

Elfter Bericht nach Inkrafttreten des Gentechnikgesetzes (GenTG) für den Zeitraum vom 1.1.2000 bis 31.12.2000

Die Arbeit der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit (ZKBS) im Jahr 2000

Das Berichtsjahr 2000 war für die Weiterentwicklung der Gentechnik insbesondere bedeutsam durch die Erfolge bei der Sequenzierung des menschlichen Genoms [1, 2], aber auch – weniger beachtet von den Medien – des Genoms einer Höheren Pflanze (*Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand)) [3].

Aus dem Bereich der internationalen Regelungen zur Gentechnik sind der Fortgang des Verfahrens zur Novellierung der EU-Richtlinie 90/220/EWG sowie der Abschluss der Verhandlungen zum Protokoll über die biologische Sicherheit im Rahmen der Konvention über die biologische Sicherheit im Januar 2000 zu vermelden. Das Protokoll über die biologische Sicherheit regelt den grenzüberschreitenden Verkehr mit gentechnisch veränderten Organismen und sieht grundsätzlich vor (a) präventive Kontrollen beim Verbringen von „living modified organisms“ (LMO) in ein anderes Land, (b) das Vorliegen der Zustimmung (Advanced Informed Agreement) des Einfuhrlandes vor der Einfuhr, (c) Regelungen zur Kennzeichnung und (d) Verfahren zum Informationsaustausch. Mit der Novellierung der EU-Richtlinie werden die Verfahren zur Freisetzung und zum Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen (GVO) gestrafft und transparenter gestaltet. Die Anforderungen an Genehmigungen werden konkretisiert und nach den Grundsätzen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes neuen Erfahrungen und Erkenntnissen angepasst. Für die Zeit nach der Genehmigung von

GVO-Produkten können wirksame Überwachungsmaßnahmen angeordnet werden. Die Standorte gentechnisch veränderter Nutzpflanzen können in öffentlich zugänglichen Registern aufgenommen werden. Auch bei der Novellierung der EU-Richtlinie 90/220/EWG tritt also das Vorsorgeprinzip deutlicher in den Vordergrund, ein Kriterium, dem sich die ZKBS schon seit Jahren bei ihrer Tätigkeit, der Bewertung der Biologischen Sicherheit, in hohem Maße verpflichtet fühlt.

Die Umsetzung der novellierten Version der EU-Richtlinie 90/219/EWG auf nationaler Ebene ist auch im Laufe des Berichtsjahres 2000 noch nicht erfolgt.

Entwicklung der Gentechnik im Jahr 2000 in Deutschland im Vergleich zur EU

Untersuchungen über die Entwicklung der Gentechnik in wirtschaftlicher Hinsicht beziehen sich häufig nicht allein auf den Einsatz von gentechnisch veränderten Organismen, auf gentechnisch hergestellte Produkte und Firmen, die Gentechnik einsetzen, sondern auch auf moderne Biotechnologie im Allgemeinen. Unter dieser werden alle technischen Methoden, Verfahren oder Produkte verstanden, die Organismen oder Bestandteile von Organismen nutzen. Es muss daher eine Beschränkung auf Daten erfolgen, die sich tatsächlich nur auf die Etablierung und den Umgang mit gentechnisch veränderten Organismen

beziehen, um im Rahmen dieses Tätigkeitsberichts Aussagen zu machen über die Entwicklung der Gentechnik in Deutschland im Vergleich zu den anderen EU-Mitgliedsstaaten. Eine Datenbank für die im Bereich der EU beantragten Freisetzungsvorhaben mit gentechnisch veränderten Organismen liegt vor.

Während es in den vergangenen Jahren für Freilandversuche mit gentechnisch veränderten Organismen im Bereich der EU-Mitgliedsstaaten eine fast unveränderte hohe Zahl von Genehmigungen gegeben hat, ist die Anzahl im Berichtsjahr 2000 deutlich zurückgegangen (Abb. 1). Dies trifft tendenziell auch für die Anzahl der Anträge auf Freisetzungsvorhaben mit gentechnisch veränderten Pflanzen in Deutschland zu (Abb. 2). Allerdings kann aufgrund dieser Zahlen nicht unbedingt geschlossen werden, dass die Aktivitäten auf dem Gebiet der Freisetzungsvorhaben nachgelassen haben. Vielmehr ist darauf hinzuweisen, dass in Deutschland die Betreiber durch die Antragstellung und Genehmigung nach dem „vereinfachten Verfahren“ die Möglichkeit genutzt haben, Standorte für mehrere Jahre oder für den gesamten Genehmigungszeitraum nachzumelden¹. Daraus

¹ Zum „vereinfachten Verfahren“ siehe den Tätigkeitsbericht der ZKBS für das Jahr 1997, veröffentlicht auf den Internet-Seiten des Robert Koch-Institutes unter <http://www.rki.de/GENTEC/ZKBS/ZKBS.HTM> bzw. im Bundesgesundheitsblatt (März 1999; 42:256–269).

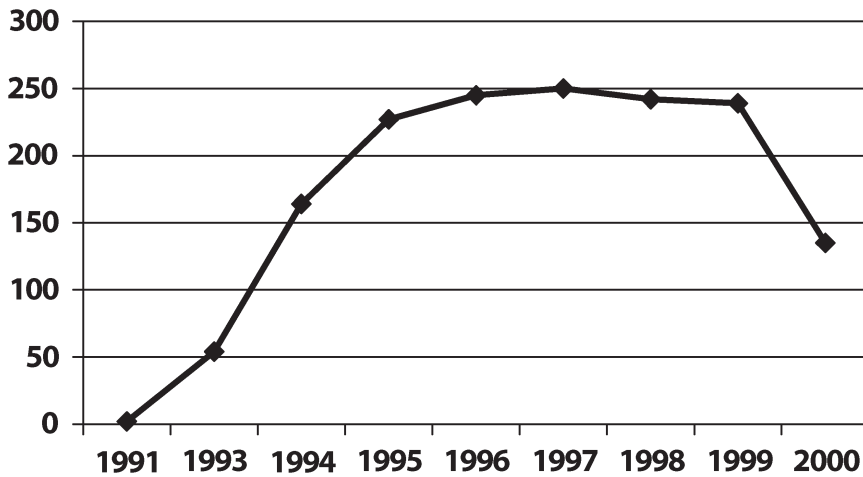


Abb. 1 ▲ Anzahl der Anträge auf Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen in den EU-Mitgliedsstaaten pro Jahr im Zeitraum von 1991 bis 2000 (Quelle: Robert Koch-Institut)

ergibt sich für die Betreiber von derzeit laufenden Freisetzungsvorhaben in Deutschland eine wachsende Anzahl von Optionen zur Nutzung von bereits nachgemeldeten Standorten (Abb. 2). Es sind keine Daten verfügbar, ob dies auch für die übrigen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union zutrifft.

Wie in den Vorjahren wurden auch für das Berichtsjahr 2000 die meisten Anträge auf Freisetzungsvorhaben aus Frankreich gemeldet, gefolgt von Italien, Großbritannien und Spanien. Im Jahre

2000 liegen Deutschland, Belgien und die Niederlande mit fast der gleichen Anzahl von Freisetzungsvorhaben auf dem 5. Platz (Tabelle 1).

Tabelle 2 zeigt die freigesetzten Organismen im Vergleich zwischen der Bundesrepublik Deutschland und den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union. Unverändert im Vergleich zu den Vorjahren wurden mehr als 70% aller Freilandversuche mit nur vier Empfängerpflanzen (Mais, Raps, Kartoffel und Zuckerrübe) durchgeführt. Bei den unter „Sonstige“ zusammengefassten Anträgen finden sich in Deutschland nur vier Empfängerorganismen: Petunie (drei Anträge), Pappel, Weinrebe und Erbse (je ein Antrag). Bei den Meldungen aus den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union hat sich gegenüber dem Vorjahr die Anzahl der Organismen weiter erhöht; die unter „Sonstige“ genannten 230 Anträge enthalten 50 verschiedene Organismen (1999: 183 Anträge mit 42 verschiedenen Organismen). Mehr als zehn Meldungen über Freisetzungsvorhaben im Bereich der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union liegen vor für Viren (19 Anträge), Weizen (18 Anträge), Sojabohne (15 Anträge), Sonnenblume (14 Anträge), Pappel (13 Anträge), Ringelblume (elf Anträge) und Melone (zehn Anträge).

Bei der Betrachtung der auf die Empfängerpflanzen übertragenen Eigenschaften dominieren mit knapp 50 % aller Fälle weiterhin die Herbizidtoleranzen bei den Freisetzungsvorhaben im Bereich der Europäischen Union (Tabelle 3). Im Gegensatz zu den Vorjahren ist jedoch bei den Freisetzungsvorhaben

in Deutschland im Jahr 2000 mit etwa 33% aller Fälle die Veränderung der Inhaltsstoffe als gentechnische Veränderung der Pflanzen an erste Stelle getreten; die Herbizidtoleranzen folgen erst mit 25% aller Fälle auf dem zweiten Platz. Inwieweit sich damit ein dauerhafter Wandel in der Präferenz der gentechnischen Modifikation der verwendeten Pflanzen für zukünftige Freisetzungsvorhaben abzeichnen könnte, wird sich in den nächsten Jahren zeigen².

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass es sich bei der großen Mehrzahl um Freilandversuche mit Organismen handelt, mit denen bereits umfangreiche Erfahrungen vorliegen. Dieser Stand der Wissenschaft wird leider nicht berücksichtigt, wenn immer wieder behauptet wird, es liege zur Bewertung solcher Versuche noch kein ausreichendes Wissen vor und Freilandversuche seien daher mit unvorhersehbaren Risiken für die Umwelt verbunden.

Die Situation innerhalb der Europäischen Union für die Genehmigungsverfahren zum Inverkehrbringen von Produkten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, ist wie im Vorjahr auch 2000 durch ein hohes Maß an Unsicherheit geprägt. Weder die z. T. seit einigen Jahren anhängigen Genehmigungsverfahren gemäß der Richtlinie 90/220/EWG noch die nach der Novel-Foods-Verordnung wurden abgeschlossen (Tabelle 4).

Zusammensetzung der Kommission und Kommissionssitzungen

Zur Erfüllung der Aufgaben der ZKBS bei der Prüfung sicherheitsrelevanter Fragen der Gentechnik werden die Mitglieder der Kommission aus unterschiedlichen Disziplinen berufen. Maßgeblich für die Zusammensetzung der ZKBS ist § 4 des Gentechnikgesetzes. Darin ist geregelt, dass sich die Kommission zusammensetzt aus

- ▶ zehn Sachverständigen, die über besondere und möglichst auch internationale Erfahrung in den Bereichen

² Weitere Auskünfte über gentechnisch veränderte Pflanzen der sogenannten 2. und 3. Generation sind u.a. in einem Themenheft des Bundesgesundheitsblattes zu finden (Februar 2000; 43:85–130).

Tabelle 1

Anzahl der gestellten Anträge auf Freilandversuche in den Mitgliedsstaaten der EU (1990–2000) (Quelle: Robert Koch-Institut)

EU-Mitgliedstaat	Anzahl der Anträge
1 Frankreich	497
2 Italien	276
3 Großbritannien	213
4 Spanien	186
5 Deutschland	118
6 Belgien	115
7 Niederlande	114
8 Schweden	61
9 Dänemark	40
10 Finnland	19
11 Griechenland	18
12 Portugal	12
13 Irland	4
14 Österreich	3
Summe	1676

der Mikrobiologie, Zellbiologie, Virologie, Genetik, Hygiene, Ökologie und Sicherheitstechnik verfügen; von diesen müssen mindestens sechs auf dem Gebiet der Neukombination von Nukleinsäuren arbeiten; jeder der genannten Bereiche muss durch mindestens einen Sachverständigen, der Bereich der Ökologie muss durch mindestens zwei Sachverständige vertreten sein,

- ▶ je einer sachkundigen Person aus den Bereichen der Gewerkschaften, des Arbeitsschutzes, der Wirtschaft, des Umweltschutzes und der forschungsfördernden Organisationen.

Nach dem Gesetz ist für jedes Mitglied aus demselben Bereich ein stellvertretendes Mitglied zu bestellen. Die Tätigkeiten in der Kommission werden ehrenamtlich ausgeübt. Die Beratungen der Kommission sind nicht öffentlich. An den Sitzungen der ZKBS können Vertreter von Bundes- und Landesbehörden mit Zuständigkeiten in der Gentechnik teilnehmen. Über jede Sitzung wird ein Protokoll erstellt und anschließend von der ZKBS verabschiedet. Die Tabelle 5 zeigt die Zusammensetzung der Kommission unter Nennung der jeweiligen Sachgebiete der Mitglieder und der stellvertretenden Mitglieder zum Stand 31.12.2000. Die Berufung in die ZKBS erfolgt durch den Bundesminister für Gesundheit. Die sachverständigen Mitglieder werden auf Vorschlag des Wissenschaftsrates berufen, die

sachkundigen Mitglieder werden von den jeweiligen Verbänden vorgeschlagen. Eine Amtszeit in der Kommission beträgt drei Jahre, Wiederberufung ist möglich.

Im Berichtsjahr wurde Herr Prof. Gänsbacher für den Bereich Zellbiologie als Mitglied benannt; als neue Mitglieder der Kommission wurden benannt Herr Prof. Vogel (Zellbiologie), Frau Prof. Gatz (Genetik), Herr Prof. Friedt (Genetik), Herr Prof. Groß (Hygiene), Herr Prof.

Vidal (Ökologie) und Herr Prof. Verreet (Ökologie). Erneuert wurden die Berufungen von Herrn Prof. Teuber (Mikrobiologie), Herrn Prof. Lingelbach (Mikrobiologie), Herrn Prof. Pfister (Virologie), Herrn Prof. Sonnewald (Genetik), Herrn Prof. Sukopp (Ökologie), Herrn Prof. Lehmann (Sicherheitstechnik), Herrn Dr. Wahl (Sicherheitstechnik), Herrn Prof. Wackernagel (Gewerkschaften), Herrn Dr. Riegel (Arbeitsschutz) und Herrn Dr. Klofat (Forschungsfördernde Organisationen). Aus der Kommission sind im Berichtszeitraum ausgeschieden Herr Prof. Bautz (Zellbiologie), Herr Prof. Geiger (Genetik), Herr Prof. Jung (Genetik), Herr Prof. Marre (Hygiene), Herr Prof. Schuphan (Ökologie), Herr Prof. Ring (Ökologie) und Herr Dr. Braun (Umweltschutz). Bis Ende November wurde der Vorsitz von Herrn Prof. Hobom wahrgenommen, stellvertretende Vorsitzende waren Herr Prof. Schaal und Herr Prof. Geiger. Die Amtsperiode des neuen Vorsitzenden, Herr Prof. Schaal, und seiner Stellvertreter, Frau Prof. Vallbracht und Herr Prof. Pühler, begann im Dezember 2000.

Die Sitzungen der Kommission finden bei Bedarf im monatlichen Turnus statt. Ergänzend dazu wurden Beschlüsse im schriftlichen Umlaufverfahren gefasst. Im Berichtsjahr sind sechs Sitzungen durchgeführt worden.

Tabelle 2

Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (1990 – 2000)
(Quelle: Robert Koch-Institut)

Organismus	Mitgliedsstaaten der EU*	Bundesrepublik Deutschland*
Mais	425	19
Raps	333	36
Zuckerrübe	259	22
Kartoffel	190	37
Tomate	74	0
Tabak	53	1
Bakterien	44	2
Chicoree	39	0
Baumwolle	29	0
Sonstige	230	7
Summe	1676	124

* Die Anzahl der freigesetzten Organismen ist größer als die oben genannte Anzahl der Anträge.

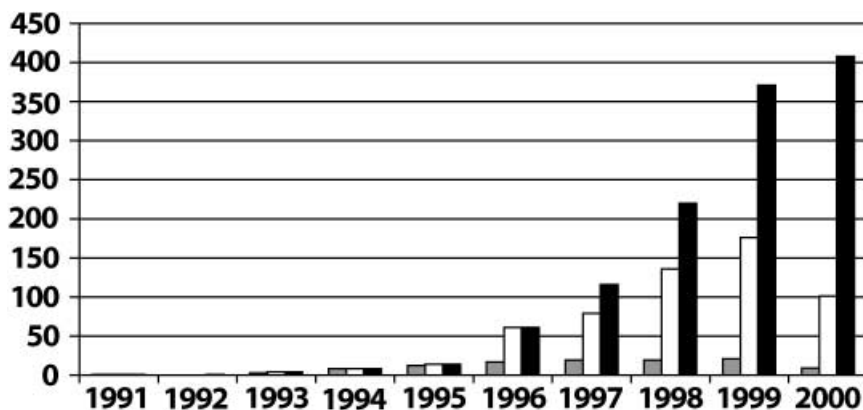


Abb. 2 ▲ Anzahl der Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen in Deutschland (grau) sowie die Anzahl der beantragten bzw. nachgemeldeten Freisetzungsorte (weiß = Anzahl der beantragten Freisetzungsorte + Anzahl der nachgemeldeten Freisetzungsorte im Jahr der Nachmeldung; schwarz = Anzahl der beantragten Freisetzungsorte + Anzahl der nachgemeldeten Freisetzungsorte im Jahr der Nachmeldung + Anzahl der Optionen auf Freisetzung an den nachgemeldeten Freisetzungsorte in den folgenden Jahren) (siehe Erläuterungen im Text)

Die Beratungstätigkeit der ZKBS im Berichtsjahr 2000

Anträge auf Sicherheitseinstufung gentechnischer Arbeiten

Im Verlauf des Berichtsjahres 2000 sind von der ZKBS 24 Anträge auf Sicherheitsbewertung gentechnischer Arbeiten bearbeitet worden. Fünf der eingereichten Anträge wurden an die Landesbehörden zurückgegeben, da sie vergleichbar mit bereits von der ZKBS eingestuften gentechnischen Arbeiten waren. Im Hinblick auf die prozentuale Verteilung auf die Sicherheitsstufen 1 bis 3 ergaben die Einstufungen dieser gentechnischen Arbeiten durch die ZKBS ein ähnliches Gesamtbild wie in den Vorjahren (Abb. 3, Tabelle 6).

Für acht der vorgelegten gentechnischen Arbeiten empfahl die Kommission die Sicherheitsstufe 3. Es handelt um drei Arbeiten zur Charakterisierung humaner Immundefizienzviren Typ 1 (HIV-1), die entweder in den Genen *env* oder *pol* verändert wurden. Drei weitere Arbeiten beschäftigten sich mit der Identifizierung und Charakterisierung von Virulenz- und Viabilitäts-assoziierten Genen von *Mycobacterium tuberculosis* durch die Erzeugung von Deletions- oder Insertionsmutanten in den entsprechenden Genen mit Hilfe homologer Rekombinationstechniken. Eine Arbeit hatte die Etablierung eines Zellkultursystems zum Inhalt, das die Produktion infektiöser Hepatitis-C-Viren der Risikogruppe 3 erlaubt.

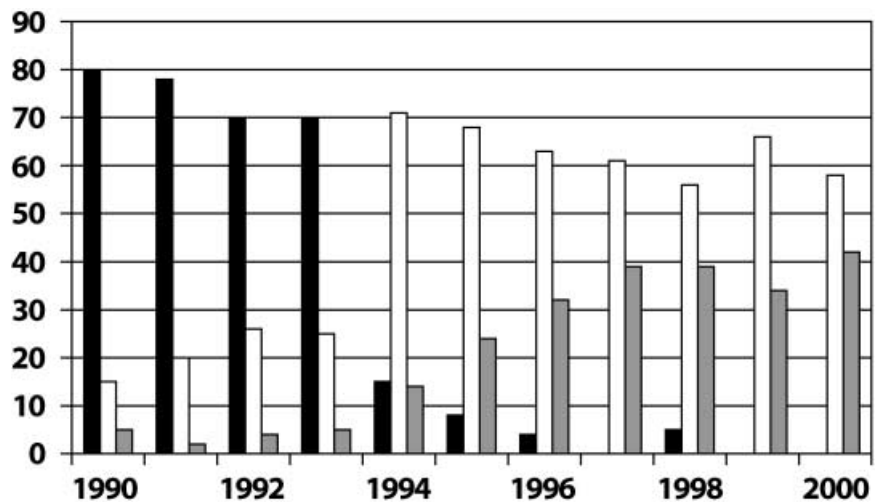


Abb. 3 ▲ Prozentuale Verteilung der von der ZKBS bewerteten gentechnischen Arbeiten in gentechnischen Anlagen auf die Sicherheitsstufen S1 (schwarz), S2 (weiß) und S3 (grau) in den Jahren 1990 bis 2000; in diesem Zeitraum wurden keine Arbeiten von der ZKBS in die Sicherheitsstufe S4 eingestuft; für 1990 beziehen sich die angegebenen Werte auf das 2. Halbjahr. (Quelle: Robert Koch-Institut)

Zwei weitere Arbeiten beschäftigten sich mit der Entwicklung lentiviraler Vektoren für Gentherapie und Impfung, abgeleitet vom Immundefizienzvirus des Affen (SIV). Folgende Arbeiten wurden vorsorglich der Sicherheitsstufe 3 zugeordnet:

- Die Konstruktion replikationsfähiger SIV-Vektoren, die anstelle des *nef* Gens Ribozym-Sequenzen unter Kontrolle eines PolIII-Promotors enthalten; sie könnten eine beschleunigte Replikation zeigen, wodurch sich das Gefährdungspotenzial gegenüber Wildtyp-SIV erhöhen könnte.

- Die Konstruktion konditionell-replizierender SIV-Vektoren, deren Gene *nef*, *vpr* und *vpx* durch Deletion inaktiviert wurden und deren U₃-Regionen beider LTR durch einen künstlichen Tetrazyklin-regulierbaren Promotor ersetzt wurden; die Möglichkeit einer Virulenzhöhung gegenüber Wildtyp-SIV kann durch die Veränderungen im Genom nicht ausgeschlossen werden.

Demgegenüber wurden SIV-Partikel, die ein defektes Genom enthalten, aber mit dem G-Glykoprotein des vesikulären Stomatitis-Virus (VSV) pseudotypisiert sind, der Risikogruppe 2 zugeordnet. Arbeiten mit diesen rekombinanten replikationsdefekten Pseudotyppartikeln, die auch ein Zytokingen enthalten können, sind in der Sicherheitsstufe 2 durchzuführen. Nach Infektion von Zellen mit diesen Pseudotyppartikeln können die Arbeiten in die Sicherheitsstufe 1 herabgestuft werden, weil die replikationsdefekten rekombinanten Proviren in das Wirtsgenom integrieren, die Zellen aber keine SIV abgeben.

Weitere von der ZKBS bewertete gentechnische Arbeiten der Sicherheitsstufe 2 betrafen:

- die Herstellung rekombinanter Pestiviren (Virus der klassischen Schweinepest (CSFV), Virus der bovinen Virusdiarrhoe/Mucosal Disease (BVDV/MDV) oder Border Disease Virus (BDV));

Tabelle 3

Übertragene neue Eigenschaften bei freigesetzten, gentechnisch veränderten Organismen im Zeitraum von 1990 bis 2000 (Quelle: Robert Koch-Institut)

	EU		Deutschland	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Herbizidtoleranz	1368	47	91	25
Insektenresistenz	307	11	0	0
Inhaltsstoffe	355	12	119	31
Männl. Sterilität	267	9	3	1
Virusresistenz	186	6	23	6
Veränderter Kohlenhydratstoffwechsel	219	8	77	21
Pilzresistenz	110	4	11	3
Verändertes Fettsäuremuster	69	2	40	11
Bakterienresistenz	11	<1	6	2

Tabelle 4

Anträge auf Inverkehrbringen von Produkten, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen, in der Europäischen Union (Stand: 31.12.2000; Quelle: Robert Koch-Institut)

Produkt	Gentechnische Veränderung	Eingereicht wo /wann	Verfahrensstand
1 Veterinärmedizinischer Impfstoff (Aujeszky'sche Krankheit)	Verminderung der Pathogenität	Deutschland (1992)	Verfahren abgeschlossen (1993)
2 Veterinärmedizinischer Impfstoff (Aujeszky'sche Krankheit)	Verminderung der Pathogenität	Deutschland (1993)	Verfahren abgeschlossen (1994)
3 Rabies-Impfstoff gegen Tollwut bei Füchsen	Verminderung der Pathogenität	Deutschland (1993)	Verfahren abgeschlossen (1994)
4 Tabak	Herbizidtoleranz	Frankreich (1993)	Verfahren abgeschlossen (1994)
5 Raps	Männliche Sterilität und Herbizidtoleranz	Großbritannien 1994	Verfahren abgeschlossen (1996)
6 Mais	Schadinsektenresistenz und Herbizidtoleranz	Frankreich 1994	Verfahren abgeschlossen (1997)
7 Radicchio	Männliche Sterilität und Herbizidtoleranz	Niederlande 1994	Verfahren abgeschlossen (1996)
8 Sojabohne	Herbizidtoleranz	Großbritannien 1994	Verfahren abgeschlossen (1996)
9 Raps (zwei Anträge)	Männliche Sterilität und Herbizidtoleranz	Frankreich 1995	Verfahren abgeschlossen (1997)
10 Testkit für Antibiotika	Streptococcus thermophilus Stamm mit Luciferase-Genen als Indikatoren	Finnland 1996	Verfahren abgeschlossen (1997)
11 Nelke	Veränderte Blütenfarbe	Niederlande 1996	Verfahren abgeschlossen (1997)
12 Raps	Herbizidtoleranz	Großbritannien 1995	Verfahren abgeschlossen (1998)
13 Mais	Herbizidtoleranz	Frankreich 1995	Verfahren abgeschlossen (1998)
14 Mais	Schadinsektenresistenz	Frankreich 1995	Verfahren abgeschlossen (1998)
15 Mais	Schadinsektenresistenz	Großbritannien 1996	Verfahren abgeschlossen (1998)
16 Nelke	Verlängerte Haltbarkeit	Niederlande 1997	Verfahren abgeschlossen (1998)
17 Nelke	Veränderte Blütenfarbe	Niederlande 1997	Verfahren abgeschlossen (1998)
18 Raps	Herbizidtoleranz	Deutschland 1996	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
19 Mais	Schadinsektenresistenz	Frankreich 1995	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
20 Radicchio	Männliche Sterilität und Herbizidtoleranz	Niederlande 1994	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
21 Raps	Männliche Sterilität und Herbizidtoleranz	Belgien 1996	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
22 Futterrübe	Herbizidtoleranz	Dänemark 1997	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
23 Tomate	Verzögerte Fruchtreife	Spanien 1996	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
24 Baumwolle	Schadinsektenresistenz	Spanien 1996	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
25 Baumwolle	Herbizidtoleranz	Spanien 1997	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
26 Kartoffel	Veränderte Stärkezusammensetzung	Schweden 1996	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
27 Mais	Herbizidtoleranz	Großbritannien 1997	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
28 Mais	Schadinsektenresistenz und Herbizidtoleranz	Niederlande 1998	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
29 Mais	Herbizidtoleranz	Spanien 1998	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
30 Raps	Herbizidtoleranz	Deutschland 1998	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
31 Mais	Schadinsektenresistenz und Herbizidtoleranz	Niederlande 1998	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen
32 Mais	Schadinsektenresistenz und Herbizidtoleranz	Frankreich 1996	Verfahren in der EU noch nicht abgeschlossen

Tabelle 5
**Zusammensetzung der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit
 (Stand vom 31.12.2000)**

Bereich	Mitglied	Stellvertretendes Mitglied
Mikrobiologie	Prof. Dr. Teuber Institut für Lebensmittelwissenschaften der ETH Zürich	Prof. Dr. Lingelbach Fachbereich Biologie/Zoologie der Universität Marburg
Zellbiologie	Prof. Dr. Gänsbacher Institut für Experimentelle Onkologie und Therapie-Forschung der TU München	Prof. Dr. Vogel Lehrstuhl für Technische Mikrobiologie der TU München
Virologie	Prof. Dr. Hobom Institut für Mikro- und Molekularbiologie der Universität Gießen	Prof. Dr. Kräusslich Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie der Universität Hamburg
Virologie	Frau Prof. Dr. Vallbracht Institut für Virologie/FB2 der Universität Bremen	Prof. Dr. Pfister Institut für Virologie der Universität Köln
Genetik	Prof. Dr. Pühler Lehrstuhl für Genetik der Universität Bielefeld	Prof. Dr. Sonnwald Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben
Genetik	Frau Prof. Dr. Gatz Albrecht-von-Haller-Institut für Pflanzenwissenschaften der Universität Göttingen	Prof. Dr. Friedt Institut für Pflanzenbau und Pflanzenzüchtung I der Universität Gießen
Hygiene	Prof. Dr. Schaal Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie der Universität Bonn – Vorsitzender –	Prof. Dr. Groß Abteilung für Bakteriologie der Universität Göttingen
Ökologie	Prof. Dr. Sukopp Institut für Ökologie, Ökosystemforschung und Vegetationskunde der TU Berlin	Prof. Dr. Vidal Institut für Pflanzenpathologie und Pflanzenschutz der Universität Göttingen
Ökologie	Prof. Dr. Dott Institut für Hygiene und Umweltmedizin der RWTH Aachen	Prof. Dr. Verreet Institut für Pflanzenpathologie der Universität Kiel
Sicherheitstechnik	Prof. Dr. Lehmann Technische Fakultät, AG Zellkulturtechnik der Universität Bielefeld	Dr. Wahl Roche Diagnostics GmbH, Werk Penzberg
Gewerkschaften	Prof. Dr. Wackernagel Lehrstuhl für Genetik der Universität Oldenburg	Dr. Keilert Berlin-Chemie AG
Arbeitsschutz	Dr. Menne Bay. Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit, München	Dr. Riegel Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie, Technischer Aufsichtsdienst, Köln
Wirtschaft	Dr. Baumbauer Verband Forschender Arzneimittelhersteller, Berlin	Frau Dr. Berariu-Frische Verband der Chemischen Industrie e.V., Frankfurt/Main
Umweltschutz	Dr. Neemann Büro für Landschaftsökologie und Umweltstudien, Göttingen	N.N.
Forschungsfördernde Organisationen	Dr. Klofat Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn	Prof. Dr. Müller-Röber Institut für Biochemie und Molekulare Physiologie der Universität Potsdam

- ▶ das Anlegen von Genbanken auf der Basis von Nukleinsäuren, die direkt aus Umweltproben weltweiter Herkunft isoliert werden, in verschiedenen Empfängerorganismen der Risikogruppe 1. Nachdem die Klone charakterisiert sind und sichergestellt ist, dass sie kein Gefährdungspotenzial besitzen, können die Arbeiten in die Sicherheitsstufe 1 herabgestuft werden;
- ▶ die Herstellung von Genbanken aus *Clostridium tetani* oder *Streptococcus suis*;
- ▶ die Übertragung nicht charakterisierter Nukleinsäureabschnitte von *Fusobacterium nucleatum* auf *Escherichia coli* K12 als Empfängerorganismus;
- ▶ die Übertragung der Neurotoxigene von *Clostridium botulinum* oder *C. tetani* oder des Gens des Diphtherietoxins (Spenderorganismus: *Corynebacterium diphtheriae*) auf *E. coli* K12 als Empfängerorganismus sowie die Bildung eines chimären Toxins in *E. coli* durch Kombination der Nukleinsäureabschnitte für die Translokations- und katalytisch wirksamen Domänen der Neurotoxine von *C. botulinum* und für die Rezeptorbindungsdomäne des Diphtherietoxins von *C. diphtheriae*.

Bei den gentechnischen Arbeiten, die von den Behörden der Bundesländer eingestuft und gemeldet wurden (Abb. 4), handelte es sich überwiegend um Arbeiten zu Forschungszwecken (636 Fälle). Zu gewerblichen Zwecken waren 34 Arbeiten gemeldet worden. Soweit inhaltliche Angaben zu diesen Meldungen vorliegen, handelte es sich um die Herstellung von Proteinen für die Forschung, Diagnostik und medizinische Anwendung, die Produktion von Plasmid-DNA und die Erstellung von Genbanken zur Durchführung von Sequenzier- und Genomprojekten. Weitere gewerbliche Arbeiten betrafen die Entwicklung, Herstellung und Effizienzprüfung viraler Vektoren für Gentherapiestudien. In einem Fall wurde die Haltung transgener Getreidepflanzen als gewerbliche Arbeit gemeldet.

Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen

Wie im Vorjahr waren auch im Jahr 2000 wieder ausschließlich gentechnisch veränderte Pflanzen für Freilandversuche

in Deutschland zur Genehmigung beantragt worden. Abgesehen von einem Antrag, bei dem erstmals gentechnisch veränderte Erbsen für einen Freisetzungsvorhaben vorgesehen waren, sind wieder Freilandversuche mit den Pflanzen (Mais, Raps, Kartoffel) beantragt worden, die bereits seit mehreren Jahren in vielen Freilandversuchen sowohl in Deutschland wie auch den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union getestet worden sind (Tabelle 7). Damit wurde der Kenntnisstand über das Verhalten dieser gentechnisch veränderten Pflanzen im Freiland abermals erweitert. Wie in den Vorjahren hat die ZKBS die Unterlagen zu den neun Anträgen auf Freisetzung von gentechnisch veränderten Pflanzen geprüft und über die für die Biologische Sicherheit relevanten Aspekte dieser Freisetzungsvorhaben beraten. Die ZKBS konnte in den neun Antragsverfahren jeweils eine positive Stellungnahme abgeben, die im Einzelfall – geleitet von dem Vorsorgeprinzip – mit der Empfehlung von Auflagen versehen waren. Diese von der ZKBS empfohlenen Auflagen wurden in die Nebenbestimmungen der Genehmigungsbescheide durch das Robert Koch-Institut aufgenommen.

Exemplarisch soll an einem Freisetzungsvorhaben mit gentechnisch veränderten Aspen die Bedeutung der aus Vorsorgegründen von der ZKBS empfohlenen Auflagen verdeutlicht werden: Seit dem Frühjahr 1996 werden in Großhansdorf gentechnisch veränderte Aspen (*Populus tremula*) und Hybridaspn (*P. tremula* x *P. tremuloides*, weiblich) in einem Freilandversuch getestet, denen neben dem Selektionsmarker *nptII* das *rolC*-Gen aus *Agrobacterium rhizogenes* als phänotypischer Marker übertragen worden ist. Das *rolC*-Gen kodiert für eine Cytokinin- β -Glycosidase, die N- und O-glycosidische Bindungen unter der Freisetzung von Cytokinen spalten kann [4]. Cytokine sind Pflanzenhormone, die im Wechselspiel mit weiteren Pflanzenhormonen für die Pflanzenentwicklung von entscheidender Bedeutung sind. An Pflanzen, die mit einem 35S-*rolC*-Konstrukt transformiert worden waren, waren kleinerer Wuchs, hellgrüne Blätter und veränderte Konzentrationen an Cytokinen, Gibberellinen und Abscisinsäure beobachtet worden [5, 6]. Neuere Untersuchungen weisen allerdings darauf hin, dass die Menge an

freien Cytokinen in transgenen Pflanzen durch die Expression des *rolC* nicht verändert wird [7]. In der Erwartung möglicher Veränderungen im Entwicklungsverlauf der gentechnisch veränderten Aspen und Hybridaspn war auf Empfehlung der ZKBS in den Genehmigungsbescheid als Nebenbestimmung aufgenommen worden, dass vor und während des potenziellen Blühzeitraums der Aspen das Versuchsgelände mindestens zweimal pro Woche zu begehen ist, um möglicherweise vorzeitig gebildete Blütenknospen sicher zu erfassen. Bäume, bei denen eine Ausbildung von Blütenknospen beobachtet wird, sollten nach Empfehlung der ZKBS vor der Blüte entfernt werden. Üblicherweise bilden Aspen und Hybridaspn im Alter von etwa sieben bis 15 Jahren erstmals Blüten. Im Frühjahr 1998 war im Freisetzungsvorhaben das Auftreten von Blütenknospen an einem Zweig eines Baumes der Hybridaspe beobachtet worden. Zunächst wurde der Zweig vor der Anthese (Blütenentfaltung) entfernt, im Nachgang der gesamte Baum. Im Frühjahr des Jahres 2000 wurden an weiteren elf Bäumen Blütenknospen beobachtet. Diese Bäume wurden, entsprechend der Nebenbestimmung des Genehmigungsbescheides, vor der Anthese aus dem Bestand entfernt. Alle Bäumen, an denen Blütenknospen gefunden wurden, waren Hybridaspn. An den übrigen Bäumen wurden keine Blütenknospen gefunden. Die zur Freisetzung verwendeten Hybridaspn sind weiblich, d. h. sie bilden nur weibliche Blütenstände aus. Eine Ausbreitung der genetischen Informati-

on dieser Pflanzen über Pollen wäre deshalb auch im Falle der Anthese einzelner Blüten nicht zu erwarten gewesen.

Anträge auf Genehmigung zum Inverkehrbringen

In dem folgenden Abschnitt sollen die Produkte beschrieben werden, für die ein Inverkehrbringen in den Mitgliedsländern der EU im Jahr 2000 beantragt worden ist³.

Im Jahr 2000 sind der ZKBS zwei weitere Anträge auf Genehmigung zum Inverkehrbringen gentechnisch veränderter Produkte gemäß der Novel-Foods-Verordnung zur Bewertung vorgelegt worden. Die ZKBS hat die Anträge geprüft und befürwortende Stellungnahmen an das RKI abgegeben.

- ▶ Aus den Niederlanden war ein Antrag für einen Herbizid-toleranter Mais eingereicht worden. Gentechnisch veränderte Maiskörner sollen in den Mitgliedsstaaten der EU sowohl in frischer Form (als ganzes Korn) als auch in Form verarbeiteter Produkte als Lebensmittel in Verkehr gebracht werden. Der gentechnisch veränderte Mais besitzt eine Toleranz gegenüber Glyphosat-haltigen Herbiziden. Im Ergebnis der Erstprüfung wurden Lebensmittel und Lebensmittelzuta-

³ Die Verfahrensabläufe zum Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen wurde im neunten Tätigkeitsbericht der ZKBS ausführlich dargestellt (Bundesgesundheitsblatt (2000) 43:138–151).

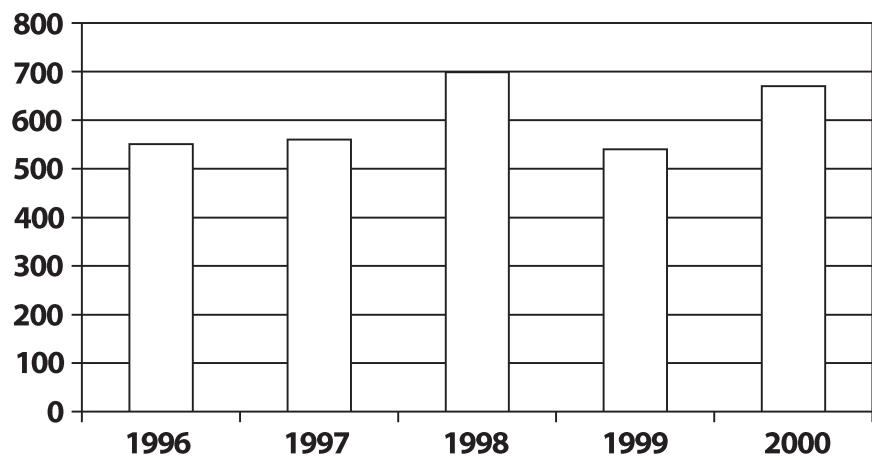


Abb. 4 ▲ Anzahl der gentechnischen Arbeiten, die ohne Beteiligung der ZKBS bei den zuständigen Landesbehörden in den Jahren 1996 bis 2000 angemeldet bzw. beantragt worden sind (weitere Erläuterungen siehe im Text). (Quelle: Robert Koch-Institut)

ten aus diesem gentechnisch veränderten Mais als genauso sicher für den menschlichen Verzehr bewertet wie Produkte aus konventionellem Mais. Dabei handelt es sich um denselben gentechnisch veränderten Mais, für den bereits zwei Anträge auf das Inverkehrbringen nach der Richtlinie 90/220/EWG gestellt worden waren und welche von der ZKBS befürwortend bewertet wurden. In den USA und Kanada wurde dieser gentechnisch veränderte Mais von den zuständigen Behörden 1997 bzw. 1998 dereguliert, d. h. die Verwendung dieses Mais für die Herstellung von Futter- und Nahrungsmitteln ist in diesen Ländern ohne Einschränkung möglich.

- Ebenfalls aus den Niederlanden war ein Antrag für einen gentechnisch veränderten Mais eingereicht worden, der eine Resistenz gegen einige *Lepidoptera*-Arten (insbesondere gegen den Maiszünsler) sowie als Selektionsmarker eine Toleranz gegen den herbiziden Wirkstoff Glufosinat-Ammonium besitzt. Gentechnisch veränderte Maiskörner sollen in den Mitgliedsstaaten der EU sowohl in frischer Form als auch in Form verarbeiteter Produkte als Lebensmittel in Verkehr gebracht werden. Im Ergebnis der Erstprüfung wurden Lebensmittel und Lebensmittelzutaten aus diesem gentechnisch veränderten Mais als genauso sicher für den

menschlichen Verzehr bewertet wie Produkte aus konventionellem Mais. Zwei Anträge auf Inverkehrbringen dieses gentechnisch veränderten Mais nach der Richtlinie 90/220/EWG sind von der ZKBS bereits befürwortend bewertet worden (1997 und 1999). In den USA und Kanada wurde dieser gentechnisch veränderte Mais 1996 von den zuständigen Behörden dereguliert. Ebenso bestehen in Japan und in der Schweiz Genehmigungen für den Import und die Verwendung dieses gentechnisch veränderten Mais als Lebens- und Futtermittel oder für deren Produktion.

Anlass für eine erneute wissenschaftliche Analyse und Bewertung des gentechnisch veränderten Mais *event 176* der Firma Novartis war das Aussetzen der Genehmigung für sein Inverkehrbringen, welches das RKI auf Weisung des BMG vollzogen hatte, ohne dass vorher die wissenschaftliche Expertise der ZKBS eingeholt wurde. Die Aspekte „Einwirkung des Bt-Toxins auf Nicht-Zielorganismen“, „Persistenz des Bt-Toxins im Boden“, „Resistenzbildung gegen das Bt-Toxin bei Zielorganismen“ und „Verwendung des Ampicillin-Resistenzgens als Marker in der Maistransformante“ waren bereits im Rahmen des Genehmigungsverfahrens von der ZKBS erörtert worden und wurden aus dem o.g. Anlass erneut fachlich diskutiert:

„Einwirkung des Bt-Toxins auf Nicht-Zielorganismen“: Anlass der Diskussion zu diesem Aspekt war die „Scientific Correspondence“ von Losey et al. [8], über welche die ZKBS 1999 bereits beraten und zu einem Ergebnis gekommen war. Als Ergebnis der erneuten Diskussion ist anzuführen:

- Die Ergebnisse der Versuche von Losey et al. sind Labordaten, die nicht aus der Praxis erwachsen sind und für die eine Anbindung an ökologisch relevante Verhältnisse überhaupt nicht gegeben ist.
- Im Freiland unterliegen die Pollen der Bt-Maispflanzen wie auch ausgebrachte *Bacillus thuringiensis*-Präparate oder großflächig ausgebrachte, weniger spezifische Insektizide (in den USA auch per Flugzeug) einer mehr oder weniger großen Abdrift, so dass nicht nur Zielorganismen innerhalb der Anbaufläche, sondern auch Nicht-Zielorganismen (Nützlinge) betroffen sein können.
- Das „milkweed“, also die Seidenpflanze (Futterpflanze des Monarchfalters), ist für die US-amerikanische Landwirtschaft ein Unkraut, das mit Herbiziden bekämpft wird.
- Im Gegensatz zum monophagen Monarchfalter sind der Maiszünsler und sonstige mitteleuropäische Falter polyphag (d. h. sie haben die Möglichkeit, auf andere Futterpflanzen auszuweichen).
- Aus ökologischer Sicht ist mit dieser Bt-Maistransformante die beste Vorgehensweise für eine Insektizidanwendung verwirklicht: nur derjenige Schädling ist betroffen, der an einer Agrarpflanze Fraßschäden verursacht. Nur im engeren Randbereich von fünf bis zehn Metern um ein Bt-Maisfeld herum könnte durch Abdrift von Bt-haltigen Maispollen möglicherweise zu einer Schädigung von Nicht-Zielorganismen kommen.

Im Zusammenhang mit der Diskussion über den Einfluss auf Nicht-Zielorganismen (Monarchfalter) wurde von der ZKBS die Diskussion über die Ergebnisse der Laboruntersuchungen von Hilbeck et al. [9, 10, 11] zur Schädigung von Flurfliegenlarven durch Bt-Toxinvergiftete Zünslerlarven erneut aufgegriffen:

Tabelle 6
Sicherheitseinstufungen gentechnischer Arbeiten im Jahr 2000; in Klammern ist die jeweilige Vergleichszahl des Vorjahres angegeben

Sicherheitsstufe	Einstufungen der ZKBS (Anzahl)	Einstufungen der Länder (Anzahl)
Sicherheitsstufe 1	0 (0)	365 (308)
Sicherheitsstufe 2	11 (21)	300 (232)
davon		
teilweise Stufe 2 und Stufe 1	9 (11)	174 (167)
Sicherheitsstufe 3	8 (11)	5 (0)
davon		
teilweise Stufe 3 und Stufe 1	4 (2)	
teilweise Stufe 3 und Stufe 2	0 (1)	
teilweise Stufe 3, 2 und 1	3 (5)	
Sicherheitsstufe 4	0 (0)	0 (0)

- Florfliegen haben als Hauptbeute Blattläuse, weil die Blattläuse Kolonien bilden und sich durch Jungfernzeugung kontinuierlich vermehren, also fortwährend für die Florfliegen als Beuteobjekte vorhanden sind. Aus diesem Grund heften die Florfliegen ihre gestielten Eier in der Nähe von Blattlauskolonien an die Pflanzen.
- Maiszünslerlarven kommen für Florfliegen als Beuteobjekte nicht in Betracht, da die Maiszünslerlarven alle innerhalb von ein bis zwei Tagen schlüpfen und sich dann in die Blattfahnen oder Stängel der Futterpflanzen hineinbohren. Insofern sind die Laboruntersuchungen von Hilbeck et al. aus ökologischer Sicht unsinnig, da für sie der falsche Beuteorganismus ausgewählt wurde.
- Die Publikationen von Hilbeck et al. haben nicht eindeutig belegt, ob die höhere Mortalität der Florfliegen, die mit Bt-Mais gefütterten Maiszünslerlarven ernährt worden waren, auf das Bt-Toxin selbst oder aber auf die vorgeschädigten Maiszünslerlarven zurückzuführen war.

„Persistenz des Bt-Toxins im Boden“: Anlass der Diskussion zu diesem Aspekt war die „Scientific Correspondence“ von Saxena et al. [12], über welche die ZKBS 1999 bereits beraten und zu einem Ergebnis gekommen war. Als Ergebnis der erneuten Diskussion ist anzuführen:

- Bei diesen Untersuchungen handelt es sich um Laborexperimente, die in keiner Weise in Bezug zu den natürlichen Bedingungen im Freiland stehen. Sie enthalten keinerlei quantitative Aussage in Bezug auf den mikrobiellen Abbau des Bt-Toxins noch dessen Wirkung auf die Bodenmikrofauna.
- Diese Laboruntersuchungen haben gezeigt, (i) dass das Bt-Toxin in nicht gebundener Form unter nicht sterilen Bedingungen abgebaut wird (z. B. durch extrazelluläre Proteasen von Bakterien) (es ist davon auszugehen, dass unter Freilandbedingungen die Halbwertszeit des nicht gebundenen Bt-Toxins im Boden im Vergleich zu den in der Landwirtschaft gebräuchlichen Insektiziden gering sein dürfte) und (ii) dass das Bt-Toxin in gebundener Form (adsorbiert z. B. an die Oberfläche von

Tabelle 7

Anträge auf Genehmigung von Freilandversuchen mit gentechnisch veränderten Organismen in Deutschland im Jahr 2000

Antragsteller	Organismus	Wesentliche gentechnische Veränderung	Zeitraum
Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung	Erbse	Enzymproduktion	2000–2001
Fa. Monsanto (Wirkstoff Glyphosat)	Mais	Herbizidtoleranz	2000–2004
Fa. Monsanto (Wirkstoff Glyphosat)	Raps	Herbizidtoleranz	2000–2005
Bundesforschungsanstalt für Forst- und Holzwirtschaft	Pappel	Markierung	2000–2003
Fa. AgrEvo GmbH	Kartoffel	Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels	2000–2003
Fa. AgrEvo GmbH	Kartoffel	Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels	2000–2003
Fa. AgrEvo GmbH	Kartoffel	Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels	2000–2003
Bundesanstalt für Züchtungsforschung an Kulturpflanzen	Kartoffel	Virusresistenz	2000–2005
Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft	Kartoffel	Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels	2000–2002

Mineralen) länger überdauern kann, aber schließlich auch degradiert wird. Es wurde darauf hingewiesen, dass beim Ausbringen von Bt-Toxin-Präparaten über die Anbaufläche bis zu 50% des Bt-Toxins ebenfalls in den Boden gelangt und den oben beschriebenen Abbauprozessen unterliegt und dass bei Anwendung herkömmlicher Insektizide die Bodenmikrofauna in erheblichem Umfang beeinträchtigt wird. Aus ökologischer Sicht stellt damit der gezielte Schutz vor Schadinsekten durch das Bt-Toxin in dem gentechnisch veränderten Mais die optimale Lösung dar.

- Die Expression von Bt-Toxin in den Wurzeln der Bt-Maispflanzen stellen kein neues Schutzprinzip dar, weil Pflanzenwurzeln grundsätzlich permanent Substanzen exsudieren, um sich vor phytophagen Organismen zu schützen; das Bt-Toxin in den Wurzeln der Bt-Maispflanzen verstärkt demnach den natürlicherweise aufgebauten Schutzmechanismus einer Pflanze.
- Auf die Frage nach möglichen Auswirkungen des Bt-Toxins im Boden können die Laboruntersuchungen von Losey et al. keine Auskunft geben, da zum Biotest der Toxizität des

Bt-Toxins an Stelle von repräsentativen Bodenorganismen Schmetterlingsraupen verwendet worden sind.

- Aus dem Text der „Scientific Correspondence“ von Saxena et al. ist nicht ableitbar, worauf sich die Behauptung stützt, dass es sich bei dem im Boden nachgewiesenen Bt-Toxin um tatsächlich von dem Bt-Mais in den Boden freigesetztes Bt-Toxin handelt. Viel eher trifft zu, dass es sich um Bt-Toxin in Resten von Wurzelmaterial handelt, das – aufgrund experimenteller Unzulänglichkeiten – nach Entfernen der Wurzeln in den Bodenproben verblieben war. Ebenso wenig aussagekräftig sind die Laboruntersuchungen dazu, ob ein Unterschied im biologischen Abbau des Bt-Toxins in den humusreichen oberen Schichten des Bodens und in tiefer gelegenen Zonen besteht, in die die Wurzeln der Bt-Maispflanzen vordringen können.

„Resistenzbildung gegen das Bt-Toxin bei Zielorganismen“: Anlass der Diskussion zu diesem Aspekt waren die in den USA und in der EU geführten Diskussionen über die Möglichkeit der Resistenzbildung gegen das Bt-Toxin in Maiszünsler-Populationen beim groß-

flächigen Anbau von Bt-Mais. Über diesen Aspekt hatte die ZKBS 1999 bereits beraten und war zu einem Ergebnis gekommen. Als Ergebnis der erneuten Diskussion ist aufzuführen:

- ▀ Für die Ausbildung einer Resistenz gegen das Bt-Toxin in Maiszünslerpopulationen ist grundsätzlich der großflächige Anbau von Bt-Mais in Monokulturen solchen Ausmaßes entscheidend, wie er in den USA verwirklicht ist. Im süddeutschen Raum, wo es Maiszünslerpopulationen gibt, stehen derartig große Ackerflächen nicht zur Verfügung.
- ▀ Da der Maiszünsler ein polyphager Organismus ist, können ohnehin schon in der Nachbarschaft von Maisfeldern bestehende andere Kulturen wie z. B. Sonnenblumen oder Paprika als Refugien dienen. In die Überlegungen mit einzubeziehen ist außerdem, dass es in Mitteleuropa zwei Maiszünslerassen mit unterschiedlicher Ausrichtung in Bezug auf die Futterpflanzen gibt (E- und Z-Rasse), wobei sich diese beiden Rassen auch bereits vermischt haben. Wenn überhaupt eine derartige Resistenzausbildung beim Maiszünsler in Europa jemals auftreten sollte, so kann sie sich mit Sicherheit nur sehr viel langsamer ausbilden als in den USA.

Als Fazit der erneuten Diskussion stellte die ZKBS fest, dass seit ihrer Sitzung im Jahre 1999 keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse in Bezug auf o.g. Aspekte vorliegen und somit eine Aufhebung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des gentechnisch veränderten Maises *event 176* der Firma Novartis aus wissenschaftlicher Sicht nicht begründbar sei.

Erörterung von und Stellungnahmen zu Forschungsvorhaben, Gutachten, Publikationen und besonderen Ereignissen

Im Berichtsjahr sind der ZKBS eine Reihe von Gutachten, Publikationen etc. zur Kenntnis gekommen, die in Bezug zur Bewertung der Biologischen Sicherheit von gentechnisch veränderten Organismen bzw. zu gentechnischer Methoden in der medizinischen Anwendung stehen. Die ZKBS hat die jeweiligen Unterlagen geprüft sowie auf ihren Sitzungen

erörtert und bewertet. Beispielhaft werden im Folgenden die Bewertungen (a) der Umstände eines Todesfalles nach einem gentherapeutischen Eingriff, (b) der Publikation „Cauliflower mosaic virus promoter – a recipe for Disaster?“ von Ho, Ryan und Cummings [13], (c) des Gutachtens über die therapeutische Relevanz von Antibiotika in Zusammenhang mit der Nutzung von Antibiotikaresistenzgenen in transgenen Pflanzen des Öko-Institut e.V., (d) der vorläufigen Mitteilungen über die Untersuchungen der Arbeitsgruppe Kaatz (Universität Jena) [14] und (e) des Review über „nontarget organisms and Bt-plants“ der Firma EcoStrat GmbH aufgeführt.

Umstände eines Todesfalles nach gentherapeutischem Einsatz in den USA

Im September 1999 starb Jesse G. an den Folgen eines gentherapeutischen Eingriffes. Der 18-Jährige aus Arizona/USA litt seit seiner Geburt an einer leichten Form der seltenen, erblich bedingten Stoffwechselkrankheit Ornithin-Transcarbamylase (OTC)-Defizienz. Nach der Obduktion von Jesse G. fand man in verschiedenen Organen (Knochenmark, Lymphknoten, Milz, in der gesamten Leber) rekombinante Vektor-DNA und nicht, wie vorher vermutet, nur in einer Hälfte der Leber. Dies weist darauf hin, dass durch Infusion in die rechte Leberarterie sich die rekombinanten Viren über den gesamten Körper ausbreiten konnten und nicht nur eine Hälfte der Leber transduziert wurde. Am 8. und 9. Dezember 1999 tagte die RAC⁴. James Wilson von der Universität von Pennsylvania in Philadelphia, dessen Gruppe die Genehmigung zur Durchführung der gentherapeutischen Behandlung von insgesamt 18 Personen erhalten hatte, stellte als „principle investigator“ alle Fakten vor. Das Autopsieergebnis lag vor und die verschiedenen potenziellen Ursachen dieses Todesfalles wurden öffentlich diskutiert. Die FDA, die nach der Durchsicht der Unterlagen der behandelten Patienten zwei Wochen nach dem Vorfall alle Gentherapieprotokolle der Universität von Pennsylvania (sieben klinische Protokolle) untersagte, stellte 18 Prüfprotokollverletzungen fest. Die drei wichtigsten sind die folgenden:

- ▀ Jesse G. war nicht ausreichend über die Risiken der Behandlung infor-

miert worden. Jedes gentherapeutische Prüfprotokoll enthält eine Patientenaufklärung, die umfassend über die Gefahren und Risiken der Gentherapie, über alternative Therapien und über die Wahrscheinlichkeit der Heilung oder Besserung der Krankheit unterrichtet. Dieser „informed consent“ wird vor Beginn der Studie der lokalen Ethik-Kommission, der FDA und der RAC vorgelegt. Er enthielt auch die Ergebnisse des Therapieversuches mit drei Affen, die mit rekombinanten Adenoviren behandelt worden waren, die das OTC-Gen enthielten. Ein Affe war nach der Behandlung an Leberinsuffizienz gestorben. Diese Information hatte in den Unterlagen verschiedener Patienten, auch in denen von Jesse G., gefehlt. Damit besaßen die Patienten nicht alle Informationen, die für eine Einwilligung in das Protokoll notwendig waren. Dies wurde als ein sehr schwerwiegender Fehler gewertet.

- ▀ Die Meldung von Patienten mit Lebertoxizität 3. Grades nach genthera-

⁴ Gentherapeutische Prüfprotokolle werden in den USA durch zwei unabhängige Institutionen überprüft und kontrolliert: durch die FDA (Federal Drug Administration) und durch die NIH (National Institutes of Health). Die FDA hat als staatliche Behörde die Gentherapieprotokolle mit ihren Experten zu prüfen und zu kontrollieren und darf Daten nicht in der Öffentlichkeit diskutieren. Die NIH, vertreten durch die RAC (Recombinant DNA Advisory Committee), bewertet klinische Gentherapieversuche und erörtert diese vor der Öffentlichkeit. Das Gremium ist zu zwei Dritteln mit Experten und zu einem Drittel mit Repräsentanten der Gesellschaft besetzt. Seit Beginn der Gentherapiestudien 1990 bis 1996 hat die RAC eine aktive Überwachung von Gentherapieversuchen durchgeführt, d. h. viermal im Jahr hatte jeder „principle investigator“ Nebenwirkungen und besondere Vorkommnisse melden müssen. Im Jahr 1996 wurde von den NIH beschlossen, die Aufgaben der RAC zu reduzieren aufgrund der Tatsache, dass es selten nachteilige Effekte bei Gentherapieprotokollen gegeben hatte und außerdem auch die FDA die Aufgabe hat, alle Gentherapieprotokolle zu kontrollieren. Die RAC ist seitdem nur noch für neue Vektorsysteme zuständig, d. h. die Mehrzahl der Protokolle werden ihr nicht mehr vorgestellt. Gleichzeitig wurde ihr Aufgabenbereich auf „Genetic testing“ und „Xenotransplantation“ erweitert, ohne die Anzahl der Mitarbeiter zu erhöhen.

peutischer Behandlung an FDA und NIH unterblieb. Klinische Studien verlaufen in drei Abschnitten: 1. Ermittlung der maximal tolerierbaren Dosis (MTD), 2. Abschätzung der Wirksamkeit, 3. Vergleich der traditionellen Therapie mit der experimentellen Therapie. Im vorliegenden Fall handelte es sich um Studien des 1. Abschnittes, die spezifische Kriterien für die Vorgehensweise definieren. Erreicht ein Patient eine Toxizität 3. Grades, sind sofort FDA, NIH und die lokale Ethik-Kommission zu informieren und das Genterapieprotokoll wird gestoppt. Die potenziellen Ursachen der Toxizität werden mit der FDA in allen Einzelheiten erörtert. Tatsächlich haben in dieser Studie vier Patienten Lebertoxizität 3. Grades erreicht, worüber FDA und NIH nicht informiert wurden. Das heißt, das Prüfprotokoll wäre bei einem richtigen Vorgehen gestoppt worden und Jesse G. wäre nie behandelt worden.

- Die Ausschlusskriterien des genterapeutischen Prüfprotokolls wurden nicht beachtet. Es handelte es sich um die Blut-Ammoniakwerte. Wenn diese Werte >70 sind, darf ein Patient nicht mehr behandelt werden; denn schon eine kleine Proteinmenge reicht aus, um eine Dekompensation der Leberfunktionen zu verursachen. Bei einem Ammoniakwert <70 geht man davon aus, dass die Leber eines OTC-defizienten Patienten gerade noch die normalerweise anfallenden Eiweißabbauprodukte metabolisieren kann, die bei einer intravasculären Adenovirusinjektion durch den Zerfall roter und weißer Blutkörperchen entstehen. Jesse G. hatte an dem Tag der Injektion einen Ammoniakwert von 91 und hätte daher nicht behandelt werden dürfen.

Als weiterer Punkt wurde diskutiert, dass J. Wilson von der lokalen Ethikkommission zur Auflage gemacht worden war, nur Patienten mit partieller OTC-Defizienz zu behandeln, d. h. Patienten, die wegen einer speziellen eiweißlosen Diät als asymptomatisch für OTC-Defizienz zu bezeichnen sind. Die schwerwiegende Form der OTC-Defizienz führt schon im Babyalter zum Tod. Eigentlich wollte J. Wilson diese kleinen Patienten behandeln und hatte ein Prüfprotokoll

vorgestellt, dass nur auf solche Patienten beschränkt war. Da ein Baby aber nicht selbst entscheiden kann, eine Mutter mit einem schwer erkrankten Baby jedoch nicht „nein“ zu einem genterapeutischen Prüfprotokoll sagen würde, wurden diese Patienten nicht zugelassen.

CaMV-Promoter – ein Katastrophenrezept?

Im November 1999 haben Ho, Ryan und Cummings einen Artikel mit dem Titel „Cauliflower mosaic virus promoter – a recipe for Disaster?“ publiziert [13]. Ho et al. behaupten darin, dass aufgrund der großen Persistenz der DNA und der Fähigkeit praktisch aller Zellen, „nackte“ DNA aufnehmen zu können, der Erfolg eines horizontalen Gentransfers hauptsächlich von den Eigenschaften der jeweiligen DNA-Sequenz abhängt. Aus ihren theoretischen Überlegungen folgern Ho et al., dass durch die Verwendung des 35S-Promoters des Cauliflower-Mosaic-Virus (CaMV) in den DNA-Konstrukten gentechnisch veränderter Pflanzen die Gefahr der Ausbildung von neuen, humanpathogenen Viren bzw. die Entstehung von Krebserkrankungen besteht. Die ZKBS weist darauf hin, dass es sich bei dieser Publikation um eine theoretische Abhandlung zur Bewertung des 35S-Promoters des CaMV handelt, die sich auf die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen stützt und diese oft unzutreffend interpretiert, sich auf eigene, zuvor an anderer Stelle publizierte Behauptungen bezieht und diese in der vorliegenden Publikation als Tatsachen erscheinen lässt und Aussagen mit zitierten Publikationen zu belegen vorgibt, ohne dass diese tatsächlich die betreffenden Aussagen enthalten. Ho et al. verschweigen außerdem, dass CaMV-infiziertes Gemüse seit langer Zeit zur täglichen Nahrung der Menschen gehört. Nach Untersuchungen von Roger Hull sind ca. 10% des Gemüses für den menschlichen Verzehr durch CaMV infiziert. Jeder Zelle solcher Pflanzen enthält etwa 100.000 CaMV. Demgegenüber enthält jede Zelle einer entsprechend gentechnisch veränderten Pflanze nur ein oder wenige 35S-Promotoren des CaMV. Die ZKBS stellt fest, dass die Veröffentlichung von Ho et al. [13] nicht als wissenschaftliche Publikation eingestuft werden muss, vom Konzept her unseriös ist und keinerlei Grundlage dafür lie-

fert, die biologische Sicherheit des 35S-Promoters des CaMV bei der Verwendung in DNA-Konstrukten von gentechnisch veränderten Pflanzen in irgendeiner Weise in Frage zu stellen.

Gutachten des Öko-Institutes e.V. zu Antibiotikaresistenzgenen in gentechnisch veränderten Pflanzen

Im Dezember 1999 erschien ein Gutachten über die therapeutische Relevanz von Antibiotika in Zusammenhang mit der Nutzung von Antibiotikaresistenzgenen in transgenen Pflanzen, welches das Öko-Institut e.V. im Auftrag des Bundesgesundheitsministeriums erstellt hatte. Nach eingehender Prüfung stellt die ZKBS fest, dass das Öko-Institut e.V. in diesem Gutachten keinen neuen wissenschaftlichen Sachstand vorlegen konnte und dass die angewandte Argumentationsweise und der dargestellte Sachstand für ein wissenschaftliches Gutachten untauglich sind. Ein Gutachten über die Verwendung von Antibiotikaresistenzgenen als Marker in gentechnisch veränderten Pflanzen und deren Bedeutung für die therapeutische Anwendung der relevanten Antibiotika muss in wissenschaftlich aussagekräftiger Weise zu der essentiellen Frage Stellung nehmen, ob und inwieweit das Risiko des horizontalen Gentransfers von dem gentechnisch veränderten Pflanzenmaterial auf Bodenmikroorganismen oder auf Mikroorganismen der Darmflora besteht. Dieser Aspekt wird in dem Gutachten des Öko-Institutes e.V. nicht behandelt. Stattdessen wird ohne wissenschaftliche Belege und ohne Quantifizierung das häufige Auftreten eines solchen Gentransfers als Tatsache vorausgesetzt⁵.

Aus der Fülle der vielen fehlerhaften oder mindestens kritikwürdigen

⁵ Zur Verdeutlichung wurden nochmals die Labordaten vorgestellt, welche belegen, dass die Eintrittswahrscheinlichkeit für einen horizontalen Gentransfer bei kleiner als 10^{-8} bis 10^{-13} liegt und er damit ein sehr seltenes Ereignis unter natürlichen Bedingungen darstellt. Demgegenüber liegt die natürliche Austauschrate von Antibiotikaresistenzgenen, z. B. zwischen Boden- oder Darmbakterien, bei bis zu 50% innerhalb von 24 Stunden. Damit lässt sich aus dem horizontalen Gentransfer von gentechnisch verändertem Pflanzenmaterial auf Mikroorganismen – auch wenn er denn stattfinden würde – keine Gefährdung ableiten.

Ausführungen des Gutachtens sei beispielhaft auf die Abhandlungen über das *nptII* und das *amp^r* hingewiesen: (a) Bei der Abhandlung über das *nptII* wurde völlig missachtet, dass das *nptII* nicht für Resistenz gegen sämtliche Aminoglycosid-Antibiotika kodiert; dazu gehören die therapeutisch nutzbaren Gentamicine, wie sie in dem Gutachten des Öko-Institutes e.V. in Bezug auf das *nptII* fälschlicherweise aufgelistet werden. Damit ist die Argumentation des Öko-Institutes e.V. zum *nptII* hinfällig. (b) Das Gutachten des Öko-Institutes e.V. berücksichtigt nicht, dass einige Antibiotikaresistenzen in der Bakterienwelt weit verbreitet sind, und missachtet damit die Mengenrelationen, die von ganz entscheidender Bedeutung für die hier geforderte Einschätzung sind; z. B. werden pro Tag etwa 10^{20} *E. coli*-Bakterien mit TEM- β -Laktamasen mit den Ausscheidungen der deutschen Bevölkerung in die Abwässer abgegeben. Ein wissenschaftliches Gutachten hat dies in Beziehung zu setzen zu der Wahrscheinlichkeit eines hypothetischen horizontalen Transfers von *amp^r* aus gentechnisch verändertem Pflanzenmaterial auf Mikroorganismen. Diese Überlegungen fehlen in Gutachten des Öko-Institutes e.V. (c) Bei der Abhandlung über das *amp^r* wird ein Wirkungsspektrum zusammengestellt für Treponemen, Anaerobier, Streptokokken und Staphylokokken, aber es wird nicht erwähnt, dass diese Erreger für die TEM-Resistenzgene offenbar nicht empfänglich sind. TEM-Resistenzgene sind Resistenzgene bei *Escherichia coli*, möglicherweise bei *Proteus mirabilis* und selten bei *Haemophilus influenzae* oder *Neisseria gonorrhoeae*. Aber in allen anderen Fällen spielen diese Resistenzgene keine Rolle, obwohl diese Erreger zum Teil jahrzehntelang Kontakt hatten mit TEM-positiven Bakterien. Damit ist die Aussage des Öko-Institutes e.V. auch in diesem Punkt nicht zutreffend. Darüber hinaus sind eine Vielzahl der im Gutachten genannten Indikationen für Antibiotika nicht mehr aktueller Stand der wissenschaftlichen bzw. medizinischen Erkenntnis.

Gene aus gentechnisch veränderten Pflanzen in Darmbakterien der Honigbiene?

Die Arbeitsgruppe von Prof. Kaatz (Friedrich-Schiller-Universität Jena) führt seit

einigen Jahren Untersuchungen über den Einfluss von gentechnisch veränderten Pflanzen (Raps und Mais) auf Honigbienen durch. Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen wurden bislang noch nicht in einer wissenschaftlichen Zeitschrift publiziert; es wurde jedoch verschiedentlich in den Medien über diese Untersuchungen berichtet und die Universität Jena gab im Mai 2000 eine Presseerklärung dazu heraus [14]. Diese Mitteilung besagt, dass im Rahmen dieser Untersuchungen aus dem Darm von Bienen, die zuvor Pollen von den gentechnisch veränderten Raps- oder Maispflanzen aufgenommen hatten, Mikroorganismen isoliert und diese daraufhin untersucht worden sind, ob sie das DNA-Konstrukt der gentechnisch veränderten Pflanzen, das *pat*-Gen, enthalten. Für coliforme Bakterien und eine Hefeart soll der Nachweis des *pat*-Gens gelungen sein. Es ist jedoch nicht bekannt, wie lange das Gen in den Mikroorganismen erhalten bleibt und ob es dort exprimiert wird.

Die ZKBS merkt an, dass coliforme Bakterien nicht die typischen Bewohner des Verdauungstraktes von Bienen sind, und stellt fest, dass die vorliegenden Informationen noch nicht den Schluss zuließen, dass es zu einem horizontalen Transfer des *pat*-Gens von den gentechnisch veränderten Pflanzen auf die Mikroorganismen gekommen ist. Der Nachweis einer Aufnahme und stabilen Integration des *pat*-Gens in das Genom der Darmmikroorganismen erfordert eine erhebliche molekularbiologische Expertise und wurde bislang nicht erbracht. Außerdem kommt das *pat*-Gen natürlicherweise in Mikroorganismen vor.

Studie der Firma EcoStrat GmbH

Anfang des Jahres 2000 hat Greenpeace International (Amsterdam) einen Review über „non-target organisms and Bt-plants“ im Internet veröffentlicht, der von der Firma EcoStrat GmbH im Auftrag von Greenpeace erstellt worden war. Bei dieser Publikation handelt es sich nicht um ein Review im wissenschaftlichen Sinne, sondern um eine nochmalige Durchsicht von 25 Studien, die Bestandteil von Anträgen auf Inverkehrbringen von Bt-Pflanzen in den USA gewesen waren. Die von den Autoren bemängelte realitätsferne Konzeption dieser Studien wurde von der ZKBS als ein

Mangel der gesetzlichen Regelungen in den USA bewertet, aus dem sich allerdings keine Anhaltspunkte für durch die Bt-Pflanzen bedingte Risiken ableiten ließen. Den o.g. 25 Studien haben die Autoren ihre eigenen drei Publikationen [9, 10, 11] gegenübergestellt und versucht zu zeigen, dass diese tritrophischen Untersuchungen beispielhaft für sachgerechte ökotoxikologische Studien seien. Diese Publikationen hatte die ZKBS bereits in früheren Sitzungen nach dem Erscheinen der jeweiligen Publikation gewürdigt und aufgrund der praxisfernen Versuchsplanung und -durchführung als nicht aussagefähig für den Anbau von Bt-Mais bewertet. Diese Beurteilung wurde von der ZKBS erneut bestätigt. Die ZKBS stellte außerdem fest, dass sich aus diesem Review keine Anhaltspunkte dafür ergeben, dass von den Bt-Pflanzen ein Schaden auf Nicht-Zielorganismen ausgeht.

Beratungen zu Sicherheitsfragen

Während des Berichtszeitraums wurde die ZKBS von Landesbehörden – oft im Rahmen der Amtshilfe – um die Beratung zur Einstufung von Organismen, zur Sicherheitseinstufung und zur Vergleichbarkeit gentechnischer Arbeiten sowie zu Inaktivierungs- und Desinfektionsmaßnahmen gebeten. Einige Beispiele sind hier dargestellt:

Das erstmals 1993 als *Chlamydia*-ähnlich beschriebene Bakterium *Simkania negevensis* wurde in die Risikogruppe 2 eingestuft.

Das Myxobakterium *Stigmatella aurantiaca* wurde der Risikogruppe 1 zugeordnet. Gentechnische Arbeiten zur Übertragung eines Gens ohne Gefährdungspotenzial aus *Mycobacterium tuberculosis* auf den Empfängerorganismus *S. aurantiaca* wurden in die Sicherheitsstufe 1 eingeordnet.

Das phytopathogene Cowpea Mosaic Virus (CPMV, *Comoviridae*), das natürlicherweise nicht in Mitteleuropa vorkommt, wurde in die Risikogruppe 1 eingestuft.

Der Parasit *Leptomonas seymouri*, ein Protozoon aus der Familie der *Trypanosomatidae* und Endoparasit von Insekten (z. B. *Diptera*, *Hemiptera* und *Siphonaptera*), wurde der Risikogruppe 1 zugeordnet. Wird *L. seymouri* als Empfängerorganismus genutzt, ist für die Einstufung in die Sicherheitsstufe 1 si-

cherzustellen, dass nur Gene übertragen werden, die nicht das Gefährdungspotenzial des Empfängerorganismus erhöhen können.

Definierte Produktionsstämme von *Aspergillus niger* sind bisher immer in der Risikogruppe 1 eingestuft worden. In die Risikogruppe 2 werden lediglich *A. niger* Wildtyp-Stämme eingestuft, die der Umwelt entnommen wurden und nicht ausreichend charakterisiert und typisiert sind. Sie werden als potenziell pathogen angesehen.

Adenovirale Vektoren, bei denen die viralen DNA-Sequenzen bis auf die beiden terminalen DNA-Segmente deletiert sind, so genannte „gutless“ Vektoren, die von der mit einem Helfervirus kointransfizierten Verpackungszelllinie 293-Cre4 in Viruspartikel verpackt und abgegeben werden, wurden der Risikogruppe 2 zugeordnet. Die Einstufung wurde begründet mit einem eventuell noch vorhandenen Restrisiko der Abgabe replikationskompetenter Adenoviren, der Fähigkeit der „gutless“ Vektoren, menschliche Zellen zu infizieren und der Möglichkeit, dass die virale DNA nach Übertragung auf die Wirtszelle in seltenen Fällen unspezifisch in das Wirtsgenom integriert werden kann.

Die ZKBS sprach sich dafür aus, dass biologisch sichere Bakterienstämme, die ein Gen ohne Gefährdungspotenzial von einem Sicherheitsvektor aus exprimieren, der einen Gentransfer prak-

tisch ausschließt (z. B. gentechnisch veränderte *E. coli* K12), ohne besondere Vorbehandlung über werkseigene Kläranlagen entsorgt werden können.

Die allgemeine Stellungnahme der ZKBS zu Hände- und Flächendesinfektionsmaßnahmen bei gentechnischen Arbeiten mit umhüllten Viren (Sicherheitsstufe 2) wurde aus Anlass mehrerer Anfragen nach Desinfektionsmaßnahmen bei Arbeiten unter Verwendung von HBV, VSV und VSV-G-pseudotypisierten Retroviren geändert. Die ZKBS empfahl, für Flächendesinfektionen Aldehyd – bei weitgehender Vermeidung von Formaldehyd –, deren viruzide Wirkung nachgewiesen wurde, zu verwenden. Für die Händedesinfektion sollten die in der Liste des RKI für die Desinfektion von Viren genannten Präparate verwendet werden.

Literatur

- Lander et al. (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409:860–921
- Venter JC et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science* 291:1304–1351
- Sato S, Tabata S (2001) The complete genome sequence of *Arabidopsis thaliana*. *Tanpakushitsu Kakusan Koso* 46:61–65
- Eustruch JJ, Chriqui D, Grossmann K, Schell J, Spena A (1991) The plant oncogene *rolC* is responsible for the release of cytokinins from glucoside conjugates. *EMBO J* 10:2889–2895
- Fladung M, Ballwora A, Schmülling I (1993) Constitutive or light regulated expression of the *rolC* gene in transgenic potato plants has different effects on yield attributes and tuber carbohydrate composition. *Plant Mol Biol* 23:749–758
- Guivarc' HA, Spena A, Noin M, Besnard C, Chriqui D (1996) The pleiotropic effects induced by the *rolC* gene in transgenic plants are caused by expression restricted to protophloem and companion cells. *Transgenic Res* 5:3–12
- Faiss M, Strnad M, Redig P, Dolezal K, Hanus J, van Onckelen H, Schmülling T (1996) Chemically induced expression of the *rolC*-encoded β -glucosidase in transgenic tobacco plants and analysis of cytokinin metabolism: *rolC* does not hydrolyze endogenous cytokinin. *Plant J* 10:33–46
- Losey JE, Rayer LS, Carter ME (1999) Transgenic pollen harms monarch larvae. *Nature* 399:214
- Hilbeck A, Baumgartner M, Fried PM, Bigler F (1998) Effects of transgenic *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin on mortality and development time of immature *Chrysoperla carnea* (*Neuroptera: Chrysopidae*). *Environ Entomol* 27:480–487
- Hilbeck A, Moar WJ, Pusztai-Carey M, Filippini A, Bigler F (1998) Toxicity of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin to the predator *Chrysoperla carnea* (*Neuroptera: Chrysopidae*). *Environ Entomol* 27:1255–1263
- Hilbeck A, Moar WJ, Pusztai-Carey M, Filippini A, Bigler F (1999) Prey-mediated effects of Cry1Ab toxin and protoxin and Cry2 A protoxin on the predator *Chrysoperla carnea*. *Entomol Experiment Appl* 91:305–310
- Saxena D, Flores S, Stotzky G (1999) Transgenic plants: insecticidal toxin in root exudates from Bt corn. *Nature* 402:480–481
- Ho MW, Ryan A, Cummins J (1999) Cauliflower mosaic virus promoter – a recipe for disaster? *Microb Ecology Health Disease* 10:33–39m
- Presseerklärung der Uni Jena vom 23.5.2000