilung der Umweltsicherheit².

Die Verwendung der Begriffe *beabsichtigt* und *nicht-beabsichtigt* für die Charakterisierung einer gentechnischen Veränderung zeigt, dass die internationale Diskussion um die Substanzielle Äquivalenz zu einer differenzierteren Wahrnehmung der gentechnischen Veränderung in einer Zelle bzw. einem Organismus geführt und sich das Bild der gezielten gentechnischen Veränderung relativiert hat.

Zur Illustration findet sich in der Publikation von Kuiper *et al.* 2002 in der Tabelle 6 eine Auflistung von neun transgenen Nutzpflanzen, die aufgrund der gentechnischen Veränderung unerwartete Effekte zeigten, welche weiter beschrieben und analysiert wurden.

Weitere Hintergrundinformationen der Diskussion zum Konzept der Substanziellen Äquivalenz finden sich in der Publikation *Evaluating Substantial Equivalence* des Umweltbundesamtes Österreich 2002.

4.2 Internationale Organisationen und Zulassungsbehörden

4.2.1 OECD

Die OECD formuliert ihr aktuelles und leitgebendes Verständnis für das Konzept der Substanziellen Äquivalenz folgendermassen (OECD 2002, Seite 11):

„The concept of substantial equivalence was developed as a practical approach to the safety assessment of genetically modified foods. It should be seen as a key step in the safety assessment process although it is not a safety assessment in itself; it does not characterise hazard, rather it is used to structure the safety assessment of a genetically modified food relative to a conventional counterpart. The Consultation concluded that the application of the concept of substantial equivalence contributes to a robust safety assessment framework.“

(Hervorhebung d. Verf.)

² Die entsprechenden Umweltaspekte zur Risikobewertung müssen aufgrund der Schweizerischen Verordnung über den Umgang mit Organismen in der Umwelt (Freisetzungsverordnung, FrSV; SR 814.911) und der Richtlinie 2001/18/EG (ehemals 90/220/EWG) der EU, auf die sich auch die FrSV für die detaillierte Liste von Angaben (Anhang II) bezieht, abgeklärt werden.

(ergänzend:)

Die *Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds* der OECD, in der auch die Schweiz mit Vertretern aus BAG und BUWAL vertreten ist, verfasste eine 72-seitige Publikation zur Lebensmittel- und Futtermittelsicherheit von GV-Produkten (OECD 2000), in der der Substanziellen Äquivalenz ein grosser Stellenwert eingeräumt und die Notwendigkeit der methodischen Weiterentwicklung betont wird.

*4. Much experience has been gained in the safety assessment of the first generation of foods derived through modern biotechnology, and those countries that have conducted assessments are confident that those GM foods they have approved are as safe as other foods. Nevertheless, some have raised concerns about the adequacy of existing test methods. For example, more standardised procedures to establish substantial equivalence are needed, as well as improved methods to assess the allergenicity of proteins new to the diet (together with their digestibility and toxicity) taking regional differences in diet into account. In this respect the Task Force has recognised the need for capacity-building to assess the safety of novel foods as a priority activity. This is the reason why work continues internationally on the development of Consensus Documents on individual crop species. **Food and feed safety assessors should address these issues. In this context it is important to note that the concept of substantial equivalence is being addressed in a number of international fora and will need to be kept under review.***

43. With regard to investigating the safety of GM foods, the risks associated with genetic modification are unintentional modification of the host genetic material, potentially resulting in changes in food components, including toxicants. One approach taken by regulatory bodies is to obtain data on the composition of a GM food in relation to its conventional counterpart. In principle, this provides a way to assess any new constituents introduced by the genetic modification process. It also permits an assessment of the degree of change in the amounts of the common constituents. However this does not cover new compounds for which no detection methods yet exist. Safety assessment of GM foods should take place within this general framework with “case-by-case” variations, taking into account the conventional counterpart’s often long history of safe use.

88. The comparative nature of the concept suggests that determining substantial equivalence can range from cursory comparison of phenotypic characteristics to a demonstration of identity based on extensive composition data. In fact, this issue has been a key factor in criticisms of substantial equivalence as not being measurable and therefore inappropriate to safety assessment. On the other hand, the purpose of the assessment is to evaluate the impacts of both intended and unintended changes resulting from the genetic modification. Guidance on applying substantial equivalence to the safety assessment of GM foods has been developed to provide clarity in interpreting the criteria that would constitute an appropriate framework for determining substantial equivalence.

(Hervorhebung d. Verf.)

4.2.2 FAO / WHO (Codex Alimentarius Commission)

Die FAO/WHO formuliert ihr Verständnis für das Konzept der Substanziellen Äquivalenz – an jenes der OECD angelehnt – wie folgt (FAO/WHO 2002):

13. The concept of substantial equivalence is a key step in the safety assessment process. However, it is not a safety assessment in itself; rather it represents the starting point which is used to structure the safety assessment of a new food relative to its conventional counterpart³. This concept is used to identify similarities and differences between the new food and its conventional counterpart. It aids in the identification of potential safety and nutritional issues and is considered the most appropriate strategy to date for safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants. The safety assessment carried out in this way does not imply absolute safety of the new product; rather, it focuses on assessing the safety of any identified differences so that the safety of the new product can be considered relative to its conventional counterpart.

(FAO/WHO 2002; Seite 48)

4.2.3 Kanadische Zulassungsbehörden

Die Antwort der kanadischen Zulassungsbehörden (CBAC 2002) auf den Bericht der Royal Society of Canada enthielt keine wirklichen Zugeständnisse – ausser, dass die Verwendung des Begriffs der Substanziellen Äquivalenz in der Richtlinie *Seed Act* missverständlich verwendet werde, sodass es als zentrales Kriterium für die Beurteilung der Sicherheit (*decision threshold*) betrachtet werden könnte. Die kanadischen Zulassungsbehörden distanzieren sich jedoch davon, dass das Konzept der Substanziellen Äquivalenz in diesem Sinne (als *decision threshold*) je angewendet worden sei.

Im Wesentlichen halten die kanadischen Behörden daran fest, dass das Konzept der Substanziellen Äquivalenz vor allem dazu dient, auf die Unterschiede zwischen dem GV-Produkt und dem konventionellen Pendant hinzuweisen, um diese Unterschiede auf ihr Gefährdungspotenzial hin analysieren zu können. Der Stellenwert der Substanziellen Äquivalenz wird von den kanadischen Behörden folgendermassen definiert (CBAC 2002):

We recommend:

3.9 That substantial equivalence continue to be used as a guide to identifying the differences between conventional and novel crops so that such differences can be rigorously assessed to determine their implications for health and environmental safety; as knowledge advances, specific scientific performance standards should be developed

³ *The concept of substantial equivalence as described in the report of the 2000 joint FAO /WHO expert consultations (FAO/WHO 2000).*

and applied in the regulatory assessment process to minimize risks to human health and the environment.

(Seite 29)

Looking ahead, it is clear that future GM foods will require new or refined scientific methods to assess both their direct and indirect potential adverse impacts on health and the environment.

(...)

Notwithstanding its inherent limitations, we believe the concept of substantial equivalence remains a useful approach to structuring the environmental and food safety assessment of GM foods and crops.

(Seite 27)

(Hervorhebung d. Verf.)

4.2.4 Europäische Union EU

In der EU liegt ein *Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlamentes und des Rates über genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel* vor. In diesem Vorschlag wird erstens die Gleichbehandlung von Lebens- und Futtermitteln verankert, zweitens das vereinfachte Anmeldeverfahren abgeschafft und drittens die aktuelle und zugleich revidierte Haltung der EU gegenüber der Substanziellen Äquivalenz formuliert (EU 2001, Seite 7):

Im Interesse der Klarheit, Transparenz und eines einheitlichen Rahmens für die Zulassung genetisch veränderter Lebensmittel enthält der Vorschlag kein (vereinfachtes) Anmeldeverfahren wie die EG-Verordnung Nr. 258/97 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten für genetisch veränderte Lebensmittel, die im wesentlichen den bestehenden Lebensmitteln gleichwertig sind. Die Anwendung dieser Verfahrensverkürzung für so genannte „im wesentlichen gleichwertige“ GV-Lebensmittel war in der Gemeinschaft in den letzten Jahren sehr umstritten, und es besteht ein internationaler Konsens dahingehend, dass die wesentliche Gleichwertigkeit zwar als entscheidender Schritt bei der Sicherheitsbewertung genetisch veränderter Lebensmittel gilt, selbst aber keine Sicherheitsprüfung darstellt.

Die EU hält in einem Diskussionspapier (EU 2002, Seite 8) folgendes fest:

In der Praxis ist es für die Antragsteller sehr schwer, das Kriterium der „allgemein anerkannten“ wissenschaftlichen Nachweise einer wesentlichen Gleichwertigkeit zu erfüllen. Dementsprechend wurde bei allen bislang notifizierte Lebensmittel zum

Nachweis der wesentlichen Gleichwertigkeit eine Stellungnahme der zuständigen Lebensmittelprüfstelle herangezogen.

(Hervorhebung d. Verf.)

Damit wird die Schwierigkeit, die „*allgemein anerkannten*“ *wissenschaftlichen Nachweise einer wesentlichen Gleichwertigkeit zu erfüllen*, vom Antragsteller an die Lebensmittelprüfstellen abgetreten. Inwiefern es diesen Stellen leichter fallen soll, den Nachweis der wesentlichen Gleichwertigkeit zu erbringen, ist nicht ersichtlich.

(ergänzend:)

Die *Novel Food*-Verordnung EG Nr. 258/97 der EU (EU 1997a) enthält die Regelung, dass für ein GV-Produkt ein „vereinfachtes Verfahren“ gilt, wenn durch eine der Lebensmittelprüfstellen der Mitgliedstaaten die Substanzielle Äquivalenz eines GV-Produktes festgestellt worden ist. Dieses vereinfachte Verfahren wurde durch eine Vereinbarung der Mitgliedstaaten seit Januar 1998 auf die Fälle beschränkt, in denen das aus GVOs abgeleitete Produkt weder Spuren von DNA noch Protein, das von der genetischen Veränderung herrührt, enthält. Das vereinfachte Verfahren kann bei GVOs selbst oder bei Produkten, die GVOs enthalten, nicht angewendet werden. (Mitteilung Andreas Klepsch, SANCO; EU)

Der *Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlamentes und des Rates über genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel* beinhaltet, dass es für GV-Produkte in der EU kein (einfaches) Anmeldeverfahren mehr gibt, sondern das aufwändige Zulassungsverfahren, bei dem das Konzept der Substanziellen Äquivalenz dem Vergleich zwischen konventionellem und GV-Produkt dient. Dies reduziert definitiv die Bedeutung der Substanziellen Äquivalenz als zentrales Kriterium bei der Bewilligungserteilung.

4.3 Methodische Umsetzung

Der Kritikpunkt, welcher die fehlerhafte Umsetzung des Konzepts der Substanziellen Äquivalenz in der Praxis bemängelte, wurde überprüft, indem Dutzende von Gesuchunterlagen für bereits bewilligte Nutzpflanzen miteinander verglichen wurden. Die Ergebnisse bestätigten die Kritik. Novak und Haslberger (2000) stellten fest, „*that often relevant data in regard to inherent plant toxins and anti-nutrients are missing.*“

Und Schenkelaars (2001, Seite 4) stellt für mehrere der verglichenen Nutzpflanzen fest:

„However, according to literature, relevant data about inherent plant toxins and anti-nutrients were often missing or showed significant differences. In addition, data for comparisons showed inconsistency from case to case, even within the same plant species.“

In den letzten zwei Jahren gab es grosse Bestrebungen, das Konzept der Substanziellen Äquivalenz zu operationalisieren. Die OECD hat 2001 und 2002 für die Nutzpflanzen Raps, Soja, Zuckerrüben, Kartoffeln und Mais (OECD 2002) Zusammenstellungen der wichtigsten Inhaltsstoffe dieser Nutzpflanzen publiziert, um eine Basis für den Vergleich zwischen konventionellen und GV-Produkten zu bieten. Explizit aufgelistet sind auch diejenigen Inhaltsstoffe, welche aus gesundheitlicher oder ernährungsphysiologischer Sicht in diesen Pflanzen als unerwünscht gelten.

5 Grenzen der Substanziellen Äquivalenz

Was das Konzept erlaubt: Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz bzw. der „wesentlichen Gleichwertigkeit“ dient in der Bewilligungspraxis von GV-Produkten der Beurteilung der Sicherheit für die Gesundheit. Grundlagen sind chemische und biochemische Analysen sowie toxikologische und immunologische Tests. Beurteilt wird, ob ein GV-Produkt für den Konsum gleich sicher (gleich unbedenklich) oder gleich unsicher (gleich gefährlich) ist, wie das entsprechende herkömmliche Produkt.

Was das Konzept nicht erlaubt: Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz soll und kann keine Aussagen zur absoluten Sicherheit für die Gesundheit machen.

In der praktischen Anwendung des Konzepts werden unbeabsichtigte, unauffällige Änderungen in einer GV-Pflanze kaum oder nicht erkannt.

Mit dem auf Inhaltsstoffe fokussierten Blickwinkel beim Vergleich von gentechnisch veränderten mit konventionellen Pflanzen werden keine anderen Aspekte der Gleichwertigkeit berücksichtigt. Die Bedeutung zusätzlicher Aspekte der Gleichwertigkeit wäre zu evaluieren und in die Definition der „wesentlichen Gleichwertigkeit“ zu integrieren.

5.1 Methodische und prinzipielle Grenzen von Analysen und Testverfahren

Oft wird mit der Kritik an der Substanziellen Äquivalenz die Forderung nach rigorosen (natur-) wissenschaftlichen Analysen formuliert (RSC 2001), um die Unterschiede zwischen GV-Produkt und konventionellem Pendant auf allen Ebenen erfassen zu können.

Es ist davon auszugehen, dass sich nicht alle Unterschiede zwischen einer GV-Pflanze und ihrem konventionellen Pendant vollständig analysieren und interpretieren lassen. Dies ist aufgrund der komplexen Wechselwirkungen in einem Organismus praktisch kaum machbar, aber in dieser absoluten Form auch nicht Bedingung, um die Risiken von GV-Pflanzen für die Gesundheit beurteilen zu können. Das Konzept der Substanziellen Äquivalenz war ursprünglich genau deshalb so attraktiv, weil 1993 eine entsprechend umfangreiche Analytik technisch nicht durchführbar war und auch nicht als notwendig erachtet wurde.

Heute wird auf eine umfassende Analytik und die Durchführung von biologischen Tests gesetzt. Damit sollen die Unterschiede zwischen einer GV-Pflanze und ihrem konventionellen Pendant soweit als möglich *erfasst* und *interpretiert* werden. Dabei ergeben sich methodische und prinzipielle Schwierigkeiten.

5.1.1 Natürliche Variabilität von Inhaltsstoffen

Eine Pflanze kann im Feld je nach Wachstumsphase, Klima und Boden in einem physiologisch sehr unterschiedlichen Zustand⁴ sein, der sich biochemisch als charakteristisches Muster von Inhaltsstoffen darstellen lässt. Diese natürliche, durch unterschiedliche Umwelt- und Anbaubedingungen verursachte Variabilität der Inhaltsstoffe überdeckt zumindest die nicht offensichtlichen Effekte einer gentechnischen Veränderung.

Um die Unterschiede der GV-Pflanzen zum konventionellen Pendant zu erkennen, braucht es zudem für jede Pflanzensorte bzw. jede Zuchtlinie Vergleichsdaten. Zu diesem Zweck muss festgelegt werden, unter welchen landwirtschaftlichen Anbaubedingungen die zu vergleichenden Pflanzen wachsen sollen und wie gross der Bereich der natürlichen Variabilität für bestimmte Inhaltsstoffe zu definieren ist. Siehe dazu OECD 2002.

5.1.2 Wirkstoffe wirken in analytisch geringsten Mengen

Organismen, insbesondere Pflanzen enthalten Wirkstoffe, welche auch in kleinsten Mengen eine grosse Wirkung auslösen können. Substanzen wie Pflanzendrogen oder hormonähnliche Stoffe machen mengenmässig meist nur einen Bruchteil der ganzen Pflanze aus. Eine Änderung der Konzentration dieser Stoffe fällt, auf die ganze Pflanze bezogen, kaum auf und kann beim Konsum trotzdem grosse Auswirkungen haben. Es gibt unerwünschte Inhaltsstoffe bei Nutzpflanzen, die jedoch relativ gut bekannt sind und deren Konzentration bei Neuzüchtungen analysiert werden.

5.1.3 Analytische Möglichkeiten und Grenzen der Interpretation

Ein GV-Produkt kann chemisch und biochemisch auf seine molekulare Zusammensetzung hin analysiert werden, und zwar auf den vier Ebenen der DNA-Sequenz, der m-RNA, der Proteine und der (Sekundär-) Metaboliten. Zwischen der Möglichkeit, Daten analytisch zu erheben und diese zu interpretieren und zu verstehen, klaffen teilweise grosse Lücken. Die Analytik erlaubt keine direkten Aussagen über die *Wirkung* der Inhaltsstoffe.

Es ist technisch möglich, das Aktivitätsmuster von Tausenden von Genen mit der *microarray*-Technologie zu erfassen und zwischen zwei Pflanzen zu vergleichen sowie ein Vergleichsprofil der vorhandenen Proteine und Metaboliten (*fingerprinting*) zu erstellen (Kuiper 2001). Es ist auch relativ einfach, die Integrationsstelle(n) eines oder mehrerer Fremdgene zu charakterisieren oder ein Gen, welches für ein Toxin oder Allergen kodiert, zu sequenzieren.

⁴ Zur Illustration: Wein wird wesentlich geprägt durch Traubensorte, Anbaugebiet und Verarbeitung. Dieselbe Traubensorte liefert je nach Lage und Klima sehr unterschiedlichen Wein, weil der Traubenmost entsprechend unterschiedlich zusammengesetzt ist.

Aber die Interpretation der Information einer DNA-Sequenz ist heute nur im Rückgriff auf ähnliche Sequenzen und dem dazugehörigen, bekannten Protein möglich. Aufgrund der Sequenz eines Gens allein kann nur auf die Reihenfolge von Aminosäuren, nicht aber auf die Funktion des entsprechenden Proteins geschlossen werden und nicht darauf, ob das entsprechende Protein toxisch oder allergen ist. Die Funktion eines Proteins kann nur direkt mit diesem selbst in einem Test, also in einem bestimmten Kontext festgestellt werden. Im Test wird eine bestimmte Wirkung eines Moleküls gemessen. So sagt ein toxikologischer Test etwas über die Giftigkeit und ein immunologischer Test etwas über die Allergenität eines Proteins aus.

Es ist zu beachten, dass Tests bei der Beurteilung der Sicherheit von GV-Produkten adäquat angewendet werden. So sind beispielsweise toxikologische Tests nicht für komplexe Produkte wie Lebensmittel geeignet, sondern für Einzelsubstanzen wie Wirkstoffe bzw. Arzneimittel konzipiert. Es ist ferner darauf zu achten, dass nur Daten erhoben, die auch interpretiert werden können. Erfasste, aber nicht interpretierbare Daten vermitteln ein falsches Bild von Genauigkeit und Sicherheit.

5.1.4 Unerwartete Effekte

In der heute allgemein akzeptierten Betrachtungsweise von gentechnisch veränderten Pflanzen wird davon ausgegangen, dass ein Fremdgen im Genom einer Pflanze neben dem erwünschten auch unerwünschte, zum Teil unerwartete, auf den ersten Blick nicht erkennbare Effekte haben kann. Die resultierenden Änderungen können dazu führen, dass die Substanzielle Äquivalenz nicht mehr gegeben ist. Es stellt sich deshalb die Frage, wie diese Änderungen erfasst werden und in die Beurteilung der Substanziellen Äquivalenz einfließen können.

Ob ein Effekt aufgrund einer gentechnischen Veränderung beabsichtigt, nicht-beabsichtigt oder unerwartet ist, sagt nichts über seine Bedeutung für die Sicherheit von GV-Produkten für die Gesundheit aus. Entscheidend ist, dass die durch eine gentechnische Veränderung verursachten Effekte auf ihre Bedeutung für die Sicherheit der Gesundheit analysiert und interpretiert werden. Problematisch ist, dass dabei die unerwarteten Effekte weniger beachtet und dadurch kaum oder nicht näher untersucht werden.

Mit einem nicht zielgerichteten Ansatz (*non-target approach*) lässt sich die Zahl der analysierten Parameter einer GV-Pflanze ganz wesentlich erhöhen (Kuiper 2001; Schenkelaars 2001). Dabei wird die Analytik möglicherweise jedoch so aufwändig, dass sie nicht mehr praktikabel ist.

5.2 Die Werte bei der Beurteilung der „wesentlichen Gleichwertigkeit“

In der Auseinandersetzung um das Konzept der Substanziellen Äquivalenz wurden die Fragen aufgeworfen, ob die Gleichwertigkeit zwischen GV-Produkt und konventionellem Pendant nur auf der stofflich-materiellen Ebene beurteilt werden soll, und ob der Begriff der „wesentlichen Gleichwertigkeit“ nicht irreführend sei, da bei der Beurteilung der Gleichwertigkeit nur der Teilaspekt der Sicherheit für die Gesundheit berücksichtigt wird.

Im Rahmen der Nachhaltigkeit können weitere Werte einbezogen werden. Denn Lebens- und Futtermittel sind das Resultat einer bestimmten landwirtschaftlichen Anbau- und Nutzungsform mit damit verbundenen sozio-ökonomischen Konsequenzen und ökologischen Auswirkungen auf die Agrobiodiversität⁵ und die Biodiversität. Mit der Wahl bestimmter Lebensmittel kann der Konsument seine Präferenz bzw. seine Unterstützung für eine bevorzugte Landwirtschaftsform zum Ausdruck bringen. Werte, die sich mit einem Lebens- oder Futtermittel assoziieren lassen, können beim Vergleich von GV-Produkt und konventionellen Pendant mit berücksichtigt werden.

Pouteau (2002) zeigt in ihrem Artikel, dass neben der menschlichen Gesundheit, welche mit der Substanziellen (im Sinne der materiellen) Äquivalenz berücksichtigt ist, auch ökonomische, kulturelle, politisch-gesellschaftliche Werte zu beachten sind. Der Begriff der Gleichwertigkeit ist der Ausgangspunkt, um zusätzliche Aspekte für eine umfassende Vergleichbarkeit von gentechnisch veränderten mit konventionellen Lebens- und Futtermitteln einzubeziehen, wie beispielsweise die gesellschaftliche Wahrnehmung von GV- und herkömmlichen Produkten sowie die teilweise sehr unterschiedlichen Präferenzen mit Blick auf die Produktionsbedingungen.

In der Konsequenz wären die Bewilligungsverfahren mit ergänzenden Kriterien für den Zulassungsentscheid auszustatten und das Bewilligungsverfahren für gentechnisch veränderte Lebens- und Futtermittel neu zu beurteilen.

⁵ Agrobiodiversität bezieht sich auf die Vielfalt der Nutzpflanzen und deren genetischen Basis für weitere Züchtungen.

In einer Studie zehntausender der FAO, 2002, sind am Beispiel der mit *Genetic Use Restriction Technologies* (GURTs) gentechnisch veränderten Nutzpflanzen, welche vielleicht in Zukunft verwendet werden, die potenziellen Auswirkungen von GV-Pflanzen auf die landwirtschaftlichen Produktionssysteme und die Agrobiodiversität dargelegt.

6 Hintergrund

6.1 Diskutiere Gesundheitsrisiken durch GV-Produkte

Kontrovers diskutiert werden mit Blick auf die Gesundheitsrisiken von GV-Produkten hauptsächlich drei Punkte: Können die Produkte Allergien auslösen? Sind sie giftig? Können in GV-Pflanzen eingefügte Antibiotika-Resistenzgene zu einer zusätzlichen Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen beim Menschen führen?

6.1.1 Allergien

Die meisten neuen Eigenschaften von GV-Pflanzen basieren auf der Bildung von Eiweissen, die in Pflanzen ursprünglich nicht vorkommen und bis heute in der Regel nicht Bestandteil der menschlichen Ernährung waren. Deshalb gibt es erst wenig Erfahrung darüber, ob diese Eiweisse Auslöser von neuen Allergien sein könnten. Zum Teil lassen sich Allergie auslösende Eigenschaften von Eiweissen aufgrund biochemischer Merkmale zum Voraus identifizieren, aber vertiefte Aussagen sind nur durch medizinische Untersuchungen von Konsumentinnen und Konsumenten sowie durch ein Monitoring nach der Marktzulassung möglich.

In den Vereinigten Staaten wurde 1998 die Maissorte *StarLink* für den Anbau und die Verwendung als Futtermittel, nicht aber als Lebensmittel, bewilligt. Biochemische Analysen hatten auf eine erhöhte Allergenität des eingefügten *Bt*-Toxins hingedeutet, eines Eiweisses, das den GV-Mais gegen Schädlinginsekten resistent macht. Der GV-Mais wurde deshalb in Form als Lebensmittel nicht für substanziiell äquivalent erachtet. Weil *StarLink*-Mais im Jahr 2000 dennoch in verschiedenen Lebensmitteln gefunden wurde und bei den Gesundheitsbehörden Meldungen über allergische Reaktionen in Zusammenhang mit dem Konsum dieser Nahrungsmittel eingingen, wurden alle *StarLink*-Produkte von Markt gerufen und auch die Zulassung von *StarLink* als Futtermittel zurückgezogen.

6.1.2 Giftigkeit

Die akute Toxizität (Giftigkeit) eines neu in GV-Pflanzen produzierten Eiweisses kann relativ leicht getestet werden. Diese Tests gehören zur Standardbeurteilung der Substanziellen Äquivalenz von GV-Produkten.

Dagegen sind zur chronischen Toxizität, d. h. zu den gesundheitlichen Auswirkungen aufgrund eines langjährigen Konsums, bis jetzt kaum experimentell abgestützte Aussagen möglich. Gilt ein GV-Produkt als substanziiell äquivalent, wird ausgesagt, dass sich ein GV-Produkt hinsichtlich seiner chronischen Toxizität nicht vom herkömmlichen Produkt unterscheidet. Schlüssige Aussagen dazu sind jedoch nur durch langfristige Beobachtungen und dem

Vergleich zwischen Gruppen von Konsumenten, die GV-Produkte und solchen, die nur GVO-freie Produkte zu sich nehmen, möglich.

6.1.3 Antibiotika-Resistenzmarker

Antibiotika-Resistenzmarker werden für die Konstruktion der meisten GV-Pflanzen verwendet. Die Antibiotika-Resistenzgene sind in GV-Pflanzen in der Regel nicht aktiv, sondern werden nur in Bakterien in die entsprechenden Eiweisse umgesetzt. Die Resistenzgene können aber – wenn auch sehr selten – via Darmbakterien auf Krankheitserreger übertragen werden. Ob dies im Vergleich zu den heute bereits vorhandenen Antibiotika resistenten Krankheitserregern zu einer zusätzlichen Verbreitung beiträgt, ist sehr umstritten. In der EU und in der Schweiz ist dennoch vorgesehen, die Benutzung von Antibiotika-Resistenzgenen in gentechnisch veränderten Organismen für die Verwendung in der Umwelt ab 2008 vollständig zu verbieten.

6.2 Die gentechnische Veränderung von Pflanzen

Die Vorstellung, dass eine gentechnisch veränderte Pflanze die Summe der Eigenschaften der Ursprungspflanze plus die neue gentechnische Eigenschaft (aufgrund des zusätzlichen Fremdgens) darstellt, verkennt die komplexen regulatorischen und physiologischen Zusammenhänge in einer Zelle oder in einem Organismus.

Durch die Expression⁶ eines Fremdgens, also durch das Vorhandensein eines neuen Proteins, kann sich der physiologische Zustand in einer Zelle oder in einem Organismus verändern. Neben dem primär erwünschten und erwarteten Effekt kann dies weitere, nicht nur unbeabsichtigte, sondern auch unerwartete Auswirkungen auf den Organismus als Ganzes haben.

6.2.1 Konventionelle Züchtung versus gentechnische Veränderung

Die Züchtung von Nutzpflanzen geschieht generell durch die Neukombination von Erbinformationen bzw. von einzelnen Genen. Ziel ist die verstärkte Ausprägung von agronomisch oder ernährungsphysiologisch erwünschten Eigenschaften und deren gezielter Auswahl zur Weiterzucht. Bei der herkömmlichen Züchtung wird durch die Kreuzung von verschiedenen Sorten der gleichen oder einer sehr nah verwandten biologischen Art nach „besseren“ Nutzpflanzen gesucht. Das Spektrum an neuen Eigenschaften wird dabei durch die Ausgangspflanzen und die Grenzen der genetischen Ausgangsbasis bestimmt. Es können keine Eigenschaften kreiert werden, die im Erbmaterial der verwendeten Pflanzen nicht bereits

⁶ Durch das „Ablesen“ eines Gens wird ein Protein (Eiweiss) gebildet bzw. exprimiert.

als Möglichkeit angelegt sind. Das bedeutet beispielsweise, dass bei der Weiterzucht von konventionellen Nutzpflanzen mit bekannten, gesundheitsschädlichen Inhaltsstoffen darauf zu achten ist, dass deren Konzentration in der neuen Sorte nicht erhöht ist.⁷

Im Unterschied zur herkömmlichen Züchtung, die auf der Kreuzung gleicher oder sehr nah verwandter Arten beruht, können mit gentechnischen Methoden die Gene völlig verschiedener biologischer Arten wie Viren, Bakterien oder Tiere in die Erbinformation einer Pflanze eingefügt werden. Der Integrationsort von Fremdgenen in die Erbsubstanz (in das Genom) ist bei den heute verwendeten Techniken rein zufällig. Dies kann zu einer Störung oder Zerstörung der dort vorhandenen Gene, Regulationssequenzen oder der so genannt nicht-funktionellen DNA-Sequenzen führen. Die Fremdgene sind meist mit Regulationssequenzen versehen, die nicht der Kontrolle der pflanzlichen Steuerungsmechanismen unterliegen.

Die Möglichkeit, Gene über biologische Artgrenzen hinweg miteinander zu (re-)kombinieren und mit eigenen, autonomen Steuerungsmechanismen in die Erbsubstanz von Lebewesen einzufügen, ist das Hauptmerkmal der Gentechnologie und macht ihr Potenzial bezüglich Nutzen wie Risiken aus. Natürlicherweise geschieht ein Austausch von Genen über die biologischen Artgrenzen hinweg nur in vereinzelt biologischen Systemen. So können Viren ihre Erbinformation in das Genom anderer Organismen integrieren.

6.2.2 Ungezielte gentechnische Veränderung von Pflanzen

Das oft propagierte Bild der gezielten Veränderung von Nutzpflanzen mittels Gentechnik ist aus molekularbiologischer Sicht unhaltbar. Eine Pflanze kann zwar gezielt, d.h. beabsichtigt mit einer neuen Eigenschaft wie beispielsweise einer Herbizidresistenz versehen werden. Aber der Integrationsort in der Erbsubstanz (im Genom) ist bei den heute verwendeten Techniken rein zufällig⁸.

Dies kann zur Störung oder Zerstörung der dort vorhandenen Gene, Regulationssequenzen oder der sogenannten nicht-funktionellen DNA-Sequenzen⁹ führen. Die Störung eines Gens hat entweder dessen Aktivierung oder Inaktivierung zur Folge, was sich auf die Bildung und Konzentration von Stoffwechselprodukten auswirkt. Hat die betroffene DNA-Sequenz eine zentrale Funktion, sind die Störungen entsprechend sichtbar. Eine solche GV-Pflanze wird

⁷ Pflanzen können zur Schädlingsabwehr oder zur Konservierung von Pflanzenteilen (Wurzelknollen, z. B. Sellerie) Stoffe produzieren, die ernährungsphysiologisch unerwünscht und in erhöhter Konzentration gesundheitsschädlich sein können.

⁸ Die Aussage, dass die Pflanzenzüchtung mittels Gentechnik präziser und gezielter ist als die traditionelle Züchtung, relativiert sich dadurch wesentlich.

⁹ Nicht-funktionell, weil deren Funktion (meist) noch nicht erkannt ist. Mit der Verwendung des Begriffs „junk-DNA“, welcher früher unreflektiert für diese DNA-Sequenzen benutzt wurde, ist man heute zurückhaltender.

aufgrund der offensichtlichen, phänotypischen Effekte aussortiert und nicht in die Weiterzucht aufgenommen. Geringere Effekte (Störungen) sind dem Phänotyp der Pflanze nicht anzusehen und bleiben ohne vertiefende Untersuchungen unentdeckt. Die Ausprägung einer neuen Eigenschaft kann zudem aufgrund des Integrationsorts im Genom variieren und ist auch von der Funktion und der Lebensphase der Zelle abhängig.

(ergänzend):

Die Auswirkungen durch gentechnische Veränderungen in einer Zelle lassen sich in drei Typen einteilen. Die Auswirkungen sind:

- 1) erwünscht und so gross, dass die transformierte Pflanze bei nachfolgenden Selektionsschritten für die Weiterzucht berücksichtigt wird,
- 2) nicht erwünscht¹⁰ und so gross, dass die transformierte Pflanze bei nachfolgenden Selektionsschritten von der Weiterzucht ausgeschlossen wird,
- 3) nicht offensichtlich, sodass sie früher oder später¹¹ als unbeabsichtigte oder unerwartete Effekte bezeichnet werden.

Auch Kombinationen dieser drei Kategorien von Auswirkungen sind möglich.

6.2.3 „Gene silencing“

Eine Pflanze kann ein eingefügtes fremdes Gen stilllegen. Die pflanzliche Zelle hat die Möglichkeit, auf die Integration eines aufgrund einer gentechnischen Veränderung oder einer Virusinfektion in ihre Erbsubstanz gelangten Fremdgens zu reagieren, indem sie die Expression¹² dieses Gens bzw. dieser Gene blockiert. Dieser Mechanismus, als *gene silencing* bezeichnet, hilft der Zelle, ihren physiologischen Zustand zu regulieren und damit ihre zellspezifische Rolle in einem Organ bzw. Organismus wahrzunehmen. *Gene silencing* wird unter den standardisierten Bedingungen im Gewächshaus oftmals nicht entdeckt und tritt erst unter Stress- bzw. unter den variablen Umweltbedingungen im Freiland auf.

¹⁰ wie beispielsweise reduziertes Wachstum oder untypische Wuchsform

¹¹ Früher Zeitpunkt: Durch ausführliche Analysen und Tests, wie sie zum Erkennen der Substanziellen Äquivalenz durchgeführt werden könnten.
Später Zeitpunkt: Beim Anbau auf dem Feld unter Stressbedingungen wie beispielsweise hohen Temperaturen, wenn eine GV-Pflanze unerwartet ein anderes Verhalten als die Ursprungslinie zeigt (Beispiel Lignin-Gehalt von GV-Soya, Gertz *et al.* 1999).

¹² siehe oben Fussnote 6

6.2.4 Unbeabsichtigte und unerwartete Effekte

Bei der Beurteilung der Substanziellen Äquivalenz besteht die Schwierigkeit, dass sich nach unbeabsichtigten Effekten nur teilweise, nach unerwarteten Effekten gar nicht gezielt suchen lässt.

Die gentechnische Veränderung eines Organismus zeigt neben dem erwarteten und erwünschten Effekt oft auch unbeabsichtigte (*unintended*) oder unerwartete Nebeneffekte, die als Folge der Veränderung der Integrationsstelle des neuen Gens oder dessen Expression entstehen. Auch bei der konventionellen Züchtung können unbeabsichtigte oder unerwartete Effekte auftreten.

Unbeabsichtigt heisst nicht zwingend auch unerwartet. Mit zunehmender Erfahrung mit GV-Pflanzen vergrössert sich die Zahl der beobachteten unbeabsichtigten Effekte. Damit wächst die Liste der aufgrund einer gentechnischen Veränderung zu erwartenden Nebeneffekte¹³.

Gene silencing ist ein Beispiel für einen unbeabsichtigten und unerwünschten, aber nicht ganz unerwarteten Nebeneffekt.

Die Begriffe *unbeabsichtigt* wie *unerwartet* implizieren, dass eine gentechnische Veränderung nicht immer voraussagbare, eindimensionale Auswirkungen zur Folge hat.

(ergänzend:)

Aufgrund der Erkenntnisse zur Genexpression und Genregulation ist dies nicht weiter erstaunlich und nicht anders zu erwarten. Das Bild „ein Gen – ein Protein – eine Eigenschaft“ ist seit über fünfzehn Jahren überholt und musste einer komplexeren Vorstellung weichen, welche (vorerst) nicht als Modell formulierbar ist. Ausserdem zeigen die Ergebnisse der Sequenzierung des menschlichen Genoms, dass der Regulation der Gene eine zentrale, aber wenig verstandene Bedeutung zukommt. Die „nur“ 30'000 bis 40'000 identifizierten Gene lassen die viel grössere Zahl der Proteine des Menschen nicht erklären. Und die 95 bis 98%-igen Homologien zwischen dem Genom von Mensch und Schimpanse zeigen, dass nur ein komplexes Zusammenspiel der identifizierten Gene, präziser der kodierenden Teilsequenzen (Exons) die Unterschiede zwischen diesen Arten erklärbar macht. (Es kann diskutiert werden, ob – je nach Blickwinkel – der Unterschied von 2 bis 5% zwischen Mensch und Schimpanse nun als gross oder klein zu bezeichnen ist.)

Die Regulation der Gene und deren Zusammenspiel ist letztlich auf der Ebene von DNA-Sequenzen verankert. Bis heute sind nur ganz wenige DNA-Sequenzen identifiziert, welche als übergeordnete Regulationseinheiten ein ganzes Set von Genen steuern. Obwohl bei der Sequenzierung des menschlichen Genoms die über 3 Milliarden Basenpaare („Buchstaben“) bestimmt wurden, ist ein tieferes Verständnis für die Funktion der meisten dieser Sequenzen – also eine Interpretation der Information – nicht vorhanden und der Erkenntniswert bis jetzt entsprechend gering.

¹³ Messgrössen wie etwa die Konzentration von toxischen Inhaltsstoffen müssen bei der Abklärung zur Substanziellen Äquivalenz analysiert werden. Tomaten- und Kartoffelpflanzen produzieren Giftstoffe, die vorwiegend in den grünen Teilen der Pflanze vorkommen. Bei transgenen Tomaten oder Kartoffeln ist deshalb nachzuweisen, dass die Produktion dieser Giftstoffe nicht so verändert bzw. gestört ist, dass sie vermehrt in den Tomaten selbst oder Kartoffelknollen vorkommen.

Im aktuellsten Dokument der *codex alimentarius commission* der FAO/WHO findet sich eine umfassende und doch prägnante Zusammenstellung zu beabsichtigten, unbeabsichtigten, voraussagbaren und unerwarteten Effekten bei der Züchtung von Pflanzen (FAO/WHO 2002).

UNINTENDED EFFECTS

14. *In achieving the objective of conferring a specific target trait (intended effect) to a plant by the insertion of defined DNA sequences, additional traits could, in some cases, be acquired or existing traits could be lost or modified (unintended effects). The potential occurrence of unintended effects is not restricted to the use of in vitro nucleic acid techniques. Rather, it is an inherent and general phenomenon that can also occur in conventional breeding. Unintended effects may be deleterious, beneficial, or neutral with respect to the health of the plant or the safety of foods derived from the plant. Unintended effects in recombinant-DNA plants may also arise through the insertion of DNA sequences and/or they may arise through subsequent conventional breeding of the recombinant-DNA plant. Safety assessment should include data and information to reduce the possibility that a food derived from a recombinant-DNA plant would have an unexpected, adverse effect on human health.*

15. *Unintended effects can result from the random insertion of DNA sequences into the plant genome which may cause disruption or silencing of existing genes, activation of silent genes, or modifications in the expression of existing genes. Unintended effects may also result in the formation of new or changed patterns of metabolites. For example, the expression of enzymes at high levels may give rise to secondary biochemical effects or changes in the regulation of metabolic pathways and/or altered levels of metabolites.*

16. *Unintended effects due to genetic modification may be subdivided into two groups: those that are "predictable" and those that are "unexpected". Many unintended effects are largely predictable based on knowledge of the inserted trait and its metabolic connections or of the site of insertion. Due to the expanding information on plant genome and the increased specificity in terms of genetic materials introduced through recombinant-DNA techniques compared with other forms of plant breeding, it may become easier to predict unintended effects of a particular modification. Molecular biological and biochemical techniques can also be used to analyse potential changes at the level of gene transcription and message translation that could lead to unintended effects.*

17. *The safety assessment of foods derived from recombinant-DNA plants involves methods to identify and detect such unintended effects and procedures to evaluate their biological relevance and potential impact on food safety. A variety of data and information are necessary to assess unintended effects because no individual test can detect all possible unintended effects or identify, with certainty, those relevant to human health. These data and information, when considered in total, provide assurance that the food is unlikely to have an adverse effect on human health. The assessment for unintended effects takes into account the agronomic/phenotypic characteristics of the plant that are typically observed by breeders in selecting new varieties for commercialization. These observations by breeders provide a first screen for plants that exhibit unintended traits. New varieties that pass this screen are subjected to safety assessment as described in Sections 4 and 5.*

(FAO/WHO 2002; Seite 49)

7 Literatur

CBAC 2002: Improving the Regulation of Genetically Modified Foods and Other Novel Foods in Canada; Report to the Government of Canada Biotechnology Ministerial Coordinating Committee; Canadian Biotechnology Advisory Committee CBAC, August 2002
<http://www.cbac-cccb.ca/documents/en/cbac.report.pdf>

EU 1997a: Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten, Amtsblatt Nr. L 043 vom 14/02/1997 S. 0001 - 0006

EU 1997b: 97/618/EG: Empfehlung der Kommission vom 29. Juli 1997 zu den wissenschaftlichen Aspekten und zur Darbietung der für Anträge auf Genehmigung des Inverkehrbringens neuartiger Lebensmittel und Lebensmittelzutaten erforderlichen Informationen sowie zur Erstellung der Berichte über die Erstprüfung gemäss der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates (Text von Bedeutung für den EWR), Amtsblatt Nr. L 253 vom 16/09/1997 S. 0001 - 0036

EU 2001: Vorschlag für eine Verordnung des Europäischen Parlamentes und des Rates über genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel; KOM(2001) 425 endgültig / 2001/0173 (COD); Brüssel, den 25.7.2001
http://europa.eu.int/comm/food/fs/biotech/biotech08_de.pdf

EU 2002: Diskussionspapier Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Januar 1997 über neuartige Lebensmittel und neuartige Lebensmittelzutaten; Erstellt von der Generaldirektion Gesundheit und Verbraucherschutz (SANCO D4), Europäische Kommission; Freigegeben im Juli 2002
http://europa.eu.int/comm/food/fs/novel_food/discussion_de.pdf

FAO 2002: Potential Impacts of Genetic Use Restriction Technologies (GURTs) on Agrobiodiversity and Agricultural Production Systems; Bert Visser, Derek Eaton, Niels Louwaars, Ingrid van der Meer, Jules Beekwilder and Frank van Tongeren; FAO Commission on Genetic Resources for Food and Agriculture; Background Study Paper No. 15; <ftp://ext-ftp.fao.org/ag/cgrfa/BSP/bsp15e.pdf>

FAO/WHO 1996: Biotechnology and food safety. Report of a Joint FAO/WHO Consultation. Paper 61; Rome, Italy, 30 Sept.-4 Oct. 1996. 1996, 34 pp. ISBN 103911-9

FAO/WHO 2000: Safety aspects of genetically modified foods of plant origin, Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology, Geneva 2002; http://www.who.int/fsf/GMfood/FAO-WHO_Consultation_report_2000.pdf

- FAO/WHO 2002: Report of the third Session of the Codex *ad hoc* Intergovernmental Task Force on Foods derived from Biotechnology; Yokohama, Japan; 4-8 March 2002; ALINORM 03/34; Appendix III; DRAFT GUIDELINE FOR THE CONDUCT OF FOOD SAFETY ASSESSMENT OF FOODS DERIVED FROM RECOMBINANT-DNA PLANTS; At Step 8 of the Elaboration Procedure; Seite 49)
ftp://ftp.fao.org/codex/alinorm03/AI03_34e.pdf
- Gertz JM, Vencill WK and Hill NS (1999) Tolerance of transgenic soybean (*Glycine max*) to heat stress. In: Proceedings of the 1999 Brighton Crop Protection Conference: Weed, Vol. 3 Farnham, UK: British Crop Protection Council, pp. 835-840
- Kuiper HA, Kleter GA, Noteborn HP, Kok EJ (2001) Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods; *Plant J* 27(6):503-28
Umfassendes Hintergrundpapier
- Millstone, E.; Brunner, E.; Mayer, S. (1999) Beyond "substantial equivalence". *Nature* 401, p. 525-526
- Novak, WK and Haslberger AG (2000) Substantial equivalence of antinutrients and inherent plant toxins in genetically modified novel foods; *Food Chem Toxicol* 38(6):473-83
- OECD 1993: Safety Evaluation of Foods derived by Modern Biotechnology. Concepts and principles. OECD, Paris. <http://www.oecd.org/pdf/M00033000/M00033002.pdf>
- OECD 2000: Council: Report of the Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds; C(2000)86/ADD1 <http://www.ois.oecd.org/olis/2000doc.nsf/>
- OECD 2002: Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Maize (*Zea Mays*): Key Food and Feed Nutrients, Anti-Nutrients and Secondary Plant Metabolites; Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, No. 6; ENV/JM/MONO(2002)25; <http://www.ois.oecd.org/olis/2002doc.nsf/>
- RSC 2001: Royal Society of Canada (The Canadian Academy of the Sciences and Humanities) Elements of Precaution: Recommendations for the Regulation of Food Biotechnology in Canada, 245 Seiten; <http://www.rsc.ca/foodbiotechnology/GMreportEN.pdf>
- Pouteau P (2002) The Food Debate: Ethical *versus* Substantial Equivalence; *Journal of Agricultural and Environmental Ethics* 00:1-13
- Schenkelaars P (2001) Schenkelaars Biotechnology Consultancy; GM food crops and application of substantial equivalence in the European Union; Commissioned by Consumentenbond and the Dutch Foundation 'Consument & Biotechnologie' (SBC, Leiden, The Netherlands, June 2001) <http://www.consubiotech.nl/>
- Umweltbundesamt Österreich 2002; *Evaluating Substantial Equivalence – A step towards improving the risk/safety evaluation of GMOs*; Vol.32/BD.32; CP-032; Wien 2002

Dank des Autors

Mein Dank geht an die Eidgenössische Ethikkommission für die Gentechnik im ausserhumanen Bereich EKAH, welche diese Studie finanziert und begleitet hat.

Mein spezieller Dank gilt Frau Ariane Willemsen sowie den Herren Klaus Peter Rippe und Andreas Bachmann für ihre wertvollen Kommentare und Ergänzungen zu dieser Studie.