

## Bericht

### des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung

#### Technikfolgenabschätzung (TA)

#### TA-Projekt: Grüne Gentechnik – transgene Pflanzen der 2. und 3. Generation

#### Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Vorwort des Ausschusses</b> .....	4
<b>Zusammenfassung</b> .....	5
<b>I. Einleitung</b> .....	10
1. Problemstellung und Zielsetzung .....	10
2. Vorgehensweise .....	11
3. Aufbau des Berichts .....	11
<b>II. Die FuE-„Pipeline“ – ein Überblick</b> .....	12
1. Entwicklungsphasen und nutzbare Informationen .....	12
2. Zugelassene und in Zulassungsverfahren befindliche GVP .....	13
3. Freisetzungsdaten zu nutzungsveränderten GVP .....	15
3.1 USA .....	15
3.2 EU .....	20
3.3 Freisetzungsaktivitäten europäischer Firmen in den USA .....	22
4. EU-Forschungsprojekte .....	23
<b>III. Eigenschaften und Nutzungsperspektiven</b> .....	24
1. Funktionelle Lebensmittel/Functional Food .....	24
1.1 Mögliche Beiträge gentechnisch veränderter Pflanzen .....	25
1.2 Entwicklungsstand von GVP zur Herstellung funktioneller Lebensmittel und Inhaltsstoffe .....	29

	Seite
1.3 Ausgewählte Gruppen von Inhaltsstoffen funktioneller Lebensmittel .....	39
1.4 Wirtschaftliche Aspekte .....	56
2. PMP – Plant Made Pharmaceuticals .....	61
2.1 Entwicklungsstand von in GVP produzierten Biopharmazeutika ...	61
2.2 „Konkurrenzsysteme“ .....	69
2.3 Komparative Vorzüge von PMP-GVP? .....	72
2.4 Essbare Impfstoffe aus transgenen Pflanzen? .....	78
2.5 Ökonomische Perspektiven von PMP-GVP .....	83
3. PMI – Plant Made Industrials .....	87
3.1 Modifikation des Fettsäurespektrums („Öl-Design“) .....	89
3.2 Modifikation von Kohlenhydraten („Stärke-Design“) .....	90
3.3 Enzyme .....	92
3.4 Produktion von „Biokunststoff“ .....	93
3.5 Holz- und Fasereigenschaften von Bäumen .....	95
3.6 Weitere neuartige Inhalts-/Speicherstoffe .....	97
3.7 Perspektiven von PMI-Konzepten .....	98
<b>IV. Risiken und Gegenmaßnahmen .....</b>	<b>99</b>
1. Mögliche ökologische Risiken .....	100
1.1 GVP für funktionelle Lebensmittel .....	100
1.2 Molecular Farming – PMP und PMI .....	101
1.3 Transgene Bäume (inkl. Phytoremediation) .....	102
2. Mögliche gesundheitliche Risiken .....	104
2.1 GVP für funktionelle Lebensmittel .....	105
2.2 Molecular Farming – PMP und PMI .....	105
3. Auswirkungen auf die Risikoabschätzung .....	106
4. Confinement, Containment und Koexistenz .....	108
4.1 Confinement (biologische Begrenzung) .....	108
4.2 Containment (physikalische Begrenzung) .....	114
4.3 Koexistenz – Separation von Produktionssystemen .....	118
4.4 Bedeutung von Confinement und Containment für die „Einschließung“ von PMI- und PMP-GVP .....	120
5. Weitere Risikodimensionen .....	121
<b>V. Regulierungsfragen des Molecular Farming .....</b>	<b>121</b>
1. Debatte und Regulierung in Nordamerika .....	122
1.1 Die Regulierung in den USA .....	122
1.2 Die Regulierung in Kanada .....	124
1.3 Vergleich der Regulierungsauflagen .....	124
2. Situation und Debatte auf EU-Ebene .....	125
2.1 Gentechnikbezogenes Regelungsumfeld .....	125
2.2 Zuständigkeiten und Aktivitäten auf EU-Ebene .....	130

---

	Seite
2.3 Weitere Akteure und Initiativen .....	131
2.4 Regelungsfeld Pharmazeutika .....	133
2.5 Regelungsfeld Chemikalien .....	135
<b>VI. Handlungsfelder und -optionen .....</b>	<b>135</b>
1. Konkretisierung von Visionen und Szenarien .....	136
2. Forschungspolitik .....	138
3. Regulierungsanpassung auf EU-Ebene .....	140
<b>Literatur .....</b>	<b>142</b>
1. In Auftrag gegebene Gutachten .....	142
2. Weitere Literatur .....	142
<b>Anhang .....</b>	<b>159</b>
1. Tabellenverzeichnis .....	159
2. Abbildungsverzeichnis .....	161
3. Abkürzungen .....	162
4. Tabellen .....	163

### **Vorwort des Ausschusses**

Das Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) hat im Auftrag des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung unter anderem auf Empfehlung des Ausschusses für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft seit langem die Entwicklung der Grünen Gentechnik sowie die politische und öffentliche Diskussion ihrer sozialen, ökonomischen und ökologischen Potenziale verfolgt und dabei mehrere Berichte vorgelegt, beispielsweise „Gentechnik, Züchtung und Biodiversität“ (Bundestagsdrucksache 13/11253 vom 8. Juli 1998) und „Risikoabschätzung und Nachzulassungs-Monitoring transgener Pflanzen“ (Bundestagsdrucksache 14/5492 vom 8. März 2001).

Gegenstand dieser Berichte waren transgene Pflanzen der so genannten 1. Generation, deren neue Gene zu einer verbesserten Resistenz oder Toleranz gegenüber Krankheiten und Schädlingen führen sollen.

Der jetzt vorgelegte Bericht des TAB behandelt Pflanzen der so genannten 2. und 3. Generation mit geänderten Nutzungseigenschaften. Im Zentrum des Interesses steht dabei die Entwicklung verbesserter Eigenschaften von Nahrungsmittel- und Futterpflanzen (u. a. Geschmack, Inhaltsstoffe) sowie von Nutzpflanzen für die industrielle Stoffproduktion, unter anderem auch für human- und tiermedizinische Zwecke. Mit dieser Entwicklung eröffnen sich neue Potenziale für die Verbraucher, es werden aber auch neue Sicherheitsfragen, z. B. im Hinblick auf gesundheitliche Aspekte oder die Koexistenz mit nicht gentechnisch veränderten Pflanzen, aufgeworfen.

Vor diesem Hintergrund hat der Bildungs- und Forschungsausschuss das TAB beauftragt, die ökonomischen, ökologischen und sicherheitsrelevanten Auswirkungen der neuen Generationen transgener Pflanzen mit geänderten Nutzungs- und Qualitätseigenschaften zu untersuchen.

Der Abschlussbericht zur Untersuchung wird dem Deutschen Bundestag in einer Phase vorgelegt, in der solche neuartigen Pflanzen noch kaum die Stadien von Forschung oder früher industrieller Entwicklung verlassen haben, in der das Thema auf deutscher und EU-Ebene noch wenig bearbeitet wurde und die kontroverse Diskussion der Perspektiven der Grünen Gentechnik in der Öffentlichkeit anhält. Seit Abschluss des Berichtes ist das öffentliche Interesse an der industriellen Nutzung nachwachsender Rohstoffe weiter gestiegen, Rahmenbedingungen haben sich verändert. Diskutiert werden zunehmend auch die Chancen und Risiken des Einsatzes neuer, nicht transgener Pflanzensorten aus Kombinations- oder Mutationszüchtung. Auch für den Vergleich ihrer Potenziale mit den Potenzialen gentechnisch veränderter Pflanzen bietet der Bericht eine fundierte Wissensgrundlage in der parlamentarischen Debatte über dieses wichtige forschungspolitische Themenfeld.

Berlin, den 13. März 2006

### **Der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung**

**Ulla Burchardt, MdB**  
Ausschussvorsitzende

**Axel E. Fischer, MdB**  
Berichtersteller

**Uwe Barth, MdB**  
Berichtersteller

**Hans-Josef Fell, MdB**  
Berichtersteller

**Sven Schulz, MdB**  
Berichtersteller

**Dr. Petra Sitte, MdB**  
Berichterstellerin

## Zusammenfassung

„Neuartigkeit“ und „gesellschaftlicher Nutzen“ sind zwei zentrale Kriterien für die mögliche Bedeutung technologischer Entwicklungen, und aus ihnen leitet sich auch vielfach das Interesse der Politik an fundierter und frühzeitiger Technikfolgen-Abschätzung ab. Der vorliegende Bericht zu den transgenen Pflanzen der 2. und 3. Generation mit Schwerpunkt „Molecular Farming“ ist einer ausgewogenen Betrachtung dieser beiden Perspektiven verpflichtet: Unter dem Blickwinkel der Neuartigkeit erfolgt eine gezielte Konzentration auf neue Bewertungsfragen, und mit der Orientierung auf den „gesellschaftlichen Nutzen“ wird der Fokus weder einseitig auf die Risikodimension noch auf partikuläre ökonomische Interessen ausgerichtet, sondern es wird der gesellschaftliche Gesamtzusammenhang betont.

## Hintergrund und Zielsetzung

Der Begriff „transgene Pflanzen der 2. und 3. Generation“ ist nicht eindeutig definiert, häufig – und auch im vorliegenden Bericht – werden mit der „2. Generation“ diejenigen gentechnisch veränderten Pflanzen (GVP) bezeichnet, die sich in der „Pipeline“, also in der industriellen Entwicklung bis kurz vor der Zulassung befinden, und mit „3. Generation“ diejenigen im Forschungs- bzw. ganz frühen Entwicklungsstadium.

Das vom Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung im Sommer 2003 in Auftrag gegebene Projekt des TAB zu Chancen und Risiken der zukünftigen transgenen Pflanzen sollte sich auf die Teilmenge der GVP mit geänderten Nutzungseigenschaften (den sog. „Output-Traits“) konzentrieren. Nicht erfasst wurden also GVP mit lediglich verbesserten agronomischen, d. h. den landwirtschaftlichen Anbau optimierenden Eigenschaften, wie Ertragserhöhung, verbesserte Resistenzen bzw. Toleranzen gegenüber Krankheiten und Schädlingen oder gegen Trockenheit, Salz- und Schwermetallbelastungen.

Das TA-Projekt zielte auf die Beantwortung der Fragen,

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

## Forschung und Entwicklung im Überblick – Zulassung und Freisetzung

Die derzeit absehbaren nutzungsveränderten GVP lassen sich in sechs Gruppen einteilen:

1. verbesserte Inhaltsstoffe in Nahrungsmittel liefernden Pflanzen („Functional Food“, z. B. gesündere Fettsäurezusammensetzung, verringertes Allergiepotezial);
2. verbesserte Inhaltsstoffe in Futtermittel liefernden Pflanzen (z. B. leichtere Verdaubarkeit, Erhöhung des Anteils essenzieller Aminosäuren);
3. optimierte bzw. veränderte Nutzpflanzen für die industrielle Stoffproduktion (Änderung der Öl-/Fettsäurezusammensetzung für industrielle Anwendungen, Verringerung des Ligninanteils in Holz für die Papierproduktion, Gewinnung von „Kunststoffen“/Polymeren aus Pflanzen, Produktion industrieller Enzyme; zusammengefasst als „PMI“ = Plant Made Industrials);
4. Nutzpflanzen zur Produktion pharmazeutischer Substanzen für die Human- und Tiermedizin (rekombinante Antikörper, Impfstoffe, Blutproteine; „PMP“ = Plant Made Pharmaceuticals);
5. Verbesserung der Eigenschaften von Pflanzen für die sog. Phytosanierung bzw. Phytoremediation (Behandlung belasteter Böden durch Pflanzen);
6. Modifizierungen der Eigenschaften von Zierblumen (Blütenfarbe, Haltbarkeit) und -pflanzen (z. B. Rasenqualität).

Im weltweiten Anbau spielen entsprechende transgene Pflanzen noch keine Rolle, bisher dominieren die gentechnisch veränderten Eigenschaften Herbizid- und Insektenresistenz.

In verschiedenen Ländern zugelassen sind bislang insgesamt elf nutzungsveränderte GVP, von denen allerdings neun für die Fragestellung des Berichts irrelevant sind (fünf länger haltbare Tomaten, eine länger haltbare sowie zwei blau blühende Nelken, ein nikotinreduzierter Tabak). Die beiden verbleibenden Sorten, ein Raps mit hohem Lauringehalt (Laurical), der bereits 1994 in den USA zugelassen wurde, sowie eine Sojabohne mit erhöhtem Ölsäuregehalt (seit 1997 in den USA zugelassen), repräsentieren doppelt nutzbare Ansätze für die Lebensmittel- und andere Industriebranchen. Beide sind bislang allerdings auf dem US-amerikanischen Markt erfolglos und werden daher praktisch nicht angebaut. In der EU (und damit auch in Deutschland) sind bisher nur die drei Nelken zugelassen (seit 1997/98). Im Zulassungsverfahren befindet sich (seit 1997) unter den derzeit 21 Anmeldungen eine PMI-GVP, und zwar eine Kartoffel mit veränderter Stärkezusammensetzung.

Bei den Freisetzungen – zugänglichster Indikator weiter fortgeschrittener Forschungs- und Entwicklungsarbeiten – repräsentieren die nutzungsveränderten GVP in den USA (1988 bis 2003) ca. 20 Prozent der rd. 10 000 Anträge insgesamt, was seit 1994 einer Zahl von 150 bis 230 jährlich entspricht. Eine Aufgliederung nach den o. g.

Gruppen zeigt ein starkes und zunehmendes Engagement bei den (in den USA besonders bedeutsamen) Futtermittelanwendungen, während bei den GVP für (funktionelle) Lebensmittel und bei den PMP-GVP gegen Ende des erfassten Zeitraums eine Verringerung der Freisetzungszahlen zu beobachten ist. Bei den Lebensmitteln könnte dies mit einer gewissen Zurückhaltung bei der verarbeitenden Industrie bzw. bei Handel und Großgastronomie zusammenhängen, bei den PMP-GVP war wohl die Verschärfung der Regulierungsaufgaben die Ursache. In der besonders heterogenen Gruppe der PMI-GVP war ein Anstieg der Freisetzungstätigkeiten in den vergangenen Jahren bei der Beeinflussung der Fasereigenschaften von Baumwolle, bei der Ligninreduktion in Gehölzen sowie bei der Enzymproduktion zu verzeichnen.

In der EU machte der Anteil der nutzungsveränderten GVP an allen Freisetzungen von 1988 bis 2003 etwa 15 Prozent aus (gut 270 von 1 850 Anträgen). Entsprechend dem Trend bei GVP allgemein erfolgte ein recht deutlicher Rückgang der Freisetzungsanträge seit 1996/97. Eine Differenzierung nach einzelnen Gruppen zeigt vor allem eine weitaus geringere Bedeutung des Futtermittelbereichs als in den USA. Da in der EU (anders als in den USA) die Freisetzungsanträge jedoch einen Zeitraum von bis zu zehn Jahren umfassen können und keine Statistik darüber geführt wird, ob die beantragten Freisetzungen durchgeführt worden sind, ist die zeitliche Entwicklung der Freisetzungstätigkeiten mit Vorsicht zu interpretieren. Hinzu kommt, dass wichtige europäische Firmen Freisetzungen zunehmend in den USA vornehmen, so dass deren Aktivitäten insgesamt wohl eher zugenommen haben.

In den Forschungsrahmenprogrammen 3 bis 5 (Antragsphasen 1990 bis 2002) der Europäischen Union befassten sich 40 Projekte explizit mit der Entwicklung von Output-Traits. Darunter dominierte die industrielle Rohstoffnutzung mit 20 Projekten. Im zurzeit laufenden 6. Rahmenprogramm konnten nur einzelne einschlägige Projekte, zu PMP sowie zu funktionellen Lebensmitteln, identifiziert werden. Hieraus können nur sehr bedingt Trends abgeleitet werden, da zum einen die Förderinstrumente (Integrierte Projekte und Exzellenznetzwerke), zum anderen die Förderphilosophie (stärkere Problem- und Marktorientierung) geändert wurde.

Der Bericht des TAB geht in Kapitel III „Eigenschaften und Nutzungsperspektiven“ näher auf die drei wichtigsten Hauptgruppen nutzungsveränderter GVP ein: zur Produktion funktioneller Lebensmittel bzw. von „Functional Food“ („FF-GVP“), zur Produktion pharmazeutisch nutzbarer Proteine („PMP-GVP“) sowie zur Produktion anderweitig industriell nutzbarer Stoffe („PMI-GVP“). Die zahlenmäßig vor allem in den USA prominent vertretenen gentechnisch optimierten Futtermittel werden nicht vertieft behandelt, weil sie in ihrer Verwendung eher mit den agronomisch angepassten GVP zu vergleichen sind – und daher nicht in gleicher Weise neue Nutzenperspektiven eröffnen wie die drei anderen Gruppen – und weil sie quantitativ in Europa nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen.

### **GVP zur Produktion funktioneller Lebensmittel bzw. Inhaltsstoffe**

Das Spektrum funktioneller Inhaltsstoffe, die mittels Gentechnik in Pflanzen produziert bzw. modifiziert werden (sollen), ist bislang recht überschaubar. Es handelt sich dabei um Fructane, mehrfach ungesättigte, langkettige Fettsäuren bzw. GVP mit einem maßgeschneiderten, ernährungsphysiologisch günstigen Fettsäuremuster, sekundäre Pflanzenstoffe, vor allem einige antioxidativ wirkende Carotinoide und Flavonoide, Vitamin E sowie GVP mit erhöhtem Eisengehalt bzw. verringertem Gehalt an Lebensmittelallergien auslösenden Stoffen. Überwiegend handelt es sich bei den bisher entwickelten GVP um Prototypen zum grundsätzlichen Nachweis der Machbarkeit, die für eine kommerzielle Anwendung jedoch noch weiter entwickelt und nicht nur im Freiland, sondern auch in Verzehrsstudien am Menschen getestet werden müssen.

Auch innerhalb des Gesamtkonzepts „funktionelle Lebensmittel“ wird GVP-Ansätzen in den nächsten Jahren nur eine geringe Bedeutung zukommen. Dies lässt sich unter anderem an einem geringen Anteil von GVP-bezogenen EU-Projekten zu funktionellen Lebensmitteln (zehn Projekte mit GVP-Anteilen von insgesamt 69 Projekten zu funktionellen Lebensmitteln im Zeitraum 1989 bis 2006), aber auch an einer Zurückhaltung der im Gebiet der funktionellen Lebensmittel tätigen Unternehmen ablesen.

Für die meisten funktionellen Inhaltsstoffe reichen die bislang verfolgten Gentechnikansätze – einzelne Gene, die direkt an den relevanten Stoffwechselwegen beteiligt sind, überzuexprimieren oder in ihrer Aktivität zu verringern – nicht aus, um auch wirtschaftlich attraktive Gehalte der funktionellen Inhaltsstoffe in den GVP zu erzielen. Die Hoffnung richtet sich auf konzeptionelle und methodische Weiterentwicklungen des „Metabolic Engineering“, durch das ganze Stoffwechselwege und Regulationsnetzwerke koordiniert beeinflusst werden sollen. Ob sich FF-GVP mittelfristig für die Bereitstellung von funktionellen Lebensmittelroh- und -inhaltsstoffen werden etablieren können, hängt aber wesentlich davon ab, inwieweit es gelingt, die – postulierte – kostengünstigere Produktion funktioneller Inhaltsstoffe in GVP tatsächlich zu realisieren. Dies ist nicht leicht, da für die meisten zurzeit in GVP erforschten Inhaltsstoffe bereits etablierte Produktionsplattformen (z. B. chemische Synthese, mikrobielle Produktion, Isolierung aus natürlichen Quellen) vorhanden sind, mit denen die FF-GVP konkurrieren müssen. Dabei stellt die ressourcenintensive und vergleichsweise lange Entwicklungszeit für neue GVP-Sorten und daraus hergestellte funktionelle Inhaltsstoffe bzw. funktionelle Lebensmittel einen komparativen Nachteil dar, da sie – unter anderem aufgrund der regulatorischen Anforderungen – die langfristige Bindung von Ressourcen in einem dynamischen Markt erfordert, der eigentlich eher ein rasches und flexibles (Re-)Agieren erfordert. Zudem müssen GVP-Ansätze in der Regel durch weitere lebensmitteltechnologische Optionen ergänzt werden, weil direkt zu verzehrende funktionelle GVP aus Gründen der

Haltbarkeit, jahreszeitlicher Verfügbarkeit, Convenience und Bioverfügbarkeit nur einen kleinen Ausschnitt des möglichen Gesamtangebots von und der Nachfrage nach funktionellen Lebensmitteln abdecken könnten.

Fragen der Vorteilhaftigkeit und Sicherheitsbewertung für das Gesamtkonzept der funktionellen Lebensmittel müssen noch geklärt werden und sind daher nicht sinnvoll auf den Gentechnikanteil des Konzepts zu begrenzen. Inwieweit sich die ablehnende Haltung der Verbraucher gegenüber gentechnisch veränderten Lebensmitteln auch auf funktionelle Lebensmittel aus GVP erstrecken würde, bei denen ein Verbrauchernutzen durch eine gentechnische Veränderung herbeigeführt würde, bleibt eine offene Frage. Es kann wohl aber davon ausgegangen werden, dass ein solcher gesundheitlicher Zusatznutzen allein nicht ausreichen wird, um Akzeptanz für GVP herzustellen. Auch für konventionell hergestellte funktionelle Lebensmittel ist der gesundheitliche Zusatznutzen eine notwendige, aber keine hinreichende Produkteigenschaft, um am Markt bestehen zu können.

### Plant Made Pharmaceuticals

GVP werden mittlerweile seit vielen Jahren als viel versprechende neue „Produktionsplattform“ für die Arzneimittelherstellung diskutiert. Hoffnungen richten sich insbesondere auf eine kostengünstige Produktion in großen Mengen.

Bei den mit Hilfe gentechnischer Methoden hergestellten Produkten handelt es sich zum ganz überwiegenden Teil um pharmazeutisch wirksame Proteine bzw. Peptide, die auch als „Biopharmazeutika“ bezeichnet werden. Von deutlich geringerer Bedeutung (und zudem in sehr frühen Entwicklungsstadien) sind gentechnische Ansätze zur Beeinflussung von pharmazeutisch wirksamen sog. Sekundärmetaboliten, die im vorliegenden Bericht nicht behandelt werden.

Zum Inverkehrbringen zugelassen ist weltweit bislang keine PMP-GVP. Die intensivsten Forschungs- und Freisetzungstätigkeiten sind in den USA und Kanada zu verzeichnen, in der EU sind v. a. zwei französische Firmen (Meristem Therapeutics und Biocem) aktiv. Unter den verwendeten Pflanzenarten dominieren Mais sowie Tabak, es folgen Raps und Soja.

Eine „echte“ Zulassung als Arzneimittel besitzt noch kein PMP. Bereits auf dem Markt zu finden sind einige Proteine, die auch pharmazeutisch verwendet werden könnten, bislang allerdings nur als Forschungs- bzw. Diagnostikreagenzien vertrieben werden dürfen. Sie stammen aus experimentellen Freisetzungen (in den USA).

Von den in der Entwicklung befindlichen PMP haben zwei bislang den so genannten Orphan-Drug-Status (zur Behandlung seltener Krankheiten) zuerkannt bekommen. In der EU wurde 2003 einer sog. gastrischen Lipase (aus Mais) der Orphan-Drug-Status (zur Verwendung bei Mukoviszidose-Patienten) erteilt. Das Protein stammt bislang aus experimentellen Freisetzungen in Frankreich und könnte das erste PMP sein, für das eine Arzneimittelzulassung in der EU beantragt werden wird. In den USA

wurde im selben Jahr einer sog. Galactosidase der Orphan-Drug-Status zuerkannt. 15 PMP konnten identifiziert werden, die bereits in verschiedenen Phasen klinischer Prüfungen getestet werden. Neben der gastrischen Lipase befinden sich ein Antikörper zur Kariesprophylaxe sowie patientenspezifische Antikörper zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen in fortgeschrittenen Erprobungsstadien. Einige PMP werden derzeit für veterinärmedizinische Anwendungen entwickelt, mit der Option, dies im Erfolgsfall später möglicherweise auch auf Indikationen beim Menschen auszuweiten. Neben diesen konkreten Beispielen gibt es eine kaum überschaubare Vielzahl von PMP in vorklinischen FuE-Stadien. Ein Schwerpunkt liegt bei der Entwicklung von Antikörpern, vermutlich weil hier mögliche spezifische Vorteile einer Produktion in GVP am ehesten realisierbar erscheinen.

Für eine Einschätzung der zukünftigen Potenziale von PMP-GVP ist ein Vergleich mit konkurrierenden Produktionsplattformen notwendig. Bislang werden Biopharmazeutika praktisch ausschließlich mikrobiell bzw. mit tierischen Zellkulturen hergestellt, etwas fortgeschrittener als PMP-Ansätze sind transgene Tiere (aber auch hier ist noch kein Medikament zugelassen). Die verschiedenen Produktionsplattformen werden im Bericht kurz vorgestellt und charakterisiert (Kap. III.2.2).

Eine Betrachtung möglicher spezifischer Vorzüge von PMP-GVP wurde zur Freiheit von humanpathogenen Agenzien, der korrekten Glykosylierung sowie zu Investitions- und Produktionskosten einschließlich der Skalierbarkeit vorgenommen (Kap. III.2.3). Es zeigt sich, dass diese ganz überwiegend produktabhängig sind. Beispielsweise wird deutlich, dass die zu Säugerzellen ähnlichere Glykosylierung (eine Modifikation des Proteins in der Zelle) von PMP gegenüber mikrobiellen Systemen für manche Arzneimittel einen Vorteil, für andere aber auch einen pharmakologischen Nachteil bedeuten kann. Ziemlich sicher ist, dass von pauschalen Kostenvorteilen einer Produktion mit GVP nicht ausgegangen werden kann – diese sind nur bei der unrealistischen Annahme eines lediglich leicht regulierten Freilandanbaus (plus idealen Ausbeuten) plausibel.

Eine vertiefte Untersuchung absehbarer Potenziale möglicher essbarer Impfstoffe (Kap. III.2.4) zeigt, dass orale Impfstoffe grundsätzlich nicht sehr bedeutsam für die Impfstoffentwicklung erscheinen, vor allem aber, dass die – immer noch recht häufig geäußerte – Vorstellung einer Aufnahme in Form unprozessierter Früchte völlig unrealistisch ist.

Die Gesamteinschätzung des derzeit absehbaren ökonomischen Potenzials (Kap. III.2.5) kommt zu dem Schluss, dass angesichts der großen und zunehmenden Bedeutung von Biopharmazeutika insgesamt vermutlich auch wachsende Chancen für eine Produktion in GVP bestehen, ohne dass diese die oft angenommenen pauschalen Kostenvorteile aufweisen dürften. Ihre Wettbewerbsfähigkeit wird entscheidend durch die Fortschritte der konkurrierenden Produktionssysteme sowie die Entwicklung einer spezifischen Anbauregulierung und entsprechender Risikomanagementmaßnahmen bestimmt (Kap. IV und V).

### Plant Made Industrials

Vergleichsweise weiter entfernt scheint eine Nutzung von PMI-GVP. Dies ist ein wenig überraschend, nachdem an entsprechenden GVP-Konzepten seit vielen Jahren intensiv gearbeitet wird und auch schon vor Jahren die beiden ersten entsprechenden GVP (der o. g. Laurinraps und die Sojabohne mit erhöhtem Ölsäuregehalt) zugelassen und kommerzialisiert worden sind. Derzeit absehbar ist hier in der EU lediglich die seit Jahren im Zulassungsverfahren befindliche Stärkekartoffel.

Bei allen anderen Ansätzen (ob beim „Öl-Design“ oder „Stärke-Design“, bei der Produktion von industriellen Enzymen, von Biopolymeren oder anderen speziellen Inhaltsstoffen) ist kaum zu beurteilen, wie weit diese Arbeiten eigentlich konkret gediehen sind. Teils handelt es sich um firmeninterne Entwicklungen, teils scheint die Entwicklung – wie z. B. beim „Biokunststoff“ aus GVP – deutlich länger zu dauern als erhofft. Die Gründe hierfür sind je nach Entwicklungsziel und Pflanzenart fallspezifisch unterschiedlich, die vorgestellten Beispiele geben jedoch Hinweise auf mögliche übergreifende Einschätzungen (die z. B. auch für die Entwicklung bei FF-GVP zutreffen):

- In einigen Fällen sind die Erwartungen vor allem bezüglich erreichbarer Produktausbeuten auch nach vielen Jahren der Entwicklung nicht erfüllt worden. Im Zuge der Inhaltsstoffmaximierung traten (bzw. treten) anscheinend doch in vielen Fällen unerwünschte Nebeneffekte auf, die dann auch zu einer Ertragsdepression führen. Dies macht nicht das Konzept als solches (ökonomisch) unbrauchbar, beeinflusst aber das Spektrum an Stoffen, die wirtschaftlich konkurrenzfähig produziert werden können.
- In einigen Fällen gelang der Übergang von den viel versprechenden Modellpflanzen auf konkreter nutzbare nicht wie erhofft, weil die Gene dort nicht entsprechend „funktionierten“.
- Bei anderen Produkten entwickelten sich die alternativen Produktionssysteme (zellbasierte Systeme, transgene Tiere) schneller bzw. effizienter.

Eine Einschätzung der Perspektiven von PMI-Konzepten ist daher (noch) schwieriger als bei PMP. Eine Produktion von „Bulk“ (=Mengen)-Produkten erscheint auf absehbare Zeit unwahrscheinlich, die Produktion nachwachsender Rohstoffe wird wohl eher in nicht gentechnischen Kulturpflanzen züchterisch optimiert werden. Die Industrie sieht realistische Chancen bei hochpreisigen Spezialanwendungen, wenn diese nur in GVP, nicht aber in konventionellen Sorten bzw. üblicherweise genutzten Kulturarten produziert werden können. Eine angedachte Doppelnutzung (z. B. „Biokunststoff“ und Futtermittel) setzt eine entsprechende Zulassung voraus, die nur für ausgewählte Ansätze denkbar ist. Transgene Forstbäume für eine Plantagenwirtschaft könnten weltweit durchaus an Bedeutung gewinnen, ein Anbau in der EU dürfte auf lange Zeit wenig wahrscheinlich bleiben.

### Mögliche ökologische und gesundheitliche Risiken

Aufgrund des frühen Stadiums der nutzungsveränderten GVP existiert zu den meisten Teilaspekten keine entwickelte Risikodiskussion, die abgebildet werden könnte. Dies gilt besonders für die möglichen ökologischen Risiken von FF-GVP oder die möglichen gesundheitlichen Risiken von PMI-GVP. Gleichzeitig verändern nutzungsveränderte GVP die Situation der Risikoregulierung, also von Risikoabschätzung, Risikobewertung und Risikomanagement, fundamental, weil mindestens PMP-, aber auch manche PMI- und vielleicht einige FF-GVP aufgrund ihrer medizinisch-physiologisch wirksamen Inhaltsstoffe ein inhärentes Risiko aufweisen.

Das bislang verfolgte Risikokonzept bzw. Ziel der Risikoregulierung, nur risikolose GVP zuzulassen, muss zumindest angepasst werden, indem z. B. für potenziell umwelt- und gesundheitsgefährdende PMP-GVP umfassende, strenge Sicherheitsauflagen für Anbau und Verarbeitung entwickelt werden müssten (wie in den USA und Kanada). Hierbei wird es nötig sein, gruppenspezifische Maßnahmen vorzugeben (wie bislang ansatzweise in Form kulturartenspezifischer Koexistenzregeln). Dies bedeutet eine Abkehr vom reinen Case-by-Case-Prinzip bzw. seine Ergänzung. Gleichzeitig erhält – verglichen mit der 1. Generation der GVP – die Nutzendiskussion einen neuen Stellenwert auch für die Risikobewertung und -regulierung. Während bisher Zweifel am Nutzen der gentechnisch eingebrachten Merkmale z. B. von Regulierungsseite weitgehend ignoriert werden konnten (weil als Zulassungsvoraussetzung keine konkreten Gefahren für Umwelt und Gesundheit festgestellt wurden) und eine Beurteilung den Marktkräften überlassen werden konnte, dürfte in Zukunft zumindest in Einzelfällen auch bei der Zulassungsentscheidung der angestrebte Nutzen (z. B. einer Arzneimittelproduktion) stärker in die Risikobewertung mit einfließen.

Zu den Einzelaspekten möglicher ökologischer und gesundheitlicher Risiken der verschiedenen Gruppen (oder gar einzelner transgener Eigenschaften) gibt es nur wenige belastbare Informationen. Schwerpunktmäßig dreht sich bei den FF-GVP die Risikodiskussion um die prinzipielle Frage der Sicherheitsbewertung neuartiger, v. a. funktioneller Lebensmittel, bei den PMP-GVP v. a. um mögliche Einträge in Umwelt und Lebensmittel bzw. deren Vermeidung (PMI stehen in dieser Hinsicht je nach Einzelfall eher in der Nähe von FF- oder von PMP-GVP). Vor allem mit Blick auf PMP zielt die Risikodebatte zum Molecular Farming insgesamt bislang fast ausschließlich auf die Frage verlässlicher Separierung bzw. Einschließung der GVP (Kap. IV.4).

### Biologische und physikalische Einschließungsmaßnahmen

Bei der Betrachtung möglicher Risikomanagementmaßnahmen von nutzungsveränderten GVP müssen zwei Fallgruppen unterschieden werden, die sehr unterschiedliche Ansprüche an eine Regulierung stellen: diejenigen GVP, die als genauso sicher eingeschätzt werden wie die



bisher zugelassenen GVP der 1. Generation, sowie alle anderen.

Zur ersten Gruppe könnten einige der denkbaren PMI-Anwendungen gehören, z. B. wenn es sich um modifizierte Lebensmittelpflanzen handelt, die auch konventionell bislang für industrielle Zwecke genutzt wurden. Zumindest dann, wenn die entsprechenden GVP auch eine explizite Zulassung als Lebens- oder Futtermittel hätten, wäre ein großflächiger Anbau, unter Beachtung der jeweiligen artentypischen Koexistenzauflagen, vorstellbar und würde sich in seiner Qualität nicht wesentlich vom Lebensmittelsektor unterscheiden. Zur zweiten Gruppe werden vermutlich die meisten PMP- sowie auch eine Reihe von denkbaren PMI-Pflanzen gehören, für die eine spezielle Einschließung gefordert werden wird. Bei einem Freilandanbau, möglicherweise auch im Gewächshausanbau, müssten dann besonders strenge Containment- (= physikalische) und Confinementmaßnahmen (= biologische Begrenzungsmaßnahmen) angewendet werden, wie es die derzeit gültigen Vorschriften in Kanada und den USA vorsehen.

Wie zuverlässig kann mit den verschiedenen Verfahren eine ungewollte Ausbreitung von GVP verhindert werden? Die Begrenzung der Ausbreitung von transgenen Pflanzen oder deren gentechnisch erzeugten Eigenschaften ist mit Containment- und Confinementmaßnahmen bis zu einem gewissen, relativ hohen Maß möglich. Die (nahezu) 100-prozentige Verhinderung eines Entweichens eines Transgens jedoch kann höchstens in geschlossenen Systemen erreicht werden. Ein allgemeines Problem der Ausbreitungsbegrenzung durch Confinementmaßnahmen für Transgene in GVO ist die Undichtigkeit der Systeme. Nur wenige Confinementmethoden haben überdies einen Entwicklungsstand erreicht, bei dem sich Untersuchungen zur Dichtheit durchführen lassen. Containment wie Confinement bei transgenen Nutzpflanzen können nach dem heutigen Stand von Wissenschaft und Technik kein System anbieten, das im Freiland angebaute Kulturen von GVO- und Nicht-GVO-Sorten vollkommen beeinflussungsfrei nebeneinander existieren lässt. Welches Maß der Beeinflussung unter welchen Bedingungen toleriert wird, bleibt eine gesellschaftliche Entscheidung.

### **Regulierungsfragen des Molecular Farming**

Die Betrachtung der Gentechnikregulierungssituation zeigt, dass die bisherigen Vorschriften und Verfahren für Molecular Farming nicht völlig passend bzw. ausreichend erscheinen. Für das Molecular Farming von „hochpreisigen“ Produkten/ Inhaltsstoffen auf vergleichsweise kleinen Arealen reicht eine Freisetzungszulassung nach Part B der RL 2001/18/EG in vielen Fällen wohl nicht aus (weil die entsprechenden Produkte nicht in Verkehr gebracht werden dürfen), eine Inverkehrbringungszulassung nach Part C wäre aber eigentlich gar nicht nötig, weil ein freier Handel und unbegrenzter Anbau gar nicht Ziel der GVP-Entwicklung ist. Zumindest mittelfristig wird daher ein Anpassungsbedarf vor allem bei der Gentechnikregulierung entstehen. Im Bereich der Arzneimittel- und Che-

mikalienregulierung ist derzeit hingegen kaum Regulierungsbedarf erkennbar.

Die bisherigen Aktivitäten und Debatten in der EU (Kap. V.2) verdeutlichen, dass das Thema „Molecular Farming“, v. a. im Vergleich zu den USA und Kanada, noch sehr wenig bearbeitet ist. Hieraus leitet sich sowohl für EU- als auch für die nationale Ebene gerade für die Forschungspolitik ein Bedarf nach intensiverer Beschäftigung mit den Chancen- und Risikopotenzialen nutzungsveränderter GVP ab.

### **Handlungsfeld: Konkretisierung von Visionen und Szenarien**

Molecular Farming taucht zwar in der Gentechnikdebatte seit vielen Jahren als Zukunftsoption auf, jedoch meist sehr unkonkret, entweder als kaum belegte Annahmen über mögliche Nutzen (und/oder Risiken) oder in Gestalt von Zukunftsvisionen. Die entsprechenden Dokumente konzentrieren sich üblicherweise auf Szenarien zur Verwendung möglicher Produkte aus nutzungsveränderten GVP – beschreiben aber kaum ernsthafte Produktions- und Anbauszenarien, ganz zu schweigen von Regulierungsaspekten und realistischen Koexistenzszenarien. Eine solche Konkretisierung und gleichzeitig eine stärkere gesellschaftliche Öffnung erscheinen für die kommenden Debatten über mögliche Zukünfte der Nutzung transgener Pflanzen von großer Bedeutung. Ebenso wie eine gehaltvollere Verknüpfung mit inhaltlich verbundenen Politikfeldern, -strategien und -zielen (u. a. umfassendere Nutzung von nachwachsenden Rohstoffen, Entwicklung des ländlichen Raums, Nachhaltigkeit der Landwirtschaft, gesündere Ernährung) sollten diese Aufgaben bereits mit Blick auf das kommende 7. Forschungsrahmenprogramm angegangen werden.

### **Handlungsfeld: Forschungspolitik**

Für die nationale Forschungspolitik erscheint die Entwicklung ressortübergreifender Fördermaßnahmen zur Erforschung der Potenziale nutzungsveränderter GVP als nahe liegende Möglichkeit. Vor allem mit Blick auf eine mögliche großflächige Nutzung von PMI-GVP als nachwachsende Rohstoffe wäre eine koordinierte Förderung großer Projekte durch BMBF, BMELV und BMU sinnvoll, in späteren Stadien auch unter Beteiligung des BMWi, im Falle von PMP auch des BMG. Dabei wäre es nicht nur nötig, die fachlichen Perspektiven der Ressorts zusammenzuführen, sondern für ein zukunftsfähiges, gesellschaftlich tragfähiges Herangehen wird es auch erforderlich sein, verschiedene Interessengruppen in die Entwicklung solcher Förderprogramme und Projekte einzubinden.

Einschätzungen zu besonders förderungswürdigen FuE-Ansätzen oder zu besonders dringend zu untersuchenden Sicherheitsfragen können zurzeit nicht seriös erfolgen. Es wird aber ein konkreter Vorschlag für einen „Fortschrittsbericht der Bundesregierung zum Stand öffentlich finanzierter Aktivitäten im Zusammenhang von Erforschung, Zulassung, Anbau und Vermarktung von GVP“ gemacht.

Dieser könnte möglicherweise eine Basis bzw. zumindest einen Bezugspunkt für eine konstruktive und nachhaltige Weiterentwicklung der Forschungspolitik zur Grünen Gentechnik und zu alternativen Strategien bilden.

### Handlungsfeld: Regulierungsanpassung auf EU-Ebene

Im Blick auf eine mögliche Anpassung der gentechnikspezifischen Regulierung ist festzustellen, dass nationale Vorschriften vorerst wohl nicht betroffen sein werden, sondern erst nach einer Änderung des EU-Rechts entsprechend überarbeitet werden müssten. Von deutscher Seite könnten in den entsprechenden EU-Gremien Initiativen zur Anregung einer entsprechenden, vorausschauenden Überprüfung der Regulierungssituation ergriffen werden.

## I. Einleitung

Der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung hat im Juni 2003 beschlossen, das TAB mit einem TA-Projekt zum Thema „Grüne Gentechnik – transgene Pflanzen der 2. und 3. Generation“ zu beauftragen. Das TA-Projekt zu Chancen und Risiken zukünftiger gentechnisch veränderter Pflanzen wurde im November 2003 begonnen und wird mit dem vorliegenden Bericht abgeschlossen.

### 1. Problemstellung und Zielsetzung

Der Begriff „transgene Pflanzen der 2. und 3. Generation“ ist nicht eindeutig definiert, häufig – und auch im vorliegenden Bericht – werden mit der „2. Generation“ diejenigen gentechnisch veränderten Pflanzen (GVP) bezeichnet, die sich in der „Pipeline“, also konkret in der industriellen Entwicklung bis kurz vor der Zulassung befinden, und mit „3. Generation“ diejenigen im Forschungs- bzw. ganz frühen Entwicklungsstadium.

Das Projekt des TAB sollte sich auf die Teilmenge der GVP mit geänderten Nutzungseigenschaften (den sog. „Output-Traits“) konzentrieren. Nicht erfasst wurden also GVP mit lediglich verbesserten agronomischen, d. h. den landwirtschaftlichen Anbau optimierenden Eigenschaften, wie Ertragserhöhung, verbesserte Resistenzen bzw. Toleranzen gegenüber Krankheiten und Schädlingen oder gegen Trockenheit, Salz- und Schwermetallbelastungen. Die bereits angebauten GVP der 1. Generation beschränken sich auf herbizid-, insekten- und virusresistente Sorten.

Unter Konzentration auf die nutzungsveränderten GVP zielte das Projekt auf die Beantwortung der Fragen,

- wie die angestrebten Zusatznutzen dieser GVP definiert werden,
- wie sie realisiert werden sollen,
- welche ökonomischen Potenziale dahinter vermutet werden können,
- welche neu(artigen) Risiken angenommen werden müssen,

- welche neuen Fragen der Sicherheitsbewertung daraus resultieren,
- ob die bisherigen Sicherheitsmaßnahmen geeignet erscheinen oder ob sie abgewandelt, erweitert oder ergänzt werden müssten,
- welche regulatorischen Herausforderungen daraus entstehen und auch
- welche Einflüsse auf die Verbraucherakzeptanz zu erwarten sind.

Fragen der Potenziale der Grünen Gentechnik für die sog. Dritte Welt sollten grundsätzlich nicht untersucht werden. Lediglich bei der möglichen Produktion oraler Impfstoffe sowie im Zusammenhang der gentechnischen Vitaminanreicherung von Lebensmitteln wurden Forschungsansätze dargestellt und hinterfragt, die in der (europäischen) Debatte über den möglichen Nutzen zukünftiger transgener Pflanzen immer wieder in spezieller Hinsicht auf einen Einsatz in Entwicklungsländern diskutiert werden. Prinzipiell aber wurde klar getrennt zwischen Fragen des (Zusatz-)Nutzens von GVP für die deutschen bzw. europäischen Verbraucher und Fragen eines möglichen Beitrags zur Verbesserung der Nahrungsmittel- und Nährstoffversorgung in Hunger- bzw. Mangelgebieten.

Das TAB hatte aufgrund der Ergebnisse des Berichts zu „Risikoabschätzung und Nachzulassungs-Monitoring transgener Pflanzen“ (TAB 2000a) gefolgert, dass auch durch die damals anstehende und derzeit betriebene nationale Umsetzung der novellierten Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG ein Durchbrechen der bestehenden wissenschaftlich-argumentativen und politisch-regulativen Blockade hinsichtlich des Anbaus verfügbarer gentechnisch veränderter Pflanzensorten (GVP) nicht zu erwarten sei. Ein Meinungsumschwung der europäischen Bevölkerung pro Grüne Gentechnik (bzw. pro GVP) erschien damals wie heute schwer vorstellbar, solange nicht Pflanzen mit erkennbaren und überzeugenden Zusatznutzen gegenüber konventionellen Sorten angeboten werden können. Einen solchen Zusatznutzen sollen nach Vorstellungen der Entwickler nun in absehbarer Zukunft „transgene Pflanzen der 2. und 3. Generation“ bieten.

Entsprechend der Projektkonzeption des TAB sollte sich das Projekt an den für den Deutschen Bundestag und insbesondere für den Forschungsausschuss besonders relevanten Kriterien „Neuartigkeit“ und „gesellschaftlicher Nutzen“ orientieren. Unter dem Blickwinkel der Neuartigkeit sollte eine gezielte Konzentration auf neue Bewertungsfragen erfolgen (und z. B. eine ausführliche Rekapitulation bereits detailliert aufbereiteter Ergebnisse, Argumente und Einstellungen zu Chancen und Risiken vermieden werden), mit der Orientierung auf die Frage des „gesellschaftlichen Nutzens“ sollte der Fokus weder einseitig auf die Risikodimension noch auf partikuläre ökonomische Interessen ausgerichtet, sondern der gesellschaftliche Gesamtzusammenhang im Blick behalten werden.

Der vorliegende Bericht wird im Sommer 2005 zu einem Zeitpunkt vorgelegt, zu dem ein großes nationales und

EU-weites forschungspolitisches Interesse an aktuellen und umfassenden Informationen insbesondere zum Thema Molecular Farming besteht. Das Thema ist sowohl in Deutschland als auch auf Ebene der EU – v. a. im Vergleich zu den USA und Kanada – noch sehr wenig bearbeitet.

## 2. Vorgehensweise

Das bislang durch TA-Studien kaum behandelte Themenfeld (vgl. Albrecht 2002), wurde in zwei Phasen durch die Vergabe von Gutachten erschlossen, bei deren Vorbereitung Dr. Bärbel Hüsing vom Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung mitwirkte.

In der ersten Phase wurde über drei Teilgutachten der Stand von Forschung und Entwicklung erhoben und ein Überblick zu den ökonomischen Potenzialen sowie zum Stand der internationalen Diskussion über Konzepte der Sicherheitsprüfung und -bewertung erarbeitet:

- Gentechnisch veränderte Pflanzen als Produktionssysteme für pharmazeutische Wirkstoffe und als Produktionssysteme für funktionelle Inhaltsstoffe für Functional Food. Dr. B. Hüsing; Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung (ISI), Karlsruhe
- Gentechnisch veränderte Pflanzen mit neuen oder verbesserten Qualitäts- und Nutzungseigenschaften: Futtermittel- und Rohstoff-liefernde Nutzpflanzen, Pflanzen zur Bodensanierung und Zierpflanzen. Dr. Th. Pickardt, Dr. A. de Kathen; BioTechConsult GbR, Berlin
- Next Generation of Risks? Stand der internationalen Diskussion zu Konzepten der Sicherheitsprüfung und -bewertung bei gentechnisch veränderten Pflanzen der 2. und 3. Generation. Dr. A. Spök, S. Karner, M. Hall; Interuniversitäres Forschungszentrum für Technik, Arbeit und Kultur (IFF/IFZ), Graz

Auf der Basis einer Auswertung der damit vorliegenden Ergebnisse und eigener Recherchen wurde für eine vertiefte Analyse das Thema „Molecular Farming“ von Nutzpflanzen für die industrielle Stoffproduktion sowie insbesondere für die Produktion pharmazeutischer Substanzen (teils als „Pharming“ bezeichnet) ausgewählt. Hierzu wurden fünf weitere Vertiefungsgutachten vergeben:

- Pharming in gentechnisch veränderten Pflanzen – Prozesstechnische und produktbezogene Vor- und Nachteile von Plant made Pharmaceuticals. Dr. A. de Kathen, Dr. Th. Pickardt; BioTechConsult GbR, Berlin
- Züchtung von transgenen Kulturpflanzen mit veränderten/optimierten Nutzungseigenschaften für die industrielle Stoffproduktion – prozesstechnische Vor- und Nachteile, Koexistenz, Containment, Confinement. Dr. H. Klein; Büro für Wirtschafts- und Politikberatung/Kommunikation, Pflanzenzüchtung und Biotechnologie/Gentechnik, Bonn

- Eignung von transgenen Pflanzen zur Produktion von oralen Vakzinen. K. Moch, Dr. J. Teufel; Öko-Institut e. V., Freiburg
- Containment, Confinement und Koexistenz beim Molecular Farming – Möglichkeiten und Probleme. Dr. M. Pohl, Dr. N. Arndt; TÜV NORD EnSys Hannover GmbH & Co. KG, Hannover
- Molecular Farming – Neue Herausforderungen für Gesetzgebung und Risikomanagement in der EU. Dr. A. Spök, Dr. M. Klade; Interuniversitäres Forschungszentrum für Technik, Arbeit und Kultur (IFF/IFZ), Graz

Die Auswertung dieser Gutachten bildet die Basis für den vorliegenden Bericht. An einigen Stellen wird im Folgenden darauf verwiesen, dass eine erschöpfende Wiedergabe der in den Gutachten mit großem Aufwand recherchierten Informationen aus Gründen des Umfangs und der Lesbarkeit nicht möglich war. Für weitergehenden Informationsbedarf sei darauf verwiesen, dass die Gutachterinnen und Gutachter beabsichtigen, nach Abschluss des TAB-Projektes ihre Gutachten zu veröffentlichen.

Mit allen Gutachterinnen und Gutachtern gelang eine sehr enge und besonders gute Zusammenarbeit, sowohl während der Gutachtenerstellung als auch im Rahmen der Verfertigung des TAB-Berichts, für die an dieser Stelle ausdrücklich gedankt sei. Die enge Kooperation mit Dr. Bärbel Hüsing von TAB-ISI drückt sich u. a. darin aus, dass das Kapitel zu den funktionellen Lebensmitteln/Functional Food (Kap. III.1) in ihrer Verantwortung verfasst wurde. Herzlich gedankt sei auch Kollegen in und außerhalb des TAB, die Entwurfsversionen durchgesehen und kommentiert haben, sowie Frau Ulrike Goelsdorf, die für die Gestaltung des Layouts verantwortlich ist.

## 3. Aufbau des Berichts

Der Bericht beginnt mit einem Gesamtüberblick zum Stand von Forschung und Entwicklung bei nutzungsveränderten GVP (Kap. II) auf der Basis von Zulassungs- und Freisetzungsdaten für die USA (als Schrittmacherland bei GVP allgemein) sowie für die EU. Auch zugängliche Firmeninformationen sowie von der EU geförderte Forschungsprojekte wurden erfasst. Eine detaillierte Darstellung erfolgt dann (in Kap. III unter der Überschrift „Eigenschaften und Nutzungsperspektiven“) zu drei Hauptgruppen nutzungsveränderter GVP: zur Produktion funktioneller Lebensmittel („Functional Food“) bzw. entsprechender Inhaltsstoffe, zur Produktion pharmazeutisch nutzbarer Proteine (PMP = Plant Made Pharmaceuticals) sowie zur Produktion anderweitig industriell nutzbarer Stoffe (PMI = Plant Made Industrials). Die zahlenmäßig vor allem in den USA prominent vertretenen gentechnisch optimierten Futtermittel werden nicht separat vertieft behandelt, weil sie in ihrer Verwendung eher mit den agronomisch angepassten GVP zu vergleichen sind und daher nicht in gleicher Weise neue Nutzenperspektiven eröffnen wie die drei anderen Gruppen und weil sie quantitativ in Europa nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen.

Kapitel IV behandelt das Thema „Risiken und Gegenmaßnahmen“. Aufgrund des frühen Stadiums der meisten Entwicklungen existiert allerdings kaum belastbares Risikowissen und auch nur eine sehr begrenzte wissenschaftliche Risikodiskussion, die ausgewertet werden konnte. Trotzdem wird ein weitest gehend systematischer Überblick zu möglichen ökologischen und gesundheitlichen Risiken, zu daraus resultierenden Auswirkungen auf die Risikoabschätzung sowie vertieft zu Maßnahmen des Risikomanagements (Confinement, Containment und Koexistenz) gegeben.

Fragen der Regulierung und ihrer möglicherweise nötigen Anpassung werden in Kapitel V behandelt. Im Mittelpunkt stehen dabei die gentechnikrechtlichen Vorgaben der EU und ihre Passfähigkeit zu möglichen PMP- und PMI-Pflanzen, also für das „Molecular Farming“. Arzneimittel- und chemikalienrechtliche Aspekte werden ebenfalls diskutiert, sind aber nicht von gleicher Bedeutung.

Abgeschlossen wird der Bericht (in Kap. VI) mit einer Herausarbeitung dreier möglicher Handlungsfelder und -optionen: der umfassenden und vorausschauenden Konkretisierung von Visionen und Szenarien einer zukünftigen Nutzung transgener Pflanzen (auf EU- und nationaler Ebene), der Weiterentwicklung der deutschen Forschungspolitik (mit Überlegungen zu einem Fortschrittsbericht zum Stand öffentlich finanzierter Aktivitäten im Zusammenhang von Erforschung, Zulassung, Anbau und Vermarktung von GVP) sowie der zukünftig möglicherweise nötigen Regulierungsanpassung auf EU-Ebene.

## II. Die FuE-„Pipeline“ – ein Überblick

Die zukünftig erwartbaren oder zumindest möglichen transgenen Pflanzen mit veränderten Nutzungseigenschaften<sup>1</sup> lassen sich in folgende sechs Gruppen einteilen (Pickardt/de Kathen 2004, S. 2):

1. verbesserte Inhaltsstoffe in Nahrungsmittel liefernden Pflanzen (z. B. gesündere Fettsäurezusammensetzung, verringertes Allergiepotezial; Functional Food);
2. verbesserte Inhaltsstoffe in Futtermittel liefernden Pflanzen (z. B. leichtere Verdaubarkeit, Erhöhung des Anteils essenzieller Aminosäuren);
3. optimierte bzw. veränderte Nutzpflanzen für die industrielle Stoffproduktion (Änderung der Öl-/Fettsäurezusammensetzung für industrielle Anwendungen, Verringerung des Ligninanteils in Holz für die Papierproduktion, Gewinnung von „Kunststoffen“/Polymeren aus Pflanzen, Produktion industrieller Enzyme;

<sup>1</sup> Im Folgenden werden die geänderten Nutzungseigenschaften von GVP teils auch als „Output-Traits“ (im Gegensatz zu den für den landwirtschaftlichen Anbau relevanten agronomischen „Input-Traits“) bezeichnet. Um den Text lesbarer bzw. übersichtlicher zu gestalten, werden die drei Abkürzungen FF-GVP (für gentechnisch veränderte Pflanzen zur Produktion funktioneller Lebensmittel bzw. Inhaltsstoffe), PMI-GVP (gentechnisch veränderte Pflanzen für die industrielle Stoffproduktion) sowie PMP-GVP (gentechnisch veränderte Pflanzen zur Produktion pharmazeutischer Substanzen, teils auch als Pharming bezeichnet) verwendet.

zusammengefasst als „PMI“ = Plant Made Industrials);

4. Nutzpflanzen zur Produktion pharmazeutischer Substanzen für die Human- und Tiermedizin (rekombinante Antikörper, Impfstoffe, Blutproteine; „PMP“ = Plant Made Pharmaceuticals);
5. Verbesserung der Eigenschaften von Pflanzen für die sog. Phytosanierung bzw. Phytoremediation (Behandlung belasteter Böden durch Pflanzen);
6. Modifizierungen der Eigenschaften von Zierblumen (Blütenfarbe, Haltbarkeit) und -pflanzen (z. B. Rasenqualität).

Dass Output-Traits beim Anbau von GVP auch im Jahr 2004 weltweit keine Rolle gespielt haben, bestätigt der letzte ISAAA-Report (James 2004): Unter den GVP, die auf 81 Mio. ha angebaut wurden, dominierte wie in den Jahren zuvor die Herbizidtoleranz mit 72 Prozent vor insektenresistenten Bt-Varietäten mit 19 Prozent und einer Kombination der beiden Merkmale bei 9 Prozent – die restlichen Flächen umfassen weniger als 1 Prozent.

Allein diese Zahlen verdeutlichen, dass die Betrachtung der Potenziale, der möglichen Chancen und Risiken nutzungsveränderter GVP praktisch in keinem Fall auf umfangreichere Empirie zurückgreifen kann, sondern sich entweder auf Freisetzungsdaten stützen oder sogar lediglich Laborergebnisse und theoretische Überlegungen als Basis verwenden muss. Als Quellen für die im Rahmen des Projektes vergebenen Gutachten dienten dabei zum einen die Auswertung von Datenbanken (s. u. sowie Kap. III.1 u. III.2), zum anderen wissenschaftliche Überblicksartikel und andere Sekundärliteratur, bei den Vertiefungsthemen wie den Produktionsalternativen („Plattformen“) für pharmazeutische Proteine (de Kathen/Pickardt 2004) und orale Impfstoffe (Moch/Teufel 2004) auch die Primärliteratur.

Die im Rahmen des TAB-Projektes vergebenen Gutachten konnten dabei vor allem an zwei Studien anschließen, zum einen an die von Lhereux et al. (2003), zum anderen an die von Vogel und Potthof (2003). Beide behandeln die „gesamte Pipeline“ und kommen zu dem Ergebnis, dass die allermeisten absehbaren neuen GVP eher noch zur 1. Generation gehören oder zumindest keine neuartigen Output-Traits bieten werden. Die Ergebnisse des vorliegenden Berichts widersprechen dieser Gesamtschätzung in keiner Weise, bieten aber zu den verschiedenen möglichen nutzungsveränderten GVP ein differenzierteres Bild. Insbesondere die Annahme eines deutlich nachlassenden Interesses der Industrie, wie sie von Vogel und Potthof (2003) abgeleitet wurde, kann in dieser Pauschalität nicht bestätigt werden (s. u.).

### 1. Entwicklungsphasen und nutzbare Informationen

Die Entwicklung einer gentechnisch veränderten Pflanze mit neuen Eigenschaften lässt sich grob in fünf Phasen gliedern (Pickardt/de Kathen 2004, S. 10):

1. Erforschung der genetischen Basis einer Eigenschaft, ihrer Grundlagen auf molekulargenetischer und -biologischer Ebene, Identifizierung, Isolierung und Analyse der beteiligten Gene;
2. Übertragung der Gensequenzen in eine leicht transformierbare Modellpflanze, etwa die Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* oder den Tabak, für Expressionsstudien und zur Überprüfung des grundlegenden Konzepts;
3. Übertragung der Sequenzen in den eigentlichen Zielorganismus (i. d. R. eine Nutzpflanze, z. B. Sojabohne, Mais), erneute Überprüfung des Konzepts, Selektion geeigneter Linien mit starker bzw. ausreichender stabiler Expression des Fremdgens, Tests im Gewächshaus, eventuell auch erste Freilandversuche;
4. Überprüfung der Genexpression im Freiland, Überprüfung der Stabilität des Merkmals, Ermittlung des Einflusses von Umweltfaktoren usw.;
5. Einkreuzung der Eigenschaft in Elitelinien, Erzeugung von Saatgut für die Sortenanmeldung, Vorbereitung auf Inverkehrbringen und Handel.

Der zeitliche Verlauf eines solchen Prozesses wird von vielen Faktoren beeinflusst, hängt – wie in der konventionellen Züchtung – stark von den biologischen Eigenschaften der Kulturpflanzenart ab und lässt sich daher nur schwer voraussagen. Für jede Phase sind Zeiträume von ungefähr zwei bis fünf Jahren einzukalkulieren, insgesamt ergeben sich etwa 10 bis 20 Jahre.

Die beiden ersten genannten Phasen sind im Bereich der anwendungsorientierten Grundlagenforschung zu verorten. Die daraus resultierenden unzähligen wissenschaftlichen Artikel waren im Rahmen des TAB-Projektes unmöglich in der Breite zu erfassen. Der Gesamtüberblick von Pickardt und de Kathen (2004) über nutzungsveränderte GVP bezieht sich daher ganz überwiegend auf die Phasen drei bis fünf und wurde auf folgender Basis erarbeitet: Datenbanken zum Inverkehrbringen und zu Freisetzung von GVP (AGBIOS, ISB und JRC), Informationen von in diesem Sektor aktiven Firmen und Saat-zuchtunternehmen sowie Datenbanken zu EU-Forschungsprojekten.

## 2. Zugelassene und in Zulassungsverfahren befindliche GVP

Die Zahl zugelassener nutzungsveränderter GVP ist nach wie vor sehr überschaubar (<http://www.agbios.com/dbase.php>). Im Mai 2005 fanden sich unter den 74<sup>2</sup> zugelassenen

Events<sup>3</sup> (wie seit Jahren unverändert) elf aus der Kategorie Output-Traits (Pickardt/de Kathen 2004, S. 13; vgl. Tab. 1):

- fünf Tomaten, die eine längere Haltbarkeit aufweisen (Reifeverzögerung, erreicht durch unterschiedliche gentechnische Ansätze);
- ein Raps mit hohem Lauringehalt (einem mittelkettigen Öl, das für die Herstellung von Seifen und Detergenzien eingesetzt und konventionell aus Kokusnuss- oder Palmkernöl gewonnen wird);
- eine Sojabohne mit erhöhtem Ölsäuregehalt (Ölsäure ist als einfach ungesättigte Fettsäure stabiler gegenüber Erhitzen als die ansonsten ebenfalls als gesundheitsfördernd eingestuftem mehrfach ungesättigten Fettsäuren);
- eine länger haltbare Nelke („prolonged vase life“);
- zwei blau blühende Nelken (ein natürlich nicht auftretender Farbton);
- ein Tabak mit verringertem Nikotingehalt.

Der nikotinarmer Tabak ist seit Anfang 2003 in den USA im Handel (Marke Quest), die transgenen Nelken (Moon-Serie) werden durch die Firma Florigene und einige Händler in Australien, USA und Kanada vertrieben – diese nutzungsveränderten GVP werden im Folgenden aufgrund ihrer geringen gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Bedeutung nicht weiter behandelt. Die „berühmte“, länger haltbare FlavrSavr Tomate war die erste transgene Pflanze überhaupt, die kommerzialisiert wurde – aufgrund einiger nachteiliger Eigenschaften (Krankheitsanfälligkeit) ist diese Sorte vom Markt verschwunden. Keine Marktbedeutung scheinen auch die anderen vier Tomaten-Events zu besitzen. Die Nutzung des mittelkettigen Öls aus Laurinraps (Laurical) besitzt gegenüber den konventionellen Quellen offenbar keine wirtschaftlichen Vorteile, ein Anbau dieses Typs findet praktisch nicht statt (Näheres in Kap. III.3). Die Sojabohne mit erhöhtem Ölsäuregehalt (high oleic soybean) wurde primär für den Nahrungsmittelsektor konzipiert, wird aber gegenwärtig nur auf wenigen tausend ha im Vertragsanbau für industrielle Zwecke (Schmiermittelherstellung) angebaut (Pickardt/de Kathen 2004, S. 13).

Im EU-Zulassungsverfahren findet sich unter den derzeit 21 Anmeldungen (seit 1997) eine aus der Kategorie Output-Traits: eine transgene Kartoffel der Firma Amylogene (mittlerweile BASF; s. Kap. III.3.2) mit veränderter Stärkezusammensetzung (C/SE/96/3501), die für die industrielle Stärkeproduktion genutzt werden soll. In den USA befand sich im Mai 2005 ebenfalls nur ein Output-Trait, eine Maissorte mit erhöhtem Lysingehalt der Firma Monsanto, im Antragsverfahren.

<sup>2</sup> Die AGBIOS-Liste enthält keine Daten aus China, die tatsächliche Zahl dürfte daher höher sein. Mindestens lagerbeständige Tomaten und farbveränderte Petunien scheinen zugelassen (Golla 2005).

<sup>3</sup> Event bezeichnet eine durch gentechnische Methoden entstandene DNA-Sequenz im Erbmaterialeiner Pflanze bzw. eine sog. Zuchtlinie mit dieser Sequenz. Eine Zulassung betrifft diese spezifische Zuchtlinie sowie daraus hervorgehende Kreuzungen.

Tabelle 1

**In verschiedenen Ländern für Anbau/Inverkehrbringung zugelassene GVP mit Eigenschaften aus der Kategorie Output-Traits**

Pflanze/Event	Eigenschaft/Nutzung	Firma	Land	LM*	FM*	Mkt*
<i>Raps</i>						
23-18-17, 23-198	geänderte Fettsäurezusammensetzung: Laurin	Calgene	Kanada, USA	1996 1994	1996 1994	
<i>Nelken</i>						
66	länger haltbar	Florigene	Austr., EU			1998
4, 11, 15, 16	geänderte Blütenfarbe (blau)	Florigene	Austr., EU			1997
959A, 988A, 1226A [...]	geänderte Blütenfarbe (blau)	Florigene	EU			1998
<i>Sojabohne</i>						
G94-1, G94-19, G168	geänderte Fettsäurezusammensetzung: erhöhter Ölsäuregehalt	DuPont Kanada	Austr. Kanada Japan USA	2000 2000 2001 1997	2000 2000	
<i>Tabak</i>						
US-Permit 01- 121-01P	verringertes Nikotingehalt	Vector Tobacco	USA			2002
<i>Tomate</i>						
1345-4	Reifeverzögerung (längere Haltbarkeit)	DNA Plant Technol.	Kanada USA	1995 1994	1994	
35 1 N	Reifeverzögerung (längere Haltbarkeit)	Agritope Inc.	USA	1996	1996	
8338	Reifeverzögerung (längere Haltbarkeit)	Monsanto Company	USA	1994	1994	
B, Da, F	Reifeverzögerung (längere Haltbarkeit)	Zeneca Seeds	Kanada USA	1996 1994	1994	
FLAVR SAVR	Reifeverzögerung (längere Haltbarkeit)	Calgene Inc.	Kanada Japan Mexiko USA	1995 1997 1995 1994	1995 1994	

\* LM: Zulassung als Lebensmittel; FM: Zulassung als Futtermittel; Mkt: Kommerzialisierung  
Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 14, nach Daten von AGBIOS (<http://www.agbios.com/dbase.php>)

### 3. Freisetzungsdaten zu nutzungsveränderten GVP

Die folgenden Abschnitte fassen die Auswertungen der sehr aufwendigen Datenbankanalysen von Pickardt und de Kathen (2004, S. 15 ff.) zusammen. Erfasst und untersucht wurden die Freisetzungen in den USA (als Schrittmacherland bei GVP allgemein) sowie in der EU. Eine Auswertung weiterer Länderdatenbanken wurde von Hüsing (2004 u. 2005b) zu den GVP zur Produktion von funktionellen Lebensmitteln (Kap. III.1) sowie für PMP-GVP vorgenommen (Kap. III.2).

#### 3.1 USA

Daten zu Freisetzungen von gentechnisch veränderten Organismen in den USA sind auf den Webseiten des Information System for Biotechnology<sup>4</sup> öffentlich zugänglich. Am 1. Dezember 2003 enthielt die Datenbank des ISB zu experimentellen Freisetzungen 10 035 Einträge bzw. „Permits“ (1 185 „release permits“, 8 853 „notifications“<sup>5</sup>), darunter 9 950 mit gentechnisch veränderten Pflanzen (erfasster Zeitraum: seit 1988). Die Permits werden eingeteilt in die Phänotypkategorien HT (herbicide tolerance: 3 156 permits), IR (insect resistance: 2 872 permits), BR (bacterial resistance: 109 permits), FR (fungal resistance: 572 permits), VR (virus resistance: 852 permits), AP (agronomic properties: 784 permits), MG (marker genes: 468 permits), NR (nematode resistance: 15 permits), OO (other traits: 491 permits) und PQ (product quality: 1 987 permits).

Output-Traits wurden in der Kategorie PQ, z. T. auch in OO und in AP identifiziert. Die erfasste Gesamtzahl betrug 2 081 Permits. Sie repräsentieren also rund ein Fünftel der Freisetzungen in den USA. Die beantragte Freisetzungsfäche<sup>6</sup> betrug über 22 689 ha. Die insgesamt 108 als Output-Traits verstehbaren Phänotypbezeichnungen der ISB-Datenbank wurden den o. g. 6 An-

wendungsgruppen<sup>7</sup> zugeordnet (Pickardt/de Kathen 2004, S. 17 ff.).

Etwa drei Viertel der 2 081 Permits konnten eindeutig zugeordnet werden, ein Viertel musste aufgrund unzureichender Angaben in „Alternativgruppen“ sortiert werden (Nahrungsmittelqualität oder Futtermittelqualität, Futtermittelqualität oder industrielle Nutzung, Nahrungsmittelqualität oder industrielle Nutzung etc.; Abb. 1c u. d). Die höchste Anzahl von Permits findet sich mit 694 in der Anwendungsgruppe Nahrungsmittelqualität, gefolgt von der Futtermittelqualität (553; Abb. 1a) – bei den Anbauflächen dominiert diese Gruppe deutlich, gefolgt von den Zierpflanzen und der Nutzung als Rohstoff (Abb. 1b).

Der zeitliche Verlauf der Freisetzungsversuche<sup>8</sup> mit Output-Traits (seit 1994) zeigt eine Zahl zwischen 150 und 230 Versuchen pro Jahr (Abb. 2), ohne deutliche Tendenz der Zu- oder Abnahme. Der von Vogel und Potthof (2003) konstatierte Rückgang der Freisetzungsaktivitäten wird durch die detailliertere Datenauswertung von Pickardt und de Kathen nicht bestätigt, sondern mit Blick auf die beantragten Flächen sogar in sein Gegenteil verkehrt, zumal dann, wenn der besonders großflächige Anbau von vier einzelnen Events in den Jahren 1994, 1998/99 und 2001/02 herausgerechnet wird (Abb. 2). Dies erscheint nicht nur legitim, sondern geboten, weil alle vier Freisetzungen mit der Kommerzialisierung der GVP in Zusammenhang standen, während die große Zahl der kleinflächigen Freisetzungen frühere FuE-Stadien repräsentieren.

Ein insgesamt nachlassendes wissenschaftliches oder industrielles Interesse an nutzungsveränderten GVP ist aus den aggregierten Zahlen für die USA jedenfalls nicht herauszulesen. Ein differenzierteres Bild entsteht bei der Betrachtung einzelner Anwendungsgruppen.

<sup>4</sup> <http://www.isb.vt.edu>

<sup>5</sup> notification = beschleunigtes Verfahren

<sup>6</sup> Nicht alle Permits enthalten Angaben hierzu. Die Anbauflächen/Output-Trait und Jahr wurden in den Auswertungen nur dann berücksichtigt, wenn der Anteil an Permits ohne Angaben ein Fünftel der Gesamtzahl eines Jahrgangs nicht überschritt.

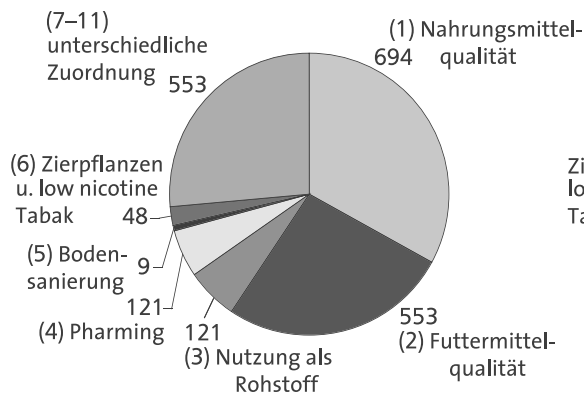
<sup>7</sup> Die Nutzungseigenschaft Nikotinverringering in Tabak (im Verkehr seit 2003) wurde als Einzelmerkmal den Zierpflanzen zugeschlagen.

<sup>8</sup> Im Gegensatz zu Europa (Kap. II.3.2) müssen in den USA mehrjährig geplante Freisetzungsversuche jedes Jahr erneut angemeldet bzw. notifiziert werden, d.h. der zeitliche Verlauf kann direkt anhand der Zahl gemeldeter Permits/Jahr abgelesen werden.

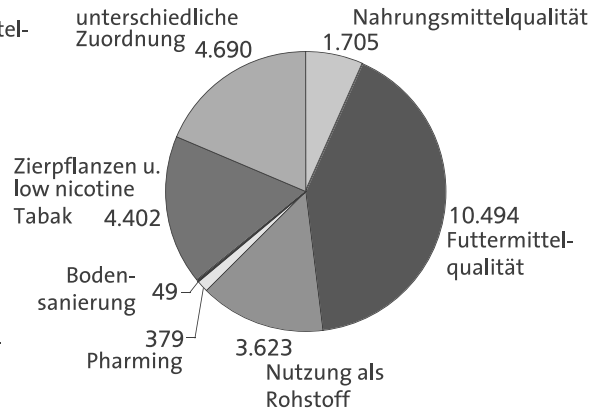
Abbildung 1

**US-Freisetzungen – Anzahl Permits und Anbauflächen in der Kategorie Output-Traits  
(1988 bis 2003)**

a) Anzahl Permits 1989–2003

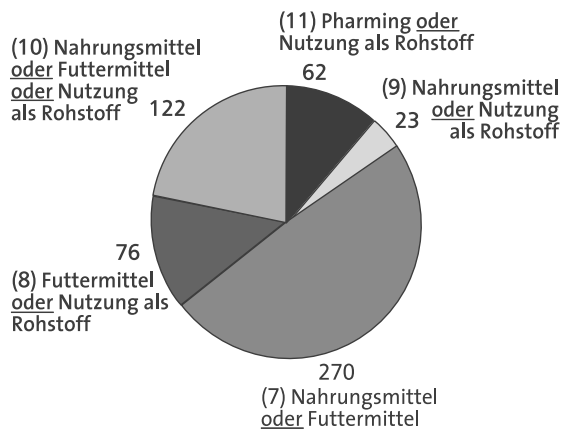


b) Anbauflächen (ha)

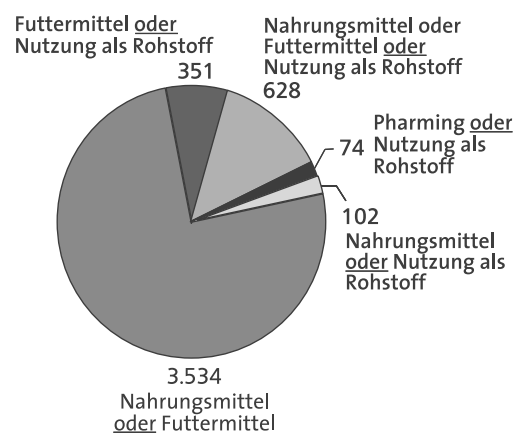


a u. b: alle 2.081 erfassten Permits

c) Anzahl Permits 1989–2003



d) Anbauflächen (ha)



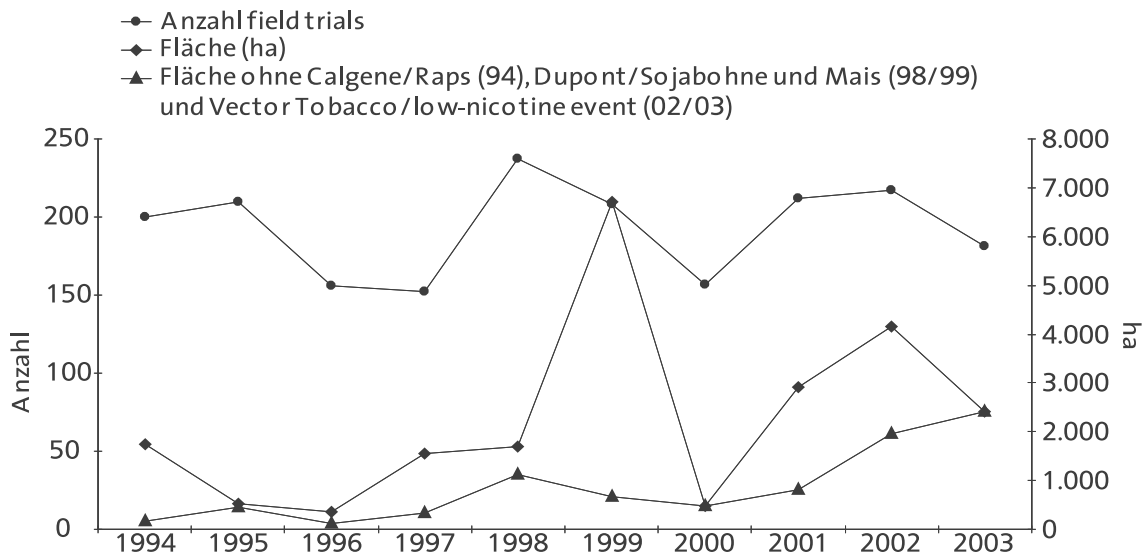
c u. d: Teilmenge der Permits mit nicht eindeutiger Zuordnung

Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 20, nach Daten des ISB (<http://www.isb.vt.edu>)



Abbildung 2

### US-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf in der Kategorie Output-Traits (Anzahl Permits und Versuchsflächen pro Jahr) seit 1994



Quelle Pickardt/de Kathen 2004, S. 21, nach Daten des ISB (<http://www.isb.vt.edu>)

#### Nahrungsmittelqualität

Bei dieser Gruppe ist sowohl hinsichtlich der Anzahl der Freisetzungsvorhaben als auch der Anbauflächen ein Rückgang zu erkennen (Abb. 3a). Da in dieser Gruppe die Zahl der Versuche jeweils hoch, die Anbauflächen hingegen verhältnismäßig klein waren, wirkt sich dieser Rückgang bei der Gesamtbetrachtung aller Output-Traits (Abb. 2) nur auf die Anzahl, nicht aber auf die Flächen aus (Pickardt/de Kathen 2004, S. 22).

Auch hier ist anzumerken, dass die „Spitzen“ in den Jahren 1994/95 und 1998/99 auf einzelne Anwendungen im Rahmen von Kommerzialisierungsaktivitäten zurückzuführen sind: die Fruchtreifeverzögerung/längere Haltbarkeit bei Tomaten und Melonen sowie die Reduzierung der Blaufleckigkeit bei Kartoffeln (Abb. 3b). Entsprechende Tomaten wurden in Verkehr gebracht, nicht allerdings die Melonen und Kartoffeln<sup>9</sup> (Pickardt/de Kathen 2004, S. 22 f.).

#### Futtermittelqualität

Im Bereich Futtermittelqualität, der bei den Gesamtfreisetzungen von nutzungsveränderten GVP vor allem hinsichtlich der Versuchsflächen dominiert (Abb. 1), ist so-

wohl für diese Größe als auch für die Anzahl der Versuche ein steigender Trend zu beobachten (Abb. 4). Der im Jahr 1999 auftretende „Peak“ ist, wie schon im Gesamtbild (Abb. 2), auf zwei Freisetzungen der Firma DuPont mit jeweils außergewöhnlich großen Flächen von 2 000 ha (Mais) und 4 000 (Soja) ha zurückzuführen (mit erhöhtem Anteil essenzieller Aminosäuren).

#### Industrielle Nutzung pflanzlicher Inhaltsstoffe

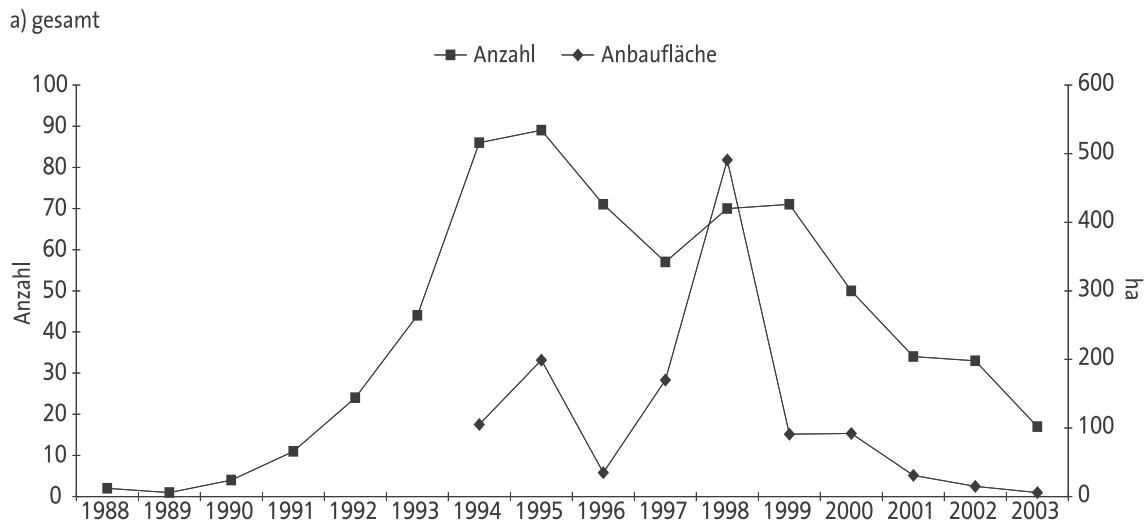
Diese Fallgruppe ist gegenüber den Nahrungs- und Futtermitteln deutlich kleiner und lässt sich besonders häufig nur uneindeutig identifizieren (vgl. Abb. 1c). Dies liegt zum Großteil daran, dass Öle bzw. Fettsäuren genauso wie Stärke(derivate) sowohl im Nahrungs- und Futtermittelsektor als auch für industriell-technische Zwecke verwendet werden können. Die Angaben in den Datenbanken lassen oft nicht die genaue Art der Veränderung und den zugehörigen Zweck erkennen. Auch gibt es bei der Enzymproduktion Überschneidungen mit der (Unter-)Gruppe „Pharming“.

Darüber hinaus ist diese Gruppe besonders heterogen (Tab. 2), sowohl was die Pflanzenarten (neben üblichen Nutzpflanzen sind Bäume und Sonderkulturen wie die Färberdistel betroffen) anbelangt als auch bezüglich der Flächengrößen. Auf eine Abbildung der zeitlichen Entwicklung wird bewusst verzichtet, weil diese durch den Trypsinmais von ProdiGene (508 ha im Jahr 2002) sowie vor allem durch den längst (wenn auch erfolglos) kommerzialisierten Laurinraps von Calgene (3 230 ha in 44 Feldversuchen von 1991 bis 1999) völlig dominiert würden. Daneben betraf die größte (und recht konstant über die Jahre verteilte) Zahl an Freisetzungsvorhaben

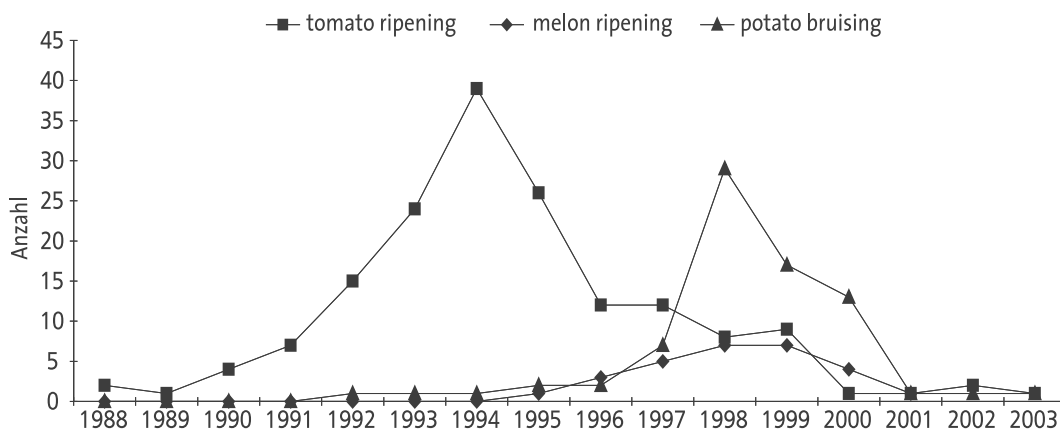
<sup>9</sup> Ob die Entwicklung durch die ausführende Firma (Monsanto) auch aus technischen Gründen abgebrochen wurde, ist nicht bekannt. Auf jeden Fall bestanden Akzeptanzprobleme auf Seiten der verarbeitenden Industrie bzw. des Handels: Zu den größten Abnehmern für Kartoffeln im Nahrungsmittelsektor zählen Fast-Food-Ketten wie Burger King und McDonald. Beide haben sich nach öffentlichem Druck gegen die Nutzung von Produkten aus transgenen Pflanzen ausgesprochen (MCD-News 2000; <http://www.biotech-info.net/mcdonalds.html>).

Abbildung 3

### US-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf in der Anwendungsgruppe Nahrungsmittelqualität



b) Teilmenge »Fruchtreifeverzögerung/längere Haltbarkeit« bei Tomaten und Melonen sowie »geringere Druckempfindlichkeit/Reduzierung der Blaufleckigkeit« bei Kartoffeln



Quelle Pickardt/de Kathen 2004, S. 22, nach Daten des ISB (<http://www.isb.vt.edu>)

die Fasereigenschaften von Baumwolle (34 von 1994 bis 2003). Ein gewisser zeitlicher Anstieg der Freisetzungsaktivitäten ist bei der Ligninreduktion sowie der Enzymproduktion zu beobachten. In der Rubrik nicht erfasst ist eine von der Firma Syngenta für 2006/07 angekündigte amylaseexprimierende Maissorte – Versuche damit „verbergen“ sich möglicherweise in der nicht sinnvoll zu interpretierenden Rubrik „seed composition altered“ der ISB-Datenbank (Pickardt/de Kathen 2004, S. 26).

#### Pharming

Freisetzungen zu dieser Anwendungsgruppe erlebten 1997/98 einen Anstieg, der 2002 jedoch wieder deutlich abfiel (Abb. 5). Dass der Rückgang in Zusammenhang mit den stringenteren Richtlinien zur Freisetzung pharma-

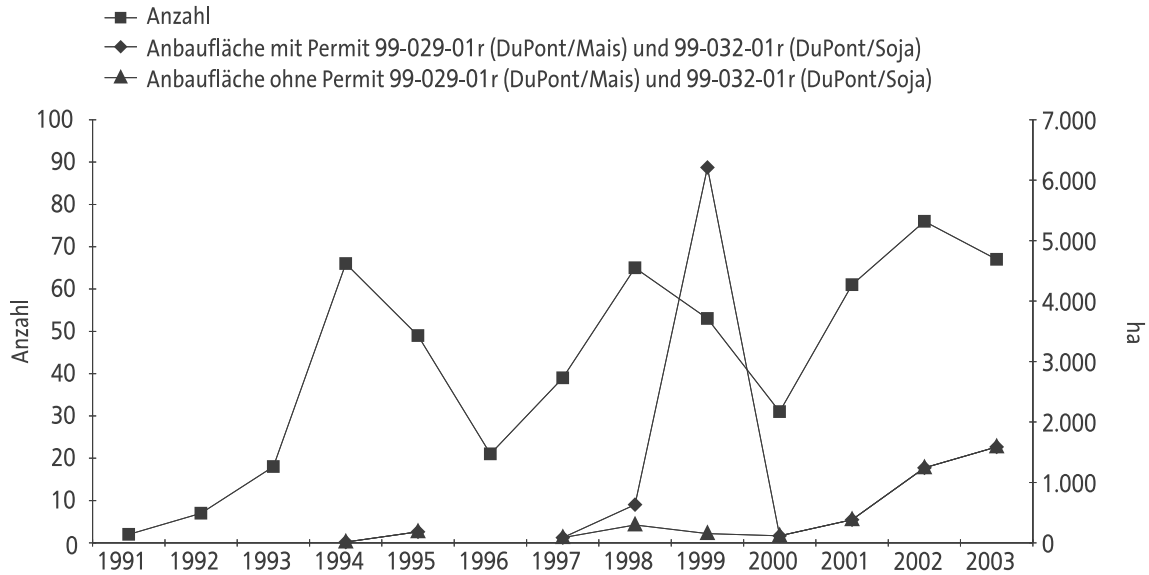
zeitikaproduzierender transgener Pflanzen steht, die 2002 von der FDA und dem USDA veröffentlicht wurden (Kap. V.1), ist zu vermuten, ist aber nicht belegt. Berücksichtigt wurden in Abbildung 5 auch Produktionssysteme, die gentechnisch veränderte Pflanzenviren (TMV, TEV) für die Herstellung rekombinanter Proteine nutzen (sog. transiente Expression; Kap. III.2.3.1). Die hierfür genutzten Wirtspflanzen (Tabak) sind selbst nicht gentechnisch verändert, sondern dienen als „Fabrik“, welche den Viren die notwendige Basis für die Produktion der Proteine liefert (Pickardt/de Kathen 2004, S. 27 f.).

#### Weitere Gruppen

Die Freisetzungszahlen zur Phytosanierung sind zwar quantitativ unbedeutend (i. e. 9; Abb. 1a), das Merkmal

Abbildung 4

**US-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf in der Anwendungsgruppe Futtermittelqualität**



Quelle Pickardt/de Kathen 2004, S. 23, nach Daten des ISB (<http://www.isb.vt.edu>)

Tabelle 2

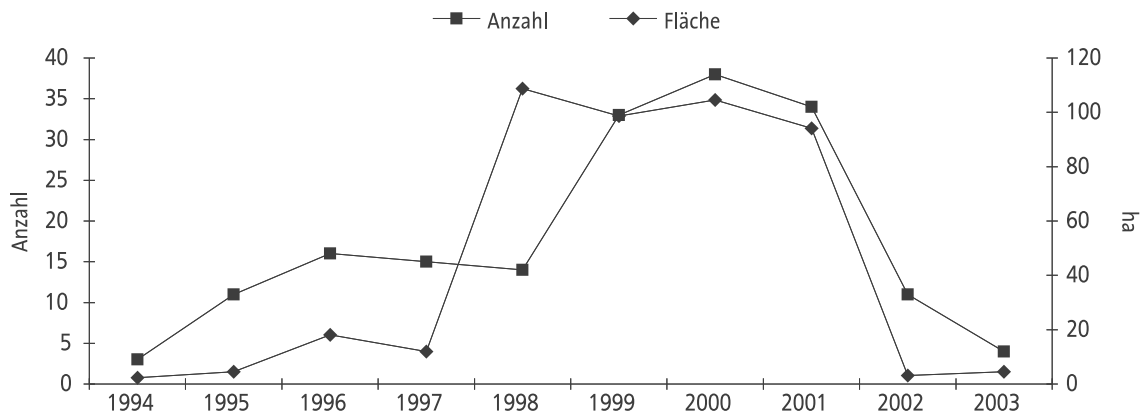
**US-Freisetzungen – Anwendungsgruppe Nutzung als Rohstoff: aktive Firmen, Flächen und Kulturarten von 2000 bis 2003**

Eigenschaft/Nutzung	Institution/Firma	Anzahl/ha	Kulturarten
Reduktion des Ligningehalts für die Papierherstellung	ArborGen	5/9	Kiefer, Amberbaum, Eucalyptus
	Michigan Tech U	3/11	Pappel
Produktion industrieller Enzyme	Emlay & Associates	1/11	Saflor (Färberdistel)
	ProdiGene	3/5	Mais
	Pioneer	1/508	Mais
Fasereigenschaften Baumwolle	Bayer CropScience	3/11	Baumwolle
	Texas Tech U	8/19	Baumwolle
biologisch abbaubare Kunststoffe/Polymere	University of Hawaii	1/1	Mais
verbesserte Prozessierungseigenschaften	Pioneer	6/–	Mais, Sojabohne
Produktion spezieller Inhaltsstoffe: Latexsynthese	ARS (USDA)	1/0,2	Guayule (Parthenium argentatum), als Alternative zum Gummibaum
industriell genutzte Fettsäure: Erucasäure	Biogemma	1/1	Raps

Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 26, nach Daten des ISB (<http://www.isb.vt.edu>)

Abbildung 5

## US-Freisetzen – zeitlicher Verlauf in der Anwendungsgruppe Pharming



Quelle Pickardt/de Kathen 2004, S. 27, nach Daten des ISB (<http://www.isb.vt.edu>)

ist in ökologischer Hinsicht jedoch durchaus beachtenswert und wird in Kapitel IV.1.3 (im Rahmen des Themas „mögliche ökologische Risiken transgener Bäume“) behandelt. Erste Freisetzen fanden bereits 1989/90 statt, danach erst wieder ab 1999. Drei von vier Anträgen im Jahr 2003 stammten von einem Privatunternehmen, der Firma Applied PhytoGenetics, das diese Technik in den nächsten Jahren kommerziell anbieten möchte.

Die gentechnisch veränderten Zierpflanzen (sowie der nikotinreduzierte Tabak) repräsentieren zwar gerade bei den Versuchsflächen einen durchaus bedeutenden Anteil, spielen aber in der wissenschaftlichen und öffentlichen Diskussion über Nutzen und Risiken von GVP keine erkennbare Rolle, obwohl sie seit Jahren eine Zulassung auch in der EU besitzen. Als Nicht-Lebens- oder Futtermittel unterliegen sie auch in Europa keiner Kennzeichnungspflicht und werden daher praktisch nicht wahrgenommen.

### 3.2 EU

Daten zu Freisetzen von gentechnisch veränderten Organismen in Europa sind auf den Webseiten des Joint Research Centre der Europäischen Kommission öffentlich zugänglich. Die Auswertung durch Pickardt und de Kathen ergab (mit Stand November 2003) unter 1 851 Freisetzen von GVP 273 mit geänderten Output-Traits (Pickardt/de Kathen 2004, S. 34 ff.). Dieser Anteil von rd. 15 Prozent lag also niedriger als bei den Daten aus den USA (ca. 20 Prozent).

Wie bei den US-Daten wurden die einschlägigen Events den Anwendungsgruppen zugeordnet (Abb. 6), wobei ein noch etwas größerer Anteil nicht eindeutig verortet werden konnte (81 von 273 gegenüber 553 von 2 081). Diese Events fielen allerdings sämtlich in nur eine „Alternativ-

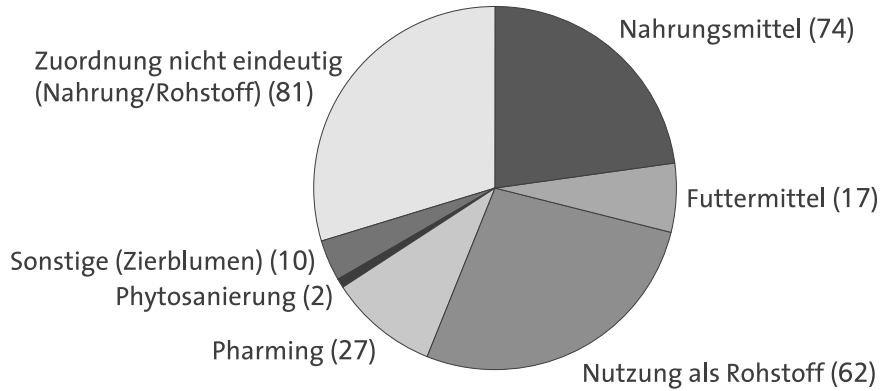
gruppe“, nämlich „Nahrungsmittelqualität oder industrieller Rohstoff“ (Abb. 6). Dieser Unterschied ist wohl hauptsächlich verbunden mit der allgemein viel geringeren Bedeutung von Futtermittel-GVP bei den EU-Freisetzen. In den USA (vgl. Abb. 1), als Großexporteur von Futtermitteln, sind die Forschungsaktivitäten (Soja, Mais) hier deutlich ausgeprägter (Pickardt/de Kathen 2004, S. 38).

Im Gegensatz zu den USA bieten die EU-Datenbanken keine Flächenangaben, so dass eine in dieser Hinsicht differenzierte Betrachtung nicht möglich ist. Auch die reinen Antragszahlen sind weniger aussagekräftig als in den USA, weil Feldversuche in Europa gleich für mehrere Jahre beantragt werden können, während dies in den USA jährlich geschehen muss (Pickardt/de Kathen 2004, S. 37 f.). Wie sich eine jährliche Einzelerfassung auf den zeitlichen Verlauf (Abb. 7) auswirken würde, ist unsicher. Mit den verfügbaren Zahlen zeigt sich auch bei den nutzungsveränderten GVP eine Rückgang der beantragten Freisetzen seit 1996/97, entsprechend dem Trend bei GVP allgemein (vgl. z. B. Lhereux et al. 2003).

Eine Aufgliederung des zeitlichen Verlaufs nach Anwendungsgruppen (Abb. 8) macht deutlich, dass von dem Rückgang mehr oder weniger alle Anwendungsgruppen betroffen waren. Lediglich im Bereich Futtermittel wurden 2003 vier „neue“ Anträge gestellt. Wegen der möglichen Mehrjährigkeit der Freisetzungserlaubnis (bis zu zehn Jahre!) bedeuten diese Zahlen aber nicht, dass entsprechend wenige Freisetzen auch tatsächlich nur stattgefunden haben. Zu beachten ist weiterhin, dass keine Statistik darüber geführt wird, ob die beantragten Freisetzen überhaupt jemals durchgeführt worden sind.

Abbildung 6

**EU-Freisetzungen – Kategorie Output-Traits, Anzahl und Verteilung auf Anwendungsgruppen (1991 bis 2003)**

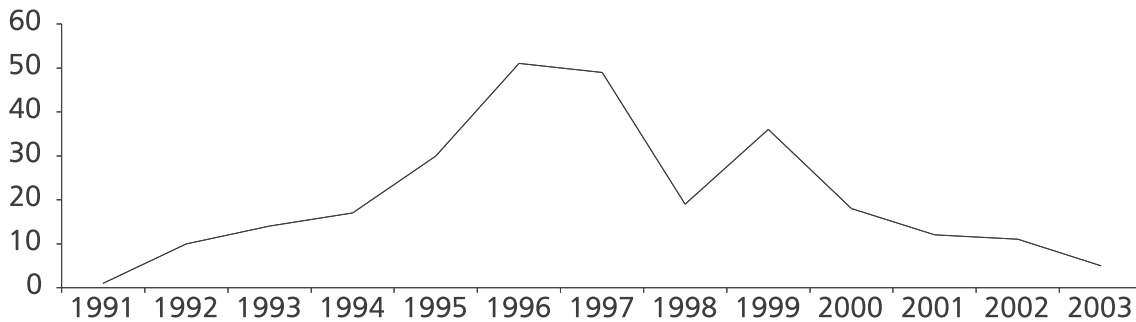


Quelle Pickardt/de Kathen 2004, S. 38, nach Daten des JRC (<http://biotech.jrc.it/deliberate/gmo.asp> und <http://gmoinfo.jrc.it/>)

Abbildung 7

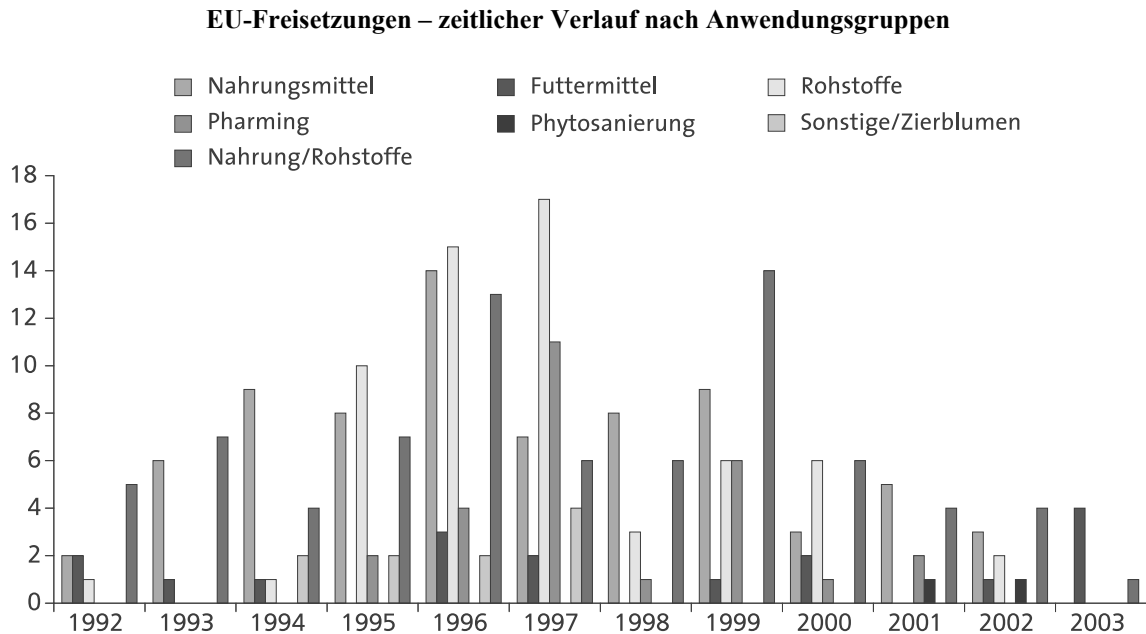
**EU-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf in der Kategorie Output-Traits**

**Anzahl Freisetzungen, Kategorie Output-Traits**



Quelle Pickardt/de Kathen 2004, S. 39, nach Daten des JRC (<http://biotech.jrc.it/deliberate/gmo.asp> und <http://gmoinfo.jrc.it/>)

Abbildung 8



Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 39, nach Daten des JRC (<http://biotech.jrc.it/deliberate/gmo.asp> und <http://gmoinfo.jrc.it/>)

### 3.3 Freisetzungsaktivitäten europäischer Firmen in den USA

Die Auswertungen der zugänglichen Datenbanken durch Pickardt und de Kathen ergaben eine Zahl von insgesamt 204 Firmen und Institutionen in den USA und Europa, die sich von 1988 bis Ende 2003 an Freisetzen von nutzungsveränderten GVP beteiligten. Bei einer Eingrenzung auf Firmen (ohne öffentlich geförderte Einrichtungen), die – nach der intensiven Phase von Fusionen und Aufkäufe kleinerer durch größere Unternehmen in den 1990er Jahren – ab bzw. nach dem Jahr 2000 einschlägig aktiv waren, und unter Ausschluss derjenigen, die explizit nur im Bereich Functional Food sowie Pharming aktiv sind (s. hierzu Kap. III.1 u. III.2), verblieben 29 Unternehmen, die als potenzielle Entwickler von PMI-GVP in Frage kamen und bei denen Pickardt und De Kathen versucht haben, genauere Informationen zu erhalten (Pickardt/de Kathen 2004, S. 43 ff.). Die direkte Kontaktaufnahme war weitgehend erfolglos, die

allgemein, d. h. im Internet, zugänglichen Firmeninformationen erwiesen sich als äußerst heterogen: Von den über die Freisetzenanträge identifizierten 29 Firmen wiesen nur 18 auf ihre Aktivitäten zur Entwicklung transgener Pflanzen hin, davon wiederum elf unter expliziter Information über die Eigenschaft Output-Traits. Den Stand ihrer Forschung und einen möglichen zeitlichen Rahmen einer Markteinführung stellen letztendlich nur drei der in diesem Sektor führenden Firmen (Monsanto, Pioneer und Syngenta) dar.

Europäische Firmen führen seit dem Jahr 2000 in zunehmendem Maße Freisetzen in den USA durch (Tab. 3). Addiert man die Anzahl der europäischen und der US-Freisetzen dieser Firmen, ist eine in etwa gleichbleibende bzw. leicht zunehmende Tendenz der Aktivitäten im Bereich Output-Traits zu erkennen. Ob dies in gleicher Weise für andere Kategorien gilt, wurde nicht überprüft.

Tabelle 3

**Freisetzungen europäischer Firmen in den USA seit 2000**

Firma	Freisetzungen (ha)				Pflanzenarten
	2000	2001	2002	2003	
Aventis/BayerCropScience	3 (3,2)	5 (3,6 <sup>3</sup> )	7 (10,4)	1 (2)	Reis, Mais, Baumwolle
Limagrain/AG-Reliant <sup>1</sup>	1 (1,4)	2 (1,6)	1 (0,8)		Mais
BASF/ExSeedGenetics <sup>2</sup>	2 (1,6)	12 (2)	6 (15,2)	6 (28,8)	Mais, Reis
Biogemma			10 (8,4)	7 (3,6 <sup>3</sup> )	Mais, Raps, Weizen
Meristem Therapeutics			2 (2,4)	1 (k. A.)	Mais
Syngenta		5 (1,5)	5 (22)	4 (200)	Mais, Kartoffel
gesamt	6 (6,2)	24 (8,7)	31 (59,2)	19 (234,4)	

1 Joint Venture KWS und Limagrain

2 Partner der BASF in den USA

3 nicht für alle Permits angegeben

Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 42, nach Daten des ISB (<http://www.isb.vt.edu>)

#### 4. EU-Forschungsprojekte

In den Forschungsrahmenprogrammen 3, 4 und 5 (Antragsphasen 1990 bis 2002) der Europäischen Union befassten sich 40 Projekte aus dem Bereich „Plant Biotechnology“ mit der Entwicklung verschiedener Output-Traits (Abb. 9).<sup>10</sup> An den Forschungsvorhaben sind in der Regel sechs bis acht Arbeitsgruppen aus öffentlich finanzierten Institutionen und zumeist ein, in einigen Fällen auch zwei Industriepartner beteiligt.

Die Verteilung der Projekte auf die Anwendungsgruppen zeigt die Dominanz des Bereichs der industriellen Rohstoffnutzung (14 Projekte), gefolgt von Nahrungsmittelqualität und Pharming (jeweils acht Projekte). Die vergleichsweise geringe Bedeutung des Bereichs Futtermittelqualität (zwei Projekte) korrespondiert mit den Ergebnissen der Sondierung der EU-Freisetzungsversuche (Kap. II.3.2). Seit dem 5. Rahmenprogramm wird auch

<sup>10</sup> Zum 6. Rahmenprogramm gibt es keine vergleichbare Auswertung. Dies liegt zum einen daran, dass das Programm noch läuft und weitere Projekte bewilligt werden können, v. a. aber daran, dass zwei neue Förderinstrumente (Integrierte Projekte und Exzellenznetzwerke) eingeführt wurden, die durch die thematische Bündelung der Forschungsressourcen zu wenigen, jedoch vom Fördervolumen und der Zahl der beteiligten Forschungseinrichtungen sehr großen Projekten führen (Hüsing 2005a, S. 21 f.). Einzelne wichtige Projekte aus dem 6. RP werden in Kap. III.1 und V.1.2 vorgestellt.

der Bereich Phytosanierung mit zwei Projekten gefördert. Bei einer Einbeziehung der Mischgruppen<sup>11</sup> „Nahrungsmittel und Rohstoffnutzung“ sowie „Futtermittel und Rohstoffnutzung“ vergrößern sich die Bereiche Futtermittel- und Nahrungsmittelqualität, gleichzeitig wächst jedoch die Dominanz des Anwendungsbereichs der industriellen Nutzung, der mit 18 Vorhaben fast 50 Prozent der gesamten Forschungsvorhaben zur Entwicklung von Output-Traits ausmacht. Schwerpunkte in dieser Gruppe sind Kohlenhydrat- und Öl-/Fettsäuremodifizierungen (jeweils fünf Projekte) sowie die Optimierung von Gehölzen zur Anpassung an die Verarbeitungsindustrie (sechs Projekte).

Die Projektzahlen im 4. und 5. Rahmenprogramm (19 und 16, nach vier im 3. RP) bilden den deutlichen Rückgang bei den europäischen Freisetzungsanträgen in den entsprechenden Zeiträumen nicht ab (Pickardt/de Kathen 2004, S. 51). Zumindest auf Ebene der EU-Projekte kann also kein nachlassendes Forschungsinteresse belegt werden.

<sup>11</sup> Diese entsprechen nicht den „Alternativgruppen“ in Kap. II.1.1 u. II.1.2, die aufgrund der nicht eindeutig zuordnungsbaaren Phänotypbeschreibungen in den Freisetzungsunterlagen gebildet werden mussten. Im Fall der EU-Projekte betreffen Ziele und Aufgabenstellung tatsächlich jeweils beide Anwendungsgruppen.

Abbildung 9

**EU-Projekte zur Entwicklung von Output-Traits (Rahmenprogramme 3 bis 5, Antragsphasen 1990 bis 2002)**

**Rohstoffnutzung**

- > Produktion pflanzlicher Laccasen und Peroxidasen – RP3
- > Modifizierung der Ölzusammensetzung in Sonnenblumen – RP3
- > Nutzung von Chicoree zur industriellen Inulinproduktion – RP4
- > Modifizierung von aromatischen Ölen in Pflanzen – RP4
- > Produktion von Biopolymeren auf PHA-Basis in Pflanzen – RP4
- > Produktion bestimmter Stärketypen in Mais, Weizen, Gerste und Kartoffel für industrielle Zwecke – RP4
- > Veränderung der Holz- und Fasereigenschaften in Gehölzen (4 Projekte) – RP4/5
- > Modifizierung der Stärkezusammensetzung im Weizenkorn – RP5
- > verbesserte Fasereigenschaften bei Hanf – RP5
- > modifizierte Fettsäuresynthese in Flachs – RP5
- > veränderte Fettsäure-/Ölzusammensetzung in Ölsaaten – RP5

**Nahrungsmittelqualität und Rohstoffnutzung**

- > Modifizierung des Lipidstoffwechsels zur Produktion bestimmter Fettsäuren für Industrie und Nahrungsmittelverarbeitung – RP3
- > Produktion von Fructanen in Pflanzen – RP4
- > Veränderung des Pektin Gehaltes in Pflanzen (2 Projekte) – RP4/5

**Nahrungsmittelqualität**

- > Haltbarkeit von Früchten und Gemüse (3 Projekte) – RP3/4
- > Modifizierung des Carotingehaltes (3 Projekte) – RP3/4/5
- > Erhöhung der Weizenqualität – RP4
- > Knoblauch – genetic engineering und Nutzung als Functional Food – RP5

**Phytosanierung**

- > Festuca mit erhöhter Schwermetallaufnahme – RP5
- > Tabak und Brassica-Arten mit erhöhter Schwermetallaufnahme – RP5

**Pharming**

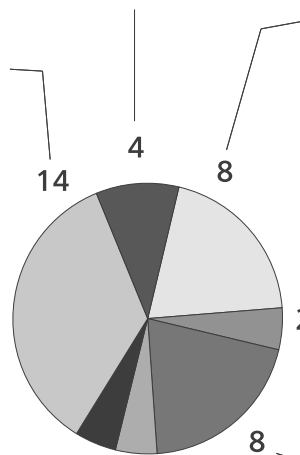
- > Antikörperproduktion in Pflanzen (4 Projekte) – RP4
- > Vakzine-Produktion in Pflanzen – RP4
- > Pharmazeutika-Produktion in Pflanzenzellen – RP5
- > Nutzung von Plastiden zur Produktion von Pharmazeutika in Pflanzen – RP5
- > Immuntherapie mit Plantibodies – RP5

**Futtermittelqualität**

- > Optimierung der Aminosäurezusammensetzung (2 Projekte) – RP4/5

**Futtermittelqualität und Rohstoffnutzung**

- > Ligninreduzierung in Gehölzen und futtermittelliefernden Pflanzen – RP3
- > Veränderung der Polysaccharid- und Ligninbiosynthese, verbesserte Faser- und Celluloseeigenschaften – RP5



Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 50, nach Daten von Cordis – European Union Funded Research (<http://www.cordis.europa.eu/int/en/home.html>)

### III. Eigenschaften und Nutzungsperspektiven

#### 1. Funktionelle Lebensmittel/Functional Food

Im Folgenden wird – nach einem einführenden Überblick zu den möglichen Beiträgen gentechnisch veränderter Pflanzen zu funktionellen Lebensmitteln (Kap. III.1.1) – in Kapitel III.1.2 der Entwicklungsstand von FF-GVP anhand der verfügbaren Informationen zu Freisetzen (Anzahl, Antragsteller, Pflanzenarten, Wirkstoffe) sowie

zu FuE-Projekten der EU zusammengefasst. In Kapitel III.1.3 werden dann für ausgewählte Inhaltsstoffe von funktionellen Lebensmitteln der aktuelle Stand und die künftigen Perspektiven ihrer Bereitstellung durch GVP dargestellt.<sup>12</sup>

<sup>12</sup> Kapitel III.1 entspricht einer gekürzten Version des Gutachtens von B. Hüsing zu funktionellen Inhaltsstoffen für Functional Food (Hüsing 2005a).



## 1.1 Mögliche Beiträge gentechnisch veränderter Pflanzen

### 1.1.1 Was sind funktionelle Lebensmittel?

#### Definitionen

Unter funktionellen Lebensmitteln (Functional Food) werden im Allgemeinen verarbeitete Lebensmittel verstanden, die einen zusätzlichen Nutzen für den Konsumenten aufweisen, der über die reine Sättigung, die Zufuhr von Nährstoffen und die Befriedigung von Genuss und Geschmack hinausgeht. Dieser Zusatznutzen besteht in einer Verbesserung des individuellen Gesundheitszustands oder des Wohlbefindens bzw. in einer Verringerung des Risikos, an bestimmten ernährungsbeeinflussten Krankheiten zu erkranken. Die Wirkungen funktioneller Lebensmittel beruhen auf dem (erhöhten) Gehalt bestimmter Inhaltsstoffe in dem betreffenden Lebensmittel. Auch Lebensmittel, aus denen potenziell schädliche Bestandteile, z. B. Allergene, entfernt wurden, werden zu funktionellen Lebensmitteln gezählt.

Bei dieser Begriffsbestimmung von funktionellen Lebensmitteln ist zu beachten, dass bislang keine einheitliche, eindeutige und allgemein anerkannte Definition und Abgrenzung von funktionellen Lebensmitteln existiert – und möglicherweise auch nie existieren wird. Neben dem Begriff „funktionelle Lebensmittel“ sind weitere – zumeist englischsprachige – Bezeichnungen im Gebrauch, so z. B. nutraceuticals, pharmafood, medifood, medical foods, designer food, vitafood, food for specific health use, specific health promoting food. Weitgehend Konsens besteht darüber, dass funktionelle Lebensmittel eine zusätzliche Kategorie darstellen, die von Nahrungsergänzungsmitteln (dietary supplements, nutritional supplements), diätetischen Lebensmitteln und angereicherten Lebensmitteln (fortified foods), für die bereits spezifische Regelungen bestehen, verschieden ist. Die fehlende Schärfe in der Definition und Abgrenzung von funktionellen Lebensmitteln spiegelt wider, dass es unterschiedliche, zum Teil widersprüchliche Interessenlagen, Erwartungen und Anforderungen an eine solche Definition gibt (s. z. B. Chadwick et al. 2003; Diplock et al. 1999; Hüsing et al. 1999; Katan/De Roos 2004; Menrad et al. 2000; Preuß 1999; Roberfroid 2002). Im Detail ist strittig und Gegenstand der aktuellen Diskussion,

- inwieweit es sich bei funktionellen Lebensmitteln ausschließlich um verarbeitete Lebensmittel handelt oder ob auch nicht verarbeitete, „natürlicherweise gesundheitsfördernde“ Lebensmittel mit dazugehören,
- ob nur natürlicherweise vorkommende funktionelle Inhaltsstoffe oder auch modifizierte und chemisch synthetisierte Inhaltsstoffe einzubeziehen sind,
- welche Anforderungen an den Nachweis der Sicherheit, Wirksamkeit und Wirkungsweise von funktionellen Lebensmitteln zu stellen sind (Aggett et al. 2005; Asp/Contor 2003; Cummings et al. 2003; Health Council of the Netherlands 2003; Richardson et al.

2003) und inwieweit diese Wirkungen ausgelobt werden dürfen,

- wie funktionelle Lebensmittel konkret von konventionellen Lebensmitteln, diätetischen Lebensmitteln, Nahrungsergänzungsmitteln, angereicherten Lebensmitteln und Arzneimitteln abzugrenzen sind und welche lebensmittel- und arzneimittelrechtlichen Konsequenzen dies nach sich ziehen würde,
- inwieweit funktionelle Lebensmittel tatsächlich geeignet sind, positive Public-Health-Effekte durch eine Verringerung des Erkrankungsrisikos für bestimmte, ernährungsbeeinflusste Krankheiten auszuüben.

#### Durch funktionelle Lebensmittel zu beeinflussende Zielfunktionen

Funktionelle Lebensmittel sollen Effekte ausüben, die das Wohlbefinden und den Gesundheitszustand derjenigen, die diese Lebensmittel verzehren, positiv beeinflussen. Dabei ist die Beeinflussung folgender Zielfunktionen von besonderem Interesse (Cummings et al. 2003; Diplock et al. 1999; Hahn/Wolters 2001; Menrad et al. 2000):

- Physiologie des Magen-Darm-Trakts: Hierzu zählen die Beeinflussung der Darmmikroflora durch Pro- und Prebiotika, die Funktion der Darmschleimhaut und des Lymphsystems sowie eine Senkung des Darmkrebsrisikos (Cummings et al. 2004; Teitelbaum/Walker 2002; Tuohy et al. 2003; Zubillaga et al. 2001).
- Abwehr reaktiver Oxidantien: Durch die Gabe von Antioxidantien sollen schädigende Wirkungen freier Radikale verringert werden. Solche oxidativen Prozesse spielen bei der Entstehung von Krankheiten wie Arteriosklerose, verschiedenen Krebsformen, Altersprozessen und verschiedenen degenerativen Erkrankungen eine Rolle (Astley 2003; Diplock et al. 1998; Prior 2003).
- Herz-Kreislauf-System: Von Interesse sind insbesondere die Senkung von Bluthochdruck, die Beeinflussung des Lipidstoffwechsels sowie der Blutgerinnung (Hu 2003; Mensink et al. 2003; Schaefer 2002).
- Knochengesundheit: Hierunter fällt insbesondere die Verringerung des Osteoporoserisikos (Brouns/Vermeer 2000; Prentice et al. 2003; Weaver/Liebman 2002).
- Stoffwechsel von Makronährstoffen: Hierzu zählen insbesondere die Verringerung des Risikos für Fehlernährung, Übergewicht, Diabetes und das metabolische Syndrom (Hill/Peters 2002; Mermel 2004; Riccardi et al. 2004).
- Wachstum, Entwicklung und Differenzierung: Hierunter fallen u. a. frühkindliche Ernährung und Entwicklung, neurale und kognitive Entwicklung, Genregulierung und Immunantwort.
- Verhalten und Stimmung, geistige und körperliche Leistungsfähigkeit: Hierzu zählen insbesondere

Essverhalten (Appetit, Sättigungsgefühl), geistige Aktivität, Aufmerksamkeit, Beruhigung (Dye/Blundell 2002; Saris et al. 2003; Westenhoefer et al. 2004).

### **Funktionelle Bestandteile von funktionellen Lebensmitteln**

Die Wirkung von funktionellen Lebensmitteln beruht auf ihrem Gehalt an bestimmten Inhaltsstoffen. In der Literatur finden sich viele verschiedene Klassifikationen dieser funktionellen Inhaltsstoffe, beispielsweise anhand

- der chemischen Struktur,
- des Wirkungsmechanismus bzw. der physiologischen Wirkung des Inhaltsstoffes,
- der Herkunft des Inhaltsstoffes
- oder Kombinationen davon.

Die wichtigsten funktionellen Wirkstoffe sind derzeit Pro-, Pre- und Synbiotika, Antioxidantien, sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe, Fette (strukturierte Lipide, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Fettersatz- und -austauschstoffe), bioaktive Peptide, Nahrungsfasern und Ballaststoffe, Vitamine und Mineralstoffe (Katan/De Roos 2004). Einzelne Inhaltsstoffe können auf verschiedene Zielfunktionen wirken; meist wird eine Zielfunktion auch durch mehrere verschiedene Inhaltsstoffe beeinflusst (Tab. 4).

### **Herstellung funktioneller Lebensmittel**

Für die Herstellung funktioneller Lebensmittel werden verschiedene Ansätze verfolgt (Roberfroid 2002):

- Auswahl solcher Lebensmittel bzw. Lebensmittelbestandteile, die natürlicherweise gesundheitsfördernd sind,
- Entfernung bzw. Reduzierung eines Lebensmittelbestandteils, der unerwünschte Effekte ausübt,
- Anreicherung, Erhöhung der Konzentration eines natürlichen, bereits enthaltenen Lebensmittelbestandteils auf Werte, die die erwarteten Wirkungen auslösen,
- Zusatz von Stoffen, die in den meisten Lebensmitteln normalerweise nicht vorkommen,
- Substitution eines Lebensmittelbestandteils, dessen (übermäßiger) Verzehr unerwünschte Effekte hat, durch einen ernährungsphysiologisch günstiger beurteilten Bestandteil,
- Modifizierung eines oder mehrerer Lebensmittelbestandteile,
- Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Lebensmittelinhaltsstoffen, die günstige Wirkungen ausüben,
- Kombinationen der genannten Möglichkeiten.

Insgesamt ergeben sich für funktionelle Lebensmittel technologische Herausforderungen, die sich hauptsächlich drei Bereichen zuordnen lassen (Diplock et al. 1999; Hüsing et al. 1999, S. 40 ff.; Menrad et al. 2000, S. 104 ff.; Roberfroid 2002):

- Die Gewinnung funktioneller Lebensmittelbestandteile aus traditionellen oder neuen Lebensmittelrohstoffen.
- Optimierung der Lebensmittelrohstoffe sowie der Lebensmittel in Bezug auf Menge, Zusammensetzung, Bioverfügbarkeit, Stabilität und Wirksamkeit der funktionellen Lebensmittelbestandteile, ohne Aussehen, Geschmack, Geruch etc. der Lebensmittel zu beeinträchtigen.
- Gewährleistung der Funktionalität der funktionellen Lebensmittelbestandteile sowohl in den Lebensmittelrohstoffen als auch in den Lebensmitteln entlang der gesamten Lebensmittelkette durch entsprechende Kontrollen und Überwachung.

Für diese Herausforderungen müssen entlang der gesamten Produktionskette für funktionelle Lebensmittel Lösungen implementiert werden. Die Produktionskette umfasst die folgenden Funktionen und Stufen bzw. Akteure (Enzing/van der Giessen 2005; Menrad 2001):

- Identifizierung funktioneller Inhaltsstoffe (FuE),
- Identifizierung bzw. Modifizierung von Lebensmittelrohstoffen zur Optimierung der funktionellen Inhaltsstoffe (Pflanzen- und Tierzucht, Optimierung von Mikroorganismen),
- Bereitstellung der Lebensmittelrohstoffe (Landwirtschaft, Lebensmittelindustrie),
- Herstellung funktioneller Inhaltsstoffe (Lebensmittelindustrie und ihre Vorleister),
- Herstellung funktioneller Lebensmittel (Lebensmittelindustrie),
- Lagerung und Vertrieb funktioneller Inhaltsstoffe und funktioneller Lebensmittel (Handel).

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über konzeptionelle Ansätze und technologische Optionen, die auf den jeweiligen Stufen verfolgt werden. Wie sie zeigt, kann und muss für die Herstellung von funktionellen Lebensmitteln ein breites Spektrum klassischer und neuer Agrar- und Lebensmitteltechnologien genutzt werden, woran gentechnische Ansätze grundsätzlich nur einen kleinen Anteil haben. Zudem wird das Potenzial möglicher gentechnischer Ansätze zurzeit noch nicht ausgeschöpft. Wenngleich Publikationen zum Einsatz von Lebensmitteltechnologien zur Herstellung von funktionellen Inhaltsstoffen und funktionellen Lebensmitteln rar und auch Lebensmittelhersteller zurückhaltend mit Informationen über die eingesetzten Herstellverfahren sind, so zeigt sich dennoch, dass der überwiegende Teil der funktionellen Lebensmittelinhaltsstoffe zurzeit aus natürlichen Quellen extrahiert wird, gefolgt von fermentativen und enzymatischen Verfahren. Chemisch synthetisierte Inhaltsstoffe sind von geringer Bedeutung; lediglich naturidentischen Substanzen kommt hier eine gewisse Bedeutung zu (Enzing/van der Giessen 2005).

Tabelle 4

## Mögliche gesundheitliche Wirkungen ausgewählter funktioneller Inhaltsstoffe

Wirkstoffkategorie	Wirkstoff/-gruppe	Quelle, Herkunft	mögliche gesundheitliche Wirkung
mehrfach ungesättigte Fettsäuren	n-3-Fettsäuren wie Docosahexaensäure (DHA), Eicosapentaensäure (EPA)	Fischöl	Risikosenkung Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Mentalfunktionen, Sehfähigkeit
	$\gamma$ -Linolensäure (GLA)	Öl aus Echiumsamen	entzündungshemmend, Hautalterung
Carotinoide	$\alpha$ -Carotin	Karotten	Antioxidans
	$\beta$ -Carotin	Obst, Gemüse	Antioxidans
	Lutein	Gemüse	Makuladegeneration
	Lycopin	Tomaten	Prostatakrebs
	Zeaxanthin	Citrusfrüchte, Mais	Sehfähigkeit
Ballaststoffe	unlösliche Ballaststoffe	Weizenkleie	Brust- und Darmkrebs
	lösliche Ballaststoffe, $\beta$ -Glucan	Hafer	Cholesterinspiegel, Darmkrebs, Diabetes, Übergewicht, Wirkung als Prebiotikum
Flavonoide	Anthocyane	Früchte, Beeren	Antioxidans (Krebs)
	Catechine	Grüner Tee, Schokolade, Traubenkerne	Antioxidans (Krebs)
	Flavanone, z. B. Hesperidin	Citrus	Blutfettspiegel, entzündungshemmend
	Flavonole, z. B. Quercetin	Zwiebel, Apfel	allergisch bedingte Entzündungen
	Flavone Isoflavone, z. B. Genistein	Obst, Gemüse Soja	Antioxidans Knochengesundheit (Osteoporose)
Sulfide, Thiole	Diallylsulfid	Zwiebel, Knoblauch	Blutfettspiegel
	Allyl-methyl-trisulfid	Olive	
	Dithiolthione	Kreuzblütler	
Phenole	Kaffeensäure	Obst, Gemüse, Citrus	Antioxidans, Herz-Kreislauf-Erkrankungen
	Ferulasäure	Getreide	Antioxidans, verringert Nitrosaminbildung
Sterole, Lignane	Pflanzensterole	Ölpflanzen	Cholesterinspiegel, östrogenabhängige Krebsformen
	Lignane	Leinsamen	Cholesterinspiegel, östrogenabhängige Krebsformen
Prebiotika	Fructooligosaccharide	Artischocke, Zwiebel	Darmflora
	Saponine	Soja	Cholesterinspiegel
Mineralstoffe	Calcium	Mandeln, Brokkoli, Feigen	Osteoporose
	Magnesium	dunkelgrünes Gemüse, Nüsse, Feigen	Muskelfunktion, Gehirnfunktion
	Zink	Kürbiskerne	Immundefunktion

Quelle: Kircher 2004, ergänzt und verändert

Tabelle 5

**Konzeptionelle Ansätze und Technologieoptionen zur Entwicklung und Herstellung funktioneller Lebensmittel**

Funktion in/Stufe der Produktionskette	konzeptionelle Ansätze, technologische Optionen (Auswahl, exemplarisch)
Identifizierung funktioneller Inhaltsstoffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>– funktionelles Screening von Wirkstoffkandidaten, auch in unkonventionellen Lebensmittelquellen (z. B. Exoten, Algen, Mikroorganismen)</li> <li>– funktionelle Genomik, Nutrigenomik (Bauer et al. 2004; Desiere 2004; German/Watkins 2004; Müller/Kersten 2003; Ordovas/Mooser 2004; van Ommen/Stierum 2002)</li> </ul>
Identifizierung bzw. Modifizierung von Lebensmittelrohstoffen (aus Pflanzen, Tieren, Mikroorganismen) zur Optimierung der funktionellen Inhaltsstoffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Screening und Auswahl von Lebensmittelrohstoffen (Pflanzen, Tiere, Mikroorganismen) mit natürlicherweise hohen Gehalten funktioneller Inhaltsstoffe (King 2002)</li> <li>– konventionelle Züchtung</li> <li>– gentechnische Veränderung von Lebensmittelrohstoff liefernden Pflanzen (Bouis et al. 2003; Dahl et al. 2003; Dunwell 1998; Grusak/DellaPenna 1999; Lindsay 2002; Sharma et al. 2002; Yan/Kerr 2002), Tieren, Mikroorganismen mit dem Ziel der Steigerung der Funktionalität</li> <li>– Optimierung von landwirtschaftlichen Produktionsmethoden (Kulturbedingungen, Düngung, Fütterung) (Schreiner 2005), Optimierung von Fermentationsverfahren</li> </ul>
Bereitstellung der Lebensmittelrohstoffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>– landwirtschaftliche Produktion, Verarbeitung der Agrarprodukte (auch unter Verwendung von GVO)</li> <li>– Kultivierung von Mikroorganismen (Fermentationen)</li> </ul>
Herstellung funktioneller Inhaltsstoffe	<ul style="list-style-type: none"> <li>– chemische Synthese</li> <li>– biotechnische Herstellung (fermentative Verfahren, enzymatische Verfahren, auch unter Verwendung von GVO)</li> <li>– Isolierung aus (konventionellen oder gentechnisch modifizierten) Agrarrohstoffen, durch Einsatz traditioneller und neuartiger Gefriertrocknungs-, Extraktions- und Destillationsverfahren (z. B. „klassische“ Extraktion mit wässrigen oder organischen Lösungsmitteln, Extraktion mit überkritischem CO<sub>2</sub>, Extraktion bei niedrigen Temperaturen und hohen Drücken, Membrantrennverfahren, Hochvakuumdestillation)</li> </ul>
Herstellung funktioneller Lebensmittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>– direkte Verwendung funktioneller Lebensmittelrohstoffe (ggf. gentechnisch verändert)</li> <li>– Technologien zur Veränderung der Lebensmittelmatrix („matrix engineering“), z. B. Kolloidtechnologie (Lebensmittelgele und -emulsionen), Extrusion, Braten, Backen, Puffen, Vakuumimprägnierung, osmotische Dehydrierung (Fito et al. 2001), Hochdruckbehandlungen (Knorr 1999)</li> <li>– Mikroverkapselungstechniken (z. B. Sprühtrocknung, Sprühkühlung/-gefrieren, Extrusion, Einschlussverkapselung, Liposomen, u. a.)</li> </ul>
Lagerung und Vertrieb	<ul style="list-style-type: none"> <li>– fortgeschrittene Verpackungstechniken (z. B. kontrollierte/modifizierte Atmosphäre)</li> </ul>

Quelle: Hüsing 2005a

**1.1.2 Voraussetzungen für die Erzielung gesundheitlicher Nutzen durch funktionelle Lebensmittel**

Mit funktionellen Lebensmitteln verbindet sich die Hoffnung, dass sie zu einer insgesamt gesünderen Ernährungsweise, zur Verringerung ernährungsbeeinflusster Gesundheitsrisiken und damit letztendlich zu einer Ver-

besserung des Gesundheitszustands Einzelner und der Bevölkerung beitragen können. Damit positive Gesundheitseffekte aber überhaupt eintreten können, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, an deren Erfüllung bzw. Ausgestaltung zurzeit gearbeitet wird.

Hierzu zählen (Hüsing et al. 1999; King 2002; Kircher 2004; Menrad et al. 2000; Weststrate et al. 2002):

- Identifizierung eines Gesundheitsproblems, das durch eine veränderte Ernährungsweise verringert werden kann;
- Verfügbarmachung von funktionellen Lebensmitteln, die in Bezug auf das Gesundheitsproblem tatsächlich wirksam sind und die keine direkten oder indirekten, der Gesundheit abträglichen Effekte haben;
- regulatorische Aspekte, Auslobungen, Kommunikation des Gesundheitsnutzens;
- Verzehr durch die Zielgruppen in gesundheitsrelevanten Mengen unter Alltagsbedingungen – es muss gewährleistet sein, dass die funktionellen Lebensmittel auch tatsächlich von denjenigen Verbrauchern und Bevölkerungsgruppen verzehrt werden, bei denen dies aus gesundheitlicher Sicht notwendig bzw. empfehlenswert wäre;
- Nachweis positiver Gesundheitseffekte auf Zielgruppenebene.

### 1.1.3 Einordnung möglicher Beiträge von GVP zu funktionellen Lebensmitteln

Der Beitrag von gentechnisch veränderten Pflanzen zu funktionellen Lebensmitteln könnte folgende Ebenen betreffen:

- Gewährleistung der Quantität und Versorgungssicherheit mit pflanzlichen Lebensmitteln (Ertragssteigerungen, gentechnische Veränderung von Input-Traits, Erhöhung der Ertragssicherheit),
- Erhöhung des ernährungsphysiologischen Wertes der Nahrung,
- Verbesserung der Lebensmittelherstellung und -verarbeitung.

Innerhalb des Teilgebietes funktionelle Lebensmittel spielen Pflanzen grundsätzlich eine wichtige Rolle:

- Empfehlungen zu einer gesunden Ernährung legen nahe, einen Großteil der täglichen Nährstoffzufuhr mit pflanzlichen Lebensmitteln zu decken. Ein hoher Obst- und Gemüseverzehr kann nachweislich das Risiko für ernährungsbeeinflusste Krankheiten senken.
- Eine ausgewogene pflanzliche Kost kann den Großteil der für die menschliche Ernährung erforderlichen Nährstoffe bereitstellen. Sie ist reich an physiologisch aktiven Substanzen, so genannten sekundären Pflanzenstoffen, denen große Bedeutung als funktionelle Inhaltsstoffe von funktionellen Lebensmitteln zugeordnet wird.
- Durch konventionelle Züchtung oder gentechnische Veränderung modifizierte „funktionelle“ Nahrungsmittelpflanzen könnten eine kostengünstige, nachhaltige Intervention darstellen, falls sie durch großflächigen Anbau gut verteilt und verbreitbar wären und keine größeren Verhaltensänderungen in Bezug auf das Ernährungsverhalten erfordern würden (King 2002). Neben dem direkten Verzehr solcher „funktionellen“ Nahrungsmittelpflanzen könnten auch modifi-

zierte Pflanzen bereitgestellt werden, aus denen funktionelle pflanzliche Lebensmittelrohstoffe und funktionelle Inhaltsstoffe für die Weiterverarbeitung zu funktionellen Lebensmitteln gewonnen werden könnten.

Zurzeit werden folgende funktionelle Lebensmittel bzw. funktionelle Lebensmittelbestandteile diskutiert, für die GVP-Ansätze denkbar sind bzw. verfolgt werden:

- verändertes Kohlenhydratmuster
- verändertes Fettsäuremuster, Öle, Fette
- Proteine, Peptide, Aminosäuren
- Mineralstoffe und ihre Bioverfügbarkeit
- Antioxidantien
- Vitamine
- Stanole
- verringerte Gehalte an antinutritiven oder schädigenden Substanzen

Eine ausführliche Diskussion des aktuellen Stands der Entwicklung und der künftige Perspektiven findet sich bei Hüsing (2005a). In Kapitel III.1.3 wird der Stand für ausgewählte Inhaltsstoffe exemplarisch dargestellt.

## 1.2 Entwicklungsstand von GVP zur Herstellung funktioneller Lebensmittel und Inhaltsstoffe

Der Entwicklungsstand bei GVP zur Herstellung funktioneller Lebensmittel und entsprechender Inhaltsstoffe wird im Folgenden anhand verfügbarer Informationen zu Freisetzen, Zulassungsverfahren sowie Fördermaßnahmen und FuE-Projekten der EU dargestellt.

### 1.2.1 VP-Freisetzen: Anzahl, Antragsteller, Pflanzenarten, Wirkstoffe

Die Hauptanbauländer von GVP waren 2003 (dem Ende des betrachteten Zeitraums) die USA, Argentinien, Kanada, Brasilien, China und Südafrika, wo sich zusammen mehr als 99 Prozent der GVO-Flächen befanden (James 2003). Der Rest verteilte sich auf weitere zwölf Länder (Australien, Indien, Rumänien, Spanien, Uruguay, Mexiko, Bulgarien, Indonesien, Kolumbien, Honduras, Philippinen, Deutschland), die aber weniger als 1 Prozent der Weltanbaufläche von GVO beisteuerten (James 2003). Informationen über beantragte Freisetzenversuche können Internet-Datenbanken entnommen werden, die für die USA, Argentinien, Kanada, Südafrika und die EU zur Verfügung stehen. Für China, Brasilien und alle anderen nicht erfassten Länder waren zum Zeitpunkt der Berichterstellung keine entsprechenden Informationen vorhanden. Da auch Publikationen über die Nutzung von gentechnisch veränderten Pflanzen, z. B. in China (Huang/Wang 2002; Huang et al. 2002), keine Informationen in dem erforderlichen Detaillierungsgrad lieferten, konnten zu diesen Ländern keine Aussagen gemacht werden.

### Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Freisetzungsanträge

Unter den 14 094 weltweit bis Ende 2003 identifizierten Freisetzungsanträgen betrafen 1 984 Anträge, d. h. 14 Prozent, GVP zur Herstellung funktioneller Lebensmittel<sup>13</sup> (Tab. 6). 1 333 (gleich 67 Prozent) dieser Anträge wurden in den USA gestellt, gefolgt von Kanada mit 420 Anträgen (21 Prozent) und den EU-Ländern (188 Anträge, 9 Prozent).

In der ersten Hälfte der 1990er Jahre erfolgte ein rascher Anstieg der Freisetzungsanträge für FF-GVP (Abb. 10), ihr Anteil an allen Freisetzungsanträgen stieg auf etwa 15 bis 17 Prozent in den Jahren 1994 bis 1998, um dann auf etwa 12 bis 13 Prozent zu sinken. Insgesamt wurden weltweit

<sup>13</sup> Die im Internet zugänglichen Informationen in den Datensätzen lassen häufig keine eindeutige Entscheidung zu, ob die gentechnische Veränderung auf die Nutzung der GVP als Futtermittel, (funktionelles) Lebensmittel, Industrierohstoff oder die Erleichterung der industriellen Verarbeitung der GVP abzielt. Dies ist insbesondere bei gentechnischen Veränderungen des Kohlenhydrat-, Fettsäure- und Proteinstoffwechsels der Fall. Da diese Unschärfe nicht aufzulösen ist, wurde versucht, Datensätze auszusortieren, bei denen eine Nutzung als funktionelle Lebensmittel eher unwahrscheinlich erschien. Wo dies nicht zweifelsfrei entscheidbar war, wurde der jeweilige Datensatz in die Auswertung einbezogen, was ggf. zu einer Überschätzung der Freisetzung von GVP für funktionelle Lebensmittel führt.

von 1994 bis 2003 durchschnittlich 190 Freisetzungsanträge für FF-GVP pro Jahr gestellt. Diese Zahl ist etwa um den Faktor 8 größer als die der Freisetzungsanträge für GVP zur Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe (Kap. III.2.1.1), wobei zu berücksichtigen ist, dass die Zahl der den GVP für funktionelle Lebensmittel zugeschriebenen Freisetzungsanträge tendenziell überschätzt wird.

### Antragstellende Einrichtungen

Insgesamt wurden 158 Unternehmen und Forschungseinrichtungen identifiziert, die als Antragsteller für die Freisetzung von GVP zur Herstellung funktioneller Lebensmittel in den ausgewerteten Datenbanken geführt werden. Dabei zeigt sich, dass in den USA und Kanada vergleichsweise wenig Antragsteller viele Anträge stellen, während sich die Antragstellung in der EU auf vergleichsweise viele Einrichtungen mit jeweils wenigen Anträgen verteilt (Tab. 7). Unter den Antragstellern, die mit mindestens zehn Anträgen in den ausgewerteten Datenbanken gelistet sind (Tab. 8), nehmen die nordamerikanischen Firmen Monsanto, DuPont, Pioneer, Cargill und DeKalb die vorderen Plätze ein. Lediglich vier Firmen bzw. Einrichtungen aus der EU (Amylogene/BASF, AgrEvo, van der Have und das Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie) gehören zu dieser Gruppe.

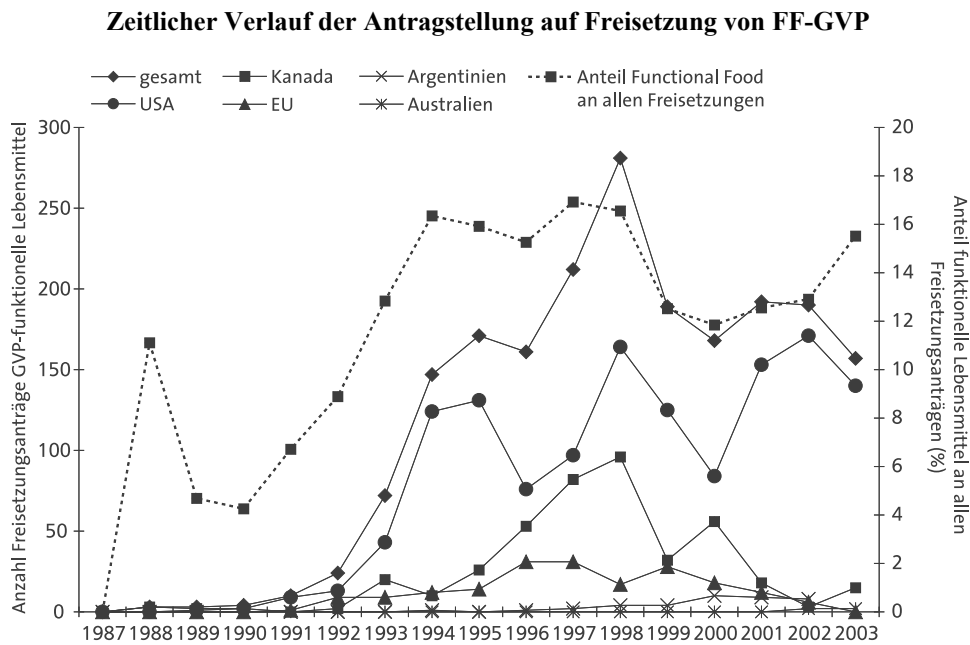
Tabelle 6

### Anträge auf Freisetzungen von GVP zur Herstellung funktioneller Lebensmittel (FF-GVP)

Land: Datenbank (URL)	Zeitraum	Freisetzungsanträge im Zeitraum	davon FF-GVP	Anteil FF-GVP- Anträge an allen Anträgen (%)	Länder- anteil an FF-GVP- Anträgen (%)
USA: <a href="http://www.nbiap.vt.edu">http://www.nbiap.vt.edu</a>	1987–2003	9.934	1.333	13	67
Kanada: <a href="http://www.inspection.gc.ca">http://www.inspection.gc.ca</a>	1988–2003	1.581	420	27	21
EU: <a href="http://www.rki.de">http://www.rki.de</a> <a href="http://biotech.jrc.it">http://biotech.jrc.it</a>	1991–2003	1.877	188	10	9
Argentinien: <a href="http://www.sagpya.mecon.gov.ar">http://www.sagpya.mecon.gov.ar</a>	1991–2002	511	39	8	2
Australien: <a href="http://www.health.gov.au">http://www.health.gov.au</a>	2002–2003	28	4	14	0
Südafrika: <a href="http://www.nda.agric.za">http://www.nda.agric.za</a>	1999–2003	163	0	0	0
gesamt		14.094	1.984	14	100

Quelle: Hüsing 2005a

Abbildung 10



Quelle: Hüsing 2005a, auf Basis der in Tabelle 6 angegebenen Datenbanken

Tabelle 7

**Regionale Verteilung der Antragsteller für die Freisetzung von FF-GVP**

Land/Region	Zahl der antragstellenden Einrichtungen
USA	58
Kanada	18
EU	75
Argentinien	5
Australien	2
gesamt	158

Quelle: Hüsing 2005a, auf Basis der in Tabelle 6 angegebenen Datenbanken

**Als FF-GVP verwendete Pflanzenarten in Freisetzungsanträgen**

Freisetzungsanträge für GVP mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel bezogen sich auf insgesamt 36 Pflanzenarten (Tab. 9). Allerdings wurden 84 Prozent dieser Freisetzungsanträge für nur vier Pflanzenarten gestellt,

nämlich Mais, Raps, Soja und Kartoffeln. Jeweils weniger als zehn Anträge wurden für gentechnisch veränderte Apfelbäume, Lein, Baumwolle, Cassava, Süßkartoffel, Abessinischer Senf, Karotte, Mohn, Weintraube, Ananas, Blumenkohl, Brokkoli, Erbse, Erdbeere, Kaffee, Melone, Bahiagrass, Petunie, Pfefferminze, Färberdistel, Salat und Zichorie gestellt.

Tabelle 8

**Führende Einrichtungen bei der Antragstellung auf Freisetzung von FF-GVP  
(mind. zehn Anträge)**

antragstellende Einrichtung	Land/Region	Zahl der Freisetzungsanträge
Monsanto	USA	272
DuPont	USA	217
Pioneer	USA	66
Cargill Hybrid Seeds	CAN	52
DeKalb	USA	44
Monsanto Argentina S.A.I.C.	ARG	28
ARS	USA	25
Iowa State University	USA	19
Dow AgroSciences Canada Inc.	CAN	18
Frito Lay	USA	18
Amylogene HB c/o Svalöf Weibull AB (BASF)	EU	17
University of Guelph	CAN	15
Performance Plant Inc.	CAN	14
Saskatchewan Wheat Pool	CAN	14
AgrEvo	EU	14
D.J. van der Have B.V.	EU	13
BASF	USA	13
Ex Seed Genetics	USA	13
Aventis	USA	12
Biogemma	USA	12
Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie	EU	10

Quelle: Hüsing 2005a, auf Basis der in Tabelle 6 angegebenen Datenbanken

### Funktionelle Inhaltsstoffe in Freisetzungsanträgen

Die öffentlich zugänglichen Informationen in den ausgewerteten Datenbanken lassen keine durchgängige und quantitative Auswertung über die in den GVP produzierten Inhaltsstoffe mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel zu, da hierfür entweder wenig aussagekräftige und nicht länderübergreifend einheitliche Verschlagwortungen verwendet werden, oder die eingeführte gentechnische Veränderung wird als „confidential business information“ bezeichnet und somit nicht offen gelegt. Die in Tabelle 10 aufgeführte „Anzahl der Nennungen in Frei-

setzungsanträgen“ der jeweiligen Inhaltsstoffe bzw. Eigenschaften kann deshalb aus methodischen Gründen nur als ein grobes, relatives und orientierendes Maß für die Häufigkeit genommen werden, mit der Freisetzung von GVP mit diesen Veränderungen der Inhaltsstoffe beantragt wurden. Trotz dieser Einschränkungen lassen sich folgende Aussagen ableiten:

- Es dominieren gentechnische Veränderungen, die den Gehalt, die Zusammensetzung und den Stoffwechsel der Makronährstoffe Kohlenhydrate, Proteine und Aminosäuren sowie Öle und Fettsäuren betreffen.



Tabelle 9

## Als FF-GVP verwendete Pflanzenarten in Freisetzungsanträgen

Pflanzenart	Freisetzungsanträge mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel	
	Anzahl	Anteil (%)
Mais	775	42
Raps	301	16
Soja	271	15
Kartoffel	205	11
Tomate	64	3
Tabak	52	3
Weizen	42	2
Gerste	16	1
Brauner Senf	14	1
Reis	14	1
Alfalfa (Luzerne)	12	1
Sonnenblume	10	1
Zuckerrübe	10	1
gesamt	1.832	100

Quelle: Hüsing 2005a, auf Basis der in Tabelle 6 angegebenen Datenbanken

Demgegenüber werden Freisetzungen für gentechnische Veränderungen von Sekundärmetaboliten mit hoher Relevanz für funktionelle Lebensmittel, wie z. B. Antioxidantien, Stanole, Vitamine u. a., vergleichsweise selten beantragt.

- Bei den gentechnischen Veränderungen der Makronährstoffe Kohlenhydrate, Proteine und Aminosäuren, Öle sowie Fettsäuren ist anhand der öffentlich zugänglichen Informationen in den ausgewerteten Datenbanken häufig nicht zu entscheiden, ob die gentechnisch veränderte Eigenschaft mit dem Ziel der Veränderung des ernährungsphysiologischen Wertes von Lebensmitteln vorgenommen wurde. Sie könnte auch mit dem Ziel der ernährungsphysiologischen Aufwertung von Futterpflanzen sowie der industriellen Nutzung der entsprechenden Agrarrohstoffe (z. B. Stärke) in die GVP eingeführt worden sein oder mehreren Zielen zugleich dienen.
- In Tabelle 10 sind auch GVP-Eigenschaften aufgeführt, die zwar die Ernährungsphysiologie betreffen, aber der Definition von funktionellen Lebensmitteln eigentlich nicht entsprechen, da sie keine spezifische

präventive bzw. gesundheitsfördernde Wirkung entfalten. Vielmehr zielen sie auf die Behebung von Ernährungsmängeln (insbesondere Mangel an essenziellen Aminosäuren) und die Vermeidung von Gesundheitsschäden durch die Entfernung von toxischen Substanzen (z. B. Mycotoxine) ab. Sie wurden dennoch in die Tabelle aufgenommen, um das Spektrum der aktuell in Freisetzungsversuchen erprobten GVP mit Relevanz für eine verbesserte Ernährung aufzuzeigen.

- In der Regel sind die GVP, für die Freisetzungsanträge gestellt wurden, nur in einer ernährungsphysiologisch relevanten Eigenschaft verändert; Kombinationen von Veränderungen mehrerer ernährungsphysiologisch relevanter Eigenschaften in einer GVP (z. B. Veränderung des Kohlenhydratanteils und zugleich der Antioxidantien o. ä.) sind kaum zu finden. Es werden aber Veränderungen ernährungsphysiologischer Eigenschaften sehr wohl mit Input-Traits (z. B. Herbizidresistenz, Resistenz gegenüber pflanzlichen Krankheitserregern o. ä.) in einer GVP kombiniert.
- In der Gruppe der Anträge, welche die Beeinflussung der pflanzlichen Kohlenhydrate betreffen, dominieren

- Anträge zu GVP mit Veränderung von Stärkegehalt, -zusammensetzung/-qualität und -stoffwechsel. Deutlich seltener werden Eigenschaften genannt, die den Oligosaccharid-, Fructan- und Ballaststoffgehalt betreffen. Gerade den letztgenannten Inhaltsstoffen kommt – zumindest aktuell – innerhalb der funktionellen Lebensmittel als Prebiotika und Ballaststoffe jedoch eine größere Bedeutung zu als den Stärken (Kap. III.1.3.1).
- Bei den GVP, die in ihrer Protein- bzw. Aminosäurezusammensetzung verändert sind, lässt sich den Anträgen in der Regel nicht entnehmen, welcher Art die Modifikation der Proteine ist. Lediglich bei GVP mit veränderter Aminosäurezusammensetzung ist erschließbar, dass sich die Veränderungen vor allem auf essenzielle Aminosäuren beziehen, die den Nährwert pflanzlicher Lebens- und Futtermittel limitieren. Dies sind vor allem Lysin, Methionin, Threonin und Tryptophan (Galili/Höfgen 2002; Tab. 10). Da eine Erhöhung des Gehalts an essenziellen Aminosäuren aber auf die Vermeidung von Mangelerscheinungen abzielt, sind diese Ansätze streng genommen nicht den funktionellen Lebensmitteln zuzurechnen. Inwieweit andere Inhaltsstoffe von funktionellen Lebensmitteln, die durch eine Veränderung der Proteinfraction von GVP hergestellt werden könnten (z. B. bioaktive Peptide, Entfernung von allergenen Proteinen), in diesen Freisetzungsanträgen enthalten sind, kann anhand der öffentlich zugänglichen Informationen nicht entschieden werden.
  - Bei den GVP, die in ihrer Ölzusammensetzung bzw. dem Fettsäuremuster verändert sind, liegen nur aus wenigen Anträgen Informationen vor, welche Fettsäuren verändert wurden (Tab. 10). Häufiger genannt werden dabei die „Hauptfettsäuren“ Stearin-, Öl- und Laurinsäure.
  - GVP-Ansätze zur Veränderung des Gehalts an Antioxidantien werden vergleichsweise selten in Freisetzungsanträgen genannt. Die Nennungen verteilen sich zu etwa gleichen Teilen auf Carotinoide und Flavonoide. Bei GVP, die in ihrem Alkaloidgehalt verändert sind, handelt es sich ganz überwiegend um Tabak mit reduziertem Nikotingehalt.
- Eine vertiefte Erläuterung für einige der gentechnisch veränderten Eigenschaften bzw. Inhaltsstoffe, die in Tabelle 10 aufgeführt sind, findet sich in Kapitel III.1.3.

Tabelle 10

**In GVP gentechnisch veränderte Eigenschaften bzw. Inhaltsstoffe mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel, für die ein Freisetzungsantrag gestellt wurde**

gentechnisch veränderte Eigenschaft/Inhaltsstoff mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel	Anzahl der Nennungen in Freisetzungsanträgen
<i>ernährungsphysiologischer Wert, Zusammensetzung der Pflanze</i>	189
– Veränderung des ernährungsphysiologischen Wertes	72
– veränderter Stoffwechsel, veränderte Zusammensetzung	117
<i>Kohlenhydrate</i>	787
– Veränderung des Kohlenhydratgehalts, der Zusammensetzung und des Stoffwechsels	286
– Veränderung des Stärkegehalts, der Zusammensetzung/Qualität und des Stoffwechsels	408
– Veränderung der Stärke, nicht näher spezifiziert	273
– Veränderung des Amylosegehalts	63
– verringerter Amylosegehalt	50
– erhöhter Amylosegehalt	13
– erhöhter Amylopektin Gehalt, veränderte Amylopektinstruktur	8
– Stärkeabbau/-prozessierung	1
– Veränderung des Fructangehalts, der Zusammensetzung/Qualität, und des Stoffwechsels	35
– Faser- und Ballaststoffe, auch Fruchtreifung, Verdaubarkeit	16
– diverse Zucker und Oligosaccharide	42

noch Tabelle 10

<b>gentechnisch veränderte Eigenschaft/Inhaltsstoff mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel</b>	<b>Anzahl der Nennungen in Freisetzungsanträgen</b>
<i>Proteine und Aminosäuren</i>	578
– Veränderung des Proteingehalts und der Zusammensetzung	303
– Veränderung des Aminosäuremusters und -stoffwechsels	275
– nicht näher spezifiziert	50
– veränderter Lysingehalt	122
– veränderter Threoningehalt	3
– veränderter Tryptophangehalt	52
– veränderter Methioningehalt	43
– veränderter Asparagingehalt	4
– veränderter Tyrosingehalt	1
<i>Öle, Fette und Fettsäuren</i>	448
– Veränderung des Ölgehalts, der Ölzusammensetzung und des Fettsäurestoffwechsels	410
– spezifische Veränderung des Fettsäuremusters	38
– veränderter Ölsäuregehalt	7
– erhöhter Laurinsäuregehalt	20
– veränderter Stearinsäuregehalt	10
– veränderter Erucasäuregehalt	1
<i>Antioxidantien</i>	
– veränderte Produktion von Antioxidantien	52
– Carotinoide	21
– Polyphenole, Flavonoide	24
– andere	7
<i>Alkaloide</i>	
– veränderte Alkaloidproduktion	36
– verringerter Nikotingehalt	31
– verringerter Koffeingehalt	1
– andere	4
<i>Stanole und Sterole</i>	
– erhöhter Stanol- bzw. Sterolgehalt	13
<i>Verschiedene</i>	
– Verschiedene	24
– erhöhter Eisengehalt	1
– erhöhter Vitamin-C-Gehalt	1
– verringerter Glucosinolatgehalt	2
– verringerter Mycotoxingehalt	20

Quelle: Hüsing 2005a, auf Basis der in Tabelle 6 angegebenen Datenbanken

### 1.2.2 Zugelassene oder in Zulassungsverfahren befindliche GVP

Um zu prüfen, welche GVP mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel bereits eine Zulassung für das Inverkehrbringen erhalten bzw. diese beantragt haben, wurde zum einen die ABGIOS GM Crop Database durchsucht, zum anderen die Rubrik „Zulassungen“ von Transgen sowie die Internetseite der European Food Safety Authority<sup>14</sup>. Dabei finden sich nur zwei Einträge für GVP, die Relevanz für funktionelle Lebensmittel haben (Tab. 11). Dies sind zwei Rapslinien und drei Sojalinien mit verändertem Fettsäuremuster im Samenöl. Die Nutzung des mittelkettigen Öls aus Laurinraps (Laurical) besitzt gegenüber den konventionellen Quellen offenbar keine wirtschaftlichen Vorteile, ein Anbau dieses Typs findet praktisch nicht statt. Die Sojabohne mit erhöhtem Ölsäuregehalt (high oleic soybean) wurde primär für den Nahrungsmittel-

sektor konzipiert, wird aber gegenwärtig nur auf wenigen tausend ha im Vertragsanbau für industrielle Zwecke (Schmiermittelherstellung) angebaut (Pickardt/de Kathen 2004, S. 13).

Die seit 1997 im EU-Zulassungsverfahren befindliche amylosefreie Kartoffel der Firma Amylogene soll ausschließlich für die industrielle Stärkeproduktion, nicht für Lebensmittel- und Futterzwecke genutzt werden (Kap. III.3.1).

Darüber hinaus sind fünf Pflanzenlinien in Kanada als Lebens- und Futtermittel zugelassen worden, die jedoch keine GVP darstellen. Bei diesen Pflanzen wurde die veränderte Eigenschaft durch konventionelle Züchtung und/oder chemische Mutation und Einkreuzen erreicht. Dies sind eine Sojalinie mit geringem Linolensäuregehalt im Samenöl (Event: OT96-15; Agriculture & Agri-Food Canada), zwei Rapslinien mit erhöhtem Ölsäuregehalt im Samenöl (46A12, 46A16; Pioneer Hi-Bred International Inc.) sowie zwei Rapslinien mit erhöhtem Öl- und verringertem Linolensäuregehalt (45A37, 46A40; ebenfalls Pioneer Hi-Bred International Inc.).

<sup>14</sup> <http://www.agbios.com/dbase.php>; <http://www.transgen.de/zulassung/>; [http://www.efsa.eu.int/science/gmo/gm\\_ff\\_applicationscatindex\\_en.html](http://www.efsa.eu.int/science/gmo/gm_ff_applicationscatindex_en.html); alle Datenbanken zuletzt aufgerufen am 24.02.2005

Tabelle 11

Zugelassene GVP mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel

Pflanze/Event	Eigenschaft/Nutzung	Firma	Land	LM*	FM*
<i>Raps</i>					
23-18-17, 23-198	geänderte Fettsäurezusammensetzung: Laurin	Calgene	Kanada, USA	1996 1994	1996 1994
<i>Sojabohne</i>					
G94-1, G94-19, G168	geänderte Fettsäurezusammensetzung: erhöhter Ölsäuregehalt	DuPont Canada	Austr. Kanada Japan USA	2000 2000 2001 1997	2000 2000 2000 1997

\* LM: Zulassung als Lebensmittel; FM: Zulassung als Futtermittel

Quelle: ABGIOS GM Crop Database (<http://www.agbios.com/dbase.php>; Stand 24.02.2005)

### 1.2.3 Fördermaßnahmen und FuE-Projekte der EU

In allen Forschungsprogrammen der EU waren Lebensmittel und Ernährung förderrelevante Themen, wobei die Bedeutung funktioneller Lebensmittel in den letzten Jahren, gemessen an der Zahl der Projekte und der EU-Fördersumme, deutlich zugenommen hat (Abb. 11). Wurden im 2. Rahmenprogramm (1989 bis 1994) nur vier Projekte zu funktionellen Lebensmitteln mit einem EU-Förderbeitrag von 2 Mio. Euro gefördert, so beläuft sich die Fördersumme im aktuell laufenden 6. Rahmenprogramm (2002 bis 2006) auf mindestens 73 Mio. Euro.

Dass im 6. Rahmenprogramm (2002 bis 2006) gegenüber dem 5. Rahmenprogramm ein Absinken der Zahl der geförderten Projekte (15 gegenüber 51) zu verzeichnen ist, ist zum einen darauf zurückzuführen, dass das Programm noch läuft und noch weitere Projekte bewilligt werden können. Zum anderen wurden mit dem 6. Rahmenprogramm zwei neue Förderinstrumente (Integrierte Projekte und Exzellenznetzwerke) eingeführt, die durch die thematische Bündelung der Forschungsressourcen zu wenigen, jedoch vom Fördervolumen und der Zahl der beteiligten Forschungseinrichtungen sehr großen Projekten führen (Tab. 12).

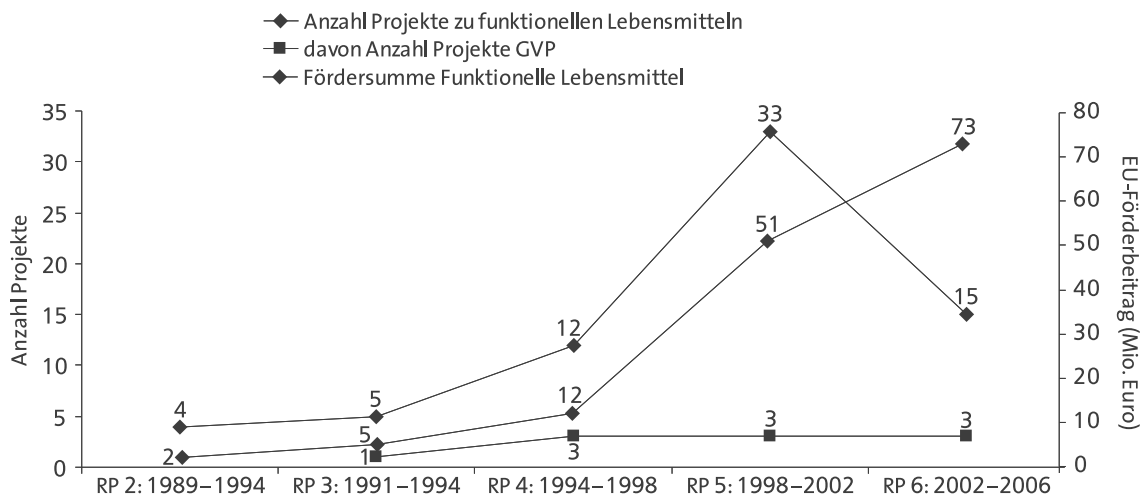
Gentechnische Ansätze zur Bereitstellung von funktionellen Lebensmitteln bilden keinen prominenten Schwerpunkt innerhalb der EU-geförderten Forschungsprojekte zu funktionellen Lebensmitteln (Abb. 11). Von den im Untersuchungszeitraum insgesamt geförderten 69 Projekten beinhalten nur zehn Projekte Ansätze mit gentechnisch veränderten Pflanzen. Diese Vorhaben sind in den Tabellen 13 und 14 aufgeführt.

Im aktuell laufenden 6. Rahmenprogramm wird in der thematischen Priorität „Lebensmittelqualität und -sicherheit“ zurzeit nur ein Projekt gefördert, das – unter anderem – die konkrete Entwicklung von funktionellen Lebensmitteln mit Hilfe von GVP zum Ziel hat. Das Projekt „Diet, genomics and the metabolic syndrome: An integrated nutrition, agro-food, social and economic analysis“ mit insgesamt 25 Projektpartnern befasst sich mit dem Einfluss der (geänderten) Ernährungsweise auf das metabolische Syndrom, einer Stoffwechselstörung, die mit Übergewicht assoziiert ist und durch Insulinresistenz, erhöhte Blutfettwerte und Bluthochdruck gekennzeichnet ist. Zum einen wird eine multizentrische Interventionsstudie durchgeführt, in der geprüft werden soll, inwieweit die Insulinsensitivität und andere Parameter des metabolischen Syndroms durch eine Veränderung der mit der Nahrung aufgenommenen Fette (Veränderung sowohl der Quantität als auch der Zusammensetzung) beeinflusst werden kann. Parallel dazu wird untersucht, inwieweit die Zusammensetzung tierischer Fette (Geflügelfleisch, Milch) durch eine veränderte Futterzusammensetzung und eine Beeinflussung der Darm-Mikroflora der Kühe beeinflusst werden kann. Mit Hilfe der Gentechnik sollen Gene, welche die Synthese der langkettigen ungesättigten Fettsäuren EPA und DHA regulieren, aus Algen in Leinpflanzen übertragen werden und dort zu einem veränderten Fettsäuremuster führen. Außerdem werden ökonomische Analysen durchgeführt, die Einstellungen der Verbraucher gegenüber dem metabolischen Syndrom und den hier entwickelten Lösungsoptionen untersucht sowie Maßnahmen zur Informationsvermittlung durchgeführt (<http://www.lipgene.tcd.ie/>).

Das Forschungsprojekt „Quantitative risk assessment strategies for novel foods (NOFORISK)“ zielt darauf ab,

Abbildung 11

Fördersummen und Anzahl der Projekte zu funktionellen Lebensmitteln im 2. bis 6. Rahmenprogramm der EU (1989 bis 2006)



Quelle: Hüsing 2005a, auf Basis von Daten ermittelt aus Lucas (2002) (2. bis 5. RP) und <http://europa.eu.int/comm/research/fp6/projects.cfm?p=0> (aufgerufen am 10.02.2005) (6. RP)

Tabelle 12

**Geförderte Projekte im 6. Rahmenprogramm in der Thematischen Priorität  
1.1.5 „Lebensmittelqualität und -sicherheit“**

Art der Fördermaßnahme	Anzahl geförderter Projekte (Stand 2/2005)		
	gesamt	davon im Themenbereich funktionelle Lebensmittel	davon GVP
Exzellenznetze (Networks of Excellence, NoE)	6	1	0
integrierte Projekte (Integrated Projects, IP)	6	3	1
spezifische gezielte Forschungsprojekte (Specific Targeted Research Projects, STREP)	11	2 + 2 (Futtermittel)	1
Koordinierungsmaßnahmen (Coordination Actions, CA)	1	1	0
Maßnahmen zur gezielten Unterstützung (Specific Support Actions, SSA)	15	6	1
gesamt	39	13 + 2	3

Quelle: Hüsing 2005a, auf Basis von Informationen unter <http://europa.eu.int/comm/research/fp6/projects.cfm?p=5&pmenu=off> (aufgerufen am 10.02.2005)

Tabelle 13

**EU-Forschungsprojekte zu funktionellen Lebensmitteln mit GVP-Ansätzen im 3. bis 5. Rahmenprogramm**

Projektcode	Projekttitel	Industriepartner
<i>3. Rahmenprogramm</i>		
AIR2-CT94-0967	Manipulation of lipid metabolism aimed at production of fatty acids and polyketides for industrial use and for application in functional foods	Van der Have
<i>4. Rahmenprogramm</i>		
FAIR-CT96-1633	Genetic engineering of carotenoid metabolism: A novel route to vitamins, colours and aromas for the European market	
BIO4-CT97-2077	Mechanisms for the regulation of carotenoid production and accumulation in plants	Zeneca
FAIR-CT96-1896	Production of novel fructans through genetic engineering of crops and their applications	Advanta KWS
<i>5. Rahmenprogramm</i>		
QLK3-CT-2000-00809	Production of high value-added carotenoids and provitamin A in cell factory crops	Zeneca
QLK1-1999-00498	The development of high quality garlic and its influence on biomarkers of atherosclerosis and cancer in humans for disease prevention	Bejo, Gie Unisem Drom, STL-Auxonne, Lichtwer Pharma
QLK3-CT-1999-00213	Controlling fatty acid breakdown in order to produce viable oilseeds with increased yields of novel oils	BASF

Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 52

Tabelle 14

**EU-Forschungsprojekte zu funktionellen Lebensmitteln im 6. Rahmenprogramm mit GVP-Ansätzen**

<b>Acronym (Förder- instrument)</b>	<b>Titel</b>	<b>GVP-Ansatz</b>	<b>Anzahl Teil- nehmer; Fördersumme</b>
LipGene (IP)	Diet, genomics and the metabolic syndrome: An integrated nutrition, agro-food, social and economic analysis	gentechnische Veränderung von Leinpflanzen mit Algengenen mit dem Ziel, Lebensmittelrohstoffe aus GVP mit ernährungsphysiologisch günstigem Fettsäuremuster bereitzustellen	25; 12,5 Mio. Euro
NOFORISK (STREP)	Quantitative risk assessment strategies for novel foods	quantitative Risikobewertung für drei exemplarische Novel-Food-Fallstudien: – Reis mit verringertem Phytatgehalt (konventionelle Sortenentwicklung), – gentechnisch veränderte Kartoffel mit verändertem Alkaloidmuster, – Phytosterole aus Rapsreststoffen der Biodieselproduktion	12; 2,7 Mio. Euro
BioProducts 4 Food (SSA)	Disseminating the results of EC funded research into food quality and safety to facilitate their transfer and exploitation into new products and processes to improve European health and well-being	Networking, Bekanntmachung, Vermittlung von Kooperationspartnern in allen Feldern der Agro-Food-bezogenen Biotechnologieforschung, darunter auch GVP für funktionelle Lebensmittel	1; 273.000 Euro

Quelle: Hüsing 2005a, auf Basis von Informationen unter <http://europa.eu.int/comm/research/fp6/projects.cfm?p=5&pmenu=off>

eine wissenschaftliche Methode zu entwickeln und zu validieren, die für eine quantitative Risikobewertung der „zweiten Generation von Novel Foods“ erforderlich ist. Damit soll es den Rechtsrahmen, den die Novel-Food-Regulierung (EC) 258/97 bereitstellt, mit detaillierten Protokollen für die Risikobewertung konkretisieren. Dabei sollen sowohl die Risikobewertung (einschließlich Gefährdungsidentifizierung, Gefährdungscharakterisierung, Expositionsbewertung und Risikocharakterisierung) als auch eine Risiko-Nutzen-Abwägung durchgeführt werden. Eine Rückkopplung mit Nutzern und Verbrauchern ist ebenfalls vorgesehen. Die Methodik soll anhand von drei Fallstudien entwickelt und erprobt werden, die exemplarisch für verschiedene Novel-Food-Typen „der zweiten Generation“ sind:

- Reis mit verringertem Phytatgehalt (konventionelle Sortenentwicklung)
- gentechnisch veränderte Kartoffel mit verändertem Glycoalkaloidmuster
- Phytosterolester aus Rapsreststoffen der Biodieselproduktion

Zur Charakterisierung dieser Novel Foods sollen Genom- und Profilingtechniken eingesetzt und Biomarker für In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen entwickelt werden. Durch Modellierung sollen Expositionen der Bevölkerung abgeschätzt und quantitative Risiko-Nutzen-Abwägungen durchgeführt werden.

### **1.3 Ausgewählte Gruppen von Inhaltsstoffen funktioneller Lebensmittel**

Die Auswahl der Inhaltsstoffe für die exemplarische vertiefte Darstellung wurde so getroffen, dass die Beispiele ein breites Spektrum an möglichen GVP-Zugängen zu den funktionellen Lebensmitteln abdecken:

- Inhaltsstoffe, die innerhalb des Konzepts der funktionellen Lebensmittel eine wichtige Rolle spielen (z. B. prebiotische Fructane, Phytosterole und -stanole, Antioxidantien aus sekundären Pflanzenstoffen),
- spezifische Beiträge der Gentechnik zum Konzept der funktionellen Lebensmittel, die mit anderen Lebensmitteltechnologien so nicht erzielbar wären (z. B. hypoallergene Lebensmittel, insbesondere mit veränderter Epitopstruktur der Allergene),

- wissenschaftlich-technisch weit entwickelte GVP-Arbeiten, die auf ihre aktuellen und potenziellen Beiträge zu funktionellen Lebensmitteln überprüft werden (z. B. Kohlenhydrate, Öle und Fettsäuren, Mineralstoffversorgung), sowie
- in der öffentlichen Diskussion prominent vertretene und sehr kontrovers diskutierte GVP-Ansätze („Goldener Reis“, Verbesserung der Eisenversorgung).

**1.3.1 Kohlenhydrate**

Prebiotisch wirkende Fructane und Oligofructose, Stärke als mengenmäßig wichtigste Kohlenhydratquelle in der Nahrung, Ballaststoffe sowie Zuckeraustauschstoffe und Süßstoffe sind diejenigen Substanzgruppen, die für eine Modifizierung des Kohlenhydratanteils von funktionellen Lebensmitteln in Betracht kommen. Dadurch sollen verschiedene Zielfunktionen adressiert werden (Tab. 15):

Zu allen vier genannten Kohlenhydratgruppen mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel werden GVP-Ansätze verfolgt. Am intensivsten erforscht und am weitesten fortgeschritten sind die Arbeiten zur Bereitstellung von GVP mit – möglichst gezielt – veränderten Stärkestrukturen und -eigenschaften. Allerdings scheinen hier industrielle Stärkeanwendungen (Kap. III.3.1) sowie allgemeine lebensmitteltechnologische Anwendungen im Vordergrund zu stehen, während eine explizite Ausrichtung der FuE-Arbeiten auf Stärke als Bestandteil funktioneller Lebensmittel erst ansatzweise, beispielsweise in Bezug auf die Bereitstellung resistenter Stärke (Morell et al. 2004), zu verzeichnen ist, durch die der Stoffwechsel von Makronährstoffen sowie die Verdauung günstig beeinflusst werden könnten.

Genau umgekehrt ist die Situation bei Fructanen und Oligosacchariden: Als Bestandteil von funktionellen Lebensmitteln sind sie fest auf dem Markt und in der ernährungsphysiologischen Forschung etabliert. Ansätze zur Bereitstellung dieser Substanzen in GVP hingegen sind noch nicht so weit fortgeschritten, dass beurteilbar wäre, inwieweit sie in absehbarer Zeit etablierte Fructanproduktionsverfahren ergänzen bzw. ersetzen könnten. Aufgrund ihrer potenziellen Bedeutung werden sie jedoch im Folgenden ausführlicher vorgestellt und diskutiert.

In vergleichsweise geringem Umfang wird an der Bereitstellung von Ballaststoffen und Zuckeraustauschstoffen in GVP geforscht.

**GVP mit Veränderung von Fructangehalt, -struktur und -eigenschaften**

Fructane und ihre Spaltungsprodukte Oligofructose stellen wichtige Inhaltsstoffe von funktionellen Lebensmitteln dar, weil ihnen folgende Eigenschaften zugeschrieben werden (Kaur/Gupta 2002; Ritsema/Smeeckens 2003a): Sie wirken als Ballaststoffe, haben prebiotische Eigenschaften, können als Fett- und Saccharoseaustauschstoffe in verarbeiteten Lebensmitteln verwendet werden und so zur Bereitstellung energiereduzierter Lebensmittel beitragen, fördern die Calciumresorption (Osteoporoseprävention), erfordern für ihre Verstoffwechslung kein Insulin (und sind daher für Diabetikerprodukte von Interesse) und werden auch für Lebensmittel, welche die Konzentrationen von Cholesterin, Fetten und Phospholipiden im Blut und damit letztlich das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen günstig beeinflussen sollen, in Betracht gezogen. Eine Reduzierung des Risikos für bestimmte Krebsarten wird ebenfalls diskutiert.

Tabelle 15

**Zielfunktionen verschiedener Kohlenhydratbestandteile von funktionellen Lebensmitteln**

Kohlenhydratbestandteil	Zielfunktion				
	Stoffwechsel Makro-nährstoffe	Essverhalten, geistige Leistungsfähigkeit	Verdauung	körperliche Leistungsfähigkeit	Kariesprophylaxe
Fructane, Oligofructose	X		X		
Stärke	X	X		X	
Ballaststoffe	X		X		
Zuckeraustauschstoffe und Süßstoffe	X				X

Quelle: Hüsing 2005a



Fructane sind Reservepolysaccharide, die von verschiedenen Pflanzenfamilien gebildet werden. Man unterscheidet verschiedene Fructantypen, die sich in ihrer Struktur, d. h. der Kettenlänge und dem Verzweigungsgrad der Polyfructoseketten, sowie in ihrem Vorkommen in Pflanzen unterscheiden (Tab. 16).

Zurzeit ist nur der Fructantyp Inulin als Bestandteil von funktionellen Lebensmitteln kommerziell bedeutsam. Alle drei in der EU tätigen Inulinhersteller – Sensus, Orafiti und Cosucra – gewinnen Inulin durch Extraktion aus den Wurzeln von *Cichorium intybus* var. *sativum*, der Wurzel- oder Kaffeezichorie; darüber hinaus werden außerhalb der EU auch Topinambur und Dahlienknollen zur Inulingewinnung verwendet. Prebiotisch wirkende Oligofructose (mit 2 bis 20 Fructoseeinheiten) wird durch partielle enzymatische Hydrolyse des Inulins gewonnen.

Da sich innerhalb der funktionellen Lebensmittel der Markt für Fructane und Prebiotika günstig entwickelt, werden – unter anderem – auch die folgenden GVP-An-

sätze verfolgt, um die steigende Nachfrage nach Fructanen bedienen und auch die Produktionskosten senken zu können:

- Herstellung von Fructanen in Stärke- oder Zuckerpflanzen
- Veränderung des Fructangehalts und -ertrags
- Bereitstellung von Fructanen mit veränderter Struktur und Eigenschaften

In den letzten Jahren wurden mehrere, aber noch nicht alle Enzyme, die an der Biosynthese und dem Abbau der verschiedenen Fructantypen beteiligt sind, identifiziert, biochemisch charakterisiert und auch ihre korrespondierenden Gene kloniert (Tab. 16), z. T. heterolog exprimiert und ihre Regulation untersucht. Damit sind die wesentlichen Voraussetzungen erfüllt, die für die Untersuchung und gezielte Veränderung des Fructanstoffwechsels in Pflanzen erforderlich sind (Ritsema/Smeekens 2003a).

Tabelle 16

**Übersicht über verschiedene pflanzliche Fructantypen und die an ihrer Biosynthese beteiligten Enzyme**

Fructantyp	Charakterisierung	beteiligte Enzyme
Inulin	lineare Kette aus $\beta$ -(1–2)verknüpften Fructose-resten, Länge 20–30 Fructoseeinheiten  Vorkommen vor allem in Asteraceae (z. B. Wurzel- oder Kaffeezichorie)	Saccharose:Saccharose 1-Fructosyl-transferase (1-SST)  Fructan:Fructan 1-Fructosyl-transferase (1-FFT)  erforderlich und ausreichend für die Biosynthese von Fructanen des Inulintyps
Inulin neo-Serie	zwei Ketten aus $\beta$ -(1–2)verknüpften Fructose-resten sind mit dem Saccha-rosestartmolekül verknüpft  Vorkommen vor allem in Liliaceae (z. B. Zwiebel)	Saccharose:Saccharose 1-Fructosyl-transferase (1-SST)  Fructan:Fructan 6G-Fructosyl-transferase (6G-FFT)  erforderlich für die Biosynthese von Fructanen des neo-Inulintyps; ungeklärt, ob ausreichend oder ob weitere Enzyme beteiligt sind
Levan, Phlein	lineare Kette aus $\beta$ -(2–6)verknüpften Fructose-resten  Vorkommen vor allem in Gräsern (z. B. <i>Phleum</i> )	Saccharose:Saccharose 1-Fructosyl-transferase (1-SST)  Saccharose:Fructan 6-Fructosyl-transferase (6-SFT)
Graminan	verzweigtes Levan, also lineare Kette aus $\beta$ -(2–6) verknüpften Fructoseresten, an die über $\beta$ -(1–2)-Verbindungen Seitenketten angefügt sind  Vorkommen vor allem in Gräsern (z. B. <i>Poa</i> , Hafer u. a.)	kaum untersucht; könnte durch Zusammenwirken von 1-SST, 1-FFT, 6-SFT und 6G-FFT synthetisiert werden

Quelle: Hüsing 2005a, nach Ritsema/Smeekens (2003a)

### Herstellung von Fructanen in Stärke- oder Zuckerpflanzen

Da Pflanzen, die natürlicherweise Fructane in höheren Konzentrationen enthalten, auch über effektive fructanabbauende Enzyme verfügen, welche die Fructanausbeute z. T. erheblich senken, und diese Pflanzen zudem züchterisch nicht intensiv bearbeitet worden sind, wird die Fähigkeit zur Fructanproduktion gentechnisch in andere, züchterisch gut bearbeitete und ertragreiche Pflanzenarten übertragen, die nicht über fructanabbauende Enzyme verfügen. Hierfür erwiesen sich insbesondere Kartoffeln und Zuckerrüben mit einem hohen Gehalt an Saccharose im Zellsaft, der Vorstufe für die Fructansynthese, als viel versprechend.

Da zunächst nur bakterielle Gene für fructansynthetisierende Enzyme verfügbar waren, wurden diese in Pflanzen zur Expression gebracht. Dabei wurden zwar hohe Konzentrationen an Fructanen in den GVP erhalten, doch sank gleichzeitig der GVP-Ertrag dramatisch, so dass bakterielle Fructosyltransferasen als nicht Erfolg versprechend für eine Fructanproduktion in GVP einzuschätzen sind (Ritsema/ Smeekens 2003b). Mitte der 1990er Jahre wurden dann auch Fructansynthesegene aus Pflanzen kloniert und in heterologen pflanzlichen Wirten exprimiert. Dabei wurden diese Gene sowohl in Pflanzen eingebracht, die natürlicherweise Fructane synthetisieren, als auch in Pflanzen, die natürlicherweise nicht zur Fructansynthese befähigt sind. Eine Auswahl der verfolgten Ansätze und Ergebnisse gibt Tabelle 17. Sie zeigt, dass der Ansatz, Fructane in GVP zu produzieren, die dazu natürlicherweise nicht befähigt sind, grundsätzlich machbar ist.

Außerdem wird das Ziel verfolgt, andere Fructane als Inulin (Tab. 16) für die kommerzielle Produktion zu erschließen, da von Fructanen mit anderen Strukturen auch andere physiologische Wirkungen erwartet werden. So erwies sich beispielsweise neo-Kestose, die aus neo-Inulin (z. B. aus Zwiebeln) gewonnen werden kann, als effi-

zienteres Prebiotikum als Inulin selbst (Kilian et al. 2002).

### Ausblick

Für eine kommerzielle Produktion von Fructanen in GVP sind allerdings noch weitere Entwicklungsarbeiten erforderlich. Hierzu zählen (Ritsema/Smeekens 2003b):

- Steigerung der Fructangehalte und -erträge: So weisen beispielsweise die transgenen Kartoffeln Fructangehalte auf, die mit 5 Prozent noch deutlich unter dem Gehalt von Chicoreewurzeln/Topinambur (15 bis 20 Prozent) liegen. Als möglicher Ansatz wird eine Veränderung der Eigenschaften der Fructosyltransferasen durch Enzymengineering (z. B. niedrigerer  $K_m$ -Wert) vorgeschlagen.
- Fructane mit neuartigen Strukturen: Um Fructane mit veränderten Kettenlängen und Verzweigungsmustern in GVP zu produzieren, muss das Spektrum der verfügbaren Fructansynthesegene mit unterschiedlichen Spezifitäten noch erweitert und ihre Eignung für die Synthese entsprechender Fructane nachgewiesen werden.
- Untersuchung der gesundheitlichen Wirkungen: Es muss noch untersucht werden, inwieweit Fructane aus GVP die gesundheitlichen Effekte, die Fructanen zugeschrieben werden, nach Verzehr beim Menschen tatsächlich bewirken und ob sie als gesundheitlich unbedenklich und sicher einzustufen sind.

Eine wirtschaftlich interessante Fructanproduktion in Pflanzen böte mittel- bis langfristig auch das Potenzial, ein alternatives Produktionsverfahren für Fructose zu etablieren, die in großem Umfang als Süßungsmittel in der Lebensmittel- und Getränkeherstellung verwendet wird. Zurzeit erfolgt die industrielle Fructoseherstellung überwiegend ausgehend von Stärke, die enzymatisch zu Glucosesirupen hydrolysiert und anschließend durch enzymatische Isomerisierung mit Glucose-Isomerase zu Fructosesirup umgesetzt wird. Bei kostengünstiger Ver-

Tabelle 17

### Ansätze und Ergebnisse von Experimenten zur heterologen Expression pflanzlicher Fructanbiosynthesegene in heterologen Wirtspflanzen

GVP	Enzym/Gen aus	in der GVP synthetisierter Fructantyp
<i>Cichorium intybus</i>	6G-FFT aus Zwiebel	Inulin und neo-Inulin (wie in der Zwiebel)
	6-SFT aus Gerste	Inulin und Gersten-Fructan
Zuckerrübe	1-SST aus Topinambur ( <i>Helianthus tuberosus</i> , engl. Jerusalem artichoke)	1-Kestose und Inulin (Kettenlänge 4–5 Fructoseeinheiten)
	1-SST und 6G-FFT aus Zwiebel	neo-Inulin (wie in der Zwiebel)
Kartoffel	1-SST und 1-FFT aus Artischocke ( <i>Cynara scolymus</i> , engl. globe artichoke)	Inulin (Kettenlänge bis 200 Fructoseeinheiten)

Quelle: Hüsing 2005a, nach Ritsema/Smeekens (2003a u. b)

füßbarkeit von Fructanen ließe sich Fructose aber auch durch enzymatische Hydrolyse von Fructanen industriell herstellen. Entsprechende technische Verfahren sind entwickelt worden, können aber mit der weit entwickelten Fructoseherstellung aus Stärke bzw. Saccharose wirtschaftlich (noch?) nicht konkurrieren.

### 1.3.2 Fettsäuren, Öle und Fette

Fette begünstigen wegen ihrer hohen Energiedichte die Entstehung von Übergewicht. Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung sollte die Energiezufuhr aus Fett nur 30 Prozent der Nahrungsenergie betragen, doch wird dieser Richtwert in allen Altersgruppen von erwachsenen Männern und Frauen deutlich überschritten und liegt durchschnittlich bei 36 Prozent (Karg et al. 2000). Darüber hinaus ist auch die Zusammensetzung des Fettes von Bedeutung. Sie hat einen Einfluss auf die Entstehung von Arteriosklerose und ihrer Manifestation in koronaren Herzerkrankungen (Herzinfarkt) sowie auf die Entstehung bestimmter Krebsarten (Wolfram 2000).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wird angestrebt, zum einen den Anteil an Fett an der gesamten Energiezufuhr zu senken und zum anderen die Art der aufgenommenen Fettsäuren zu beeinflussen. Hierzu kommen folgende Strategien in Betracht:

- Senkung des Fettanteils durch
  - Veränderung der Makronährstoffzusammensetzung, Verringerung des Lipidanteils zugunsten von Kohlenhydraten und Proteinen,
  - Einsatz von Fettersatz- und Fettaustauschstoffen,
  - Verringerung der Fettstoffwechselung durch Verringerung der Fettabsorption (z. B. durch Olestera);
- Änderung des Fettsäuremusters in der aufgenommenen Nahrung durch
  - Ersatz tierischer durch pflanzliche Fette,
  - Verwendung von Fetten, die reich an ernährungsphysiologisch günstigen Fettsäuren sind,
  - Umesterung von Nahrungsfetten, Verwendung strukturierter Lipide,
  - Züchtung von Ölpflanzen mit für Ernährungszwecke maßgeschneidertem Fettsäuremuster.

Bei den GVP-Ansätzen, die zur Erzielung gesundheitlich relevanter Veränderungen der Fettaufnahme beitragen sollen (Tab. 18), liegt der Fokus der FuE-Arbeiten auf der Optimierung ernährungsphysiologisch günstiger Fettsäureprofile. Diese werden im Folgenden überblicksartig diskutiert, danach werden GVP zur Herstellung langkettiger, mehrfach ungesättigter Fettsäuren ausführlicher vorgestellt.

### GVP mit maßgeschneidertem Fettsäuremuster

Um ernährungsphysiologisch günstige Fettsäuremuster zu erreichen, wurde vorrangig die Strategie verfolgt, die Gene der an der Fettsäuresynthese direkt beteiligten Enzyme zu klonieren, zu charakterisieren und ihre Expression dann in den Zielorganismen mittels gentechnischer Methoden zu erhöhen bzw. zu verringern. Auf diese Weise wurden in GVP folgende Veränderungen des Fettsäuremusters realisiert:

- Einführung von Doppelbindungen, dadurch Erhöhung des Anteils ungesättigter Fettsäuren;
- Veränderungen der Kettenlängen sowohl gesättigter als auch ungesättigter Fettsäuren;
- Einführung von funktionellen Gruppen (insbesondere für chemisch-technische Anwendungen der resultierenden Fettsäuren).

Dabei zeigte sich, dass entsprechende Veränderungen im Fettsäuremuster durch die Einführung bzw. Ausschaltung einzelner Gene grundsätzlich möglich sind. Allerdings bleiben die erzielbaren Veränderungen im Fettsäuremuster der GVP in der Regel in demjenigen Rahmen, der auch in Wildpflanzen bzw. konventionell gezüchteten Pflanzen erzielt werden kann, oder bleiben sogar dahinter zurück. „Dramatische“ Veränderungen des Fettsäuremusters werden hingegen in der Regel nicht erzielt. Jedoch können durchaus unerwünschte Effekte in den GVP auftreten, darunter eine Verringerung des Ölertrags, verstärkter Abbau der neu synthetisierten Fettsäuren, Beeinträchtigung der Keimung oder Veränderungen im Fettsäuremuster, die über die intendierte Veränderung hinausgehen. Da entsprechende GVP bislang in der Regel keine komparativen Vorteile gegenüber konventionell gezüchteten Pflanzen aufweisen, gleichzeitig aber Landwirte, Lebensmittelindustrie und Verbraucher Vorbehalte gegenüber GVP haben, ist es unwahrscheinlich, dass unter diesen Bedingungen GVP konventionelle Sorten in signifikantem Umfang verdrängen können (Drexler et al. 2003). Dies trifft z. B. auf die bereits mehrfach erwähnte Sojabohne mit erhöhtem Ölsäuregehalt zu (Kap. III.1.2.2, Tab. 11; Pickardt/de Kather 2004, S. 13).

Für künftige FuE-Arbeiten geht man mittlerweile davon aus, dass weitergehende gentechnische Veränderungen erforderlich sind, die nicht nur die unmittelbar an der Synthese der Fettsäuren beteiligten Gene und Proteine adressieren. Vielmehr sind auch Gene und Proteine einzubeziehen, die eine Rolle bei der Ablösung der neu synthetisierten Fettsäure vom Ort ihrer Synthese spielen oder die ihren Einbau in Zellmembranen verhindern und sie statt dessen in Speicherlipide lenken (Singh et al. 2005).

### GVP zur Bereitstellung mehrfach ungesättigter Fettsäuren

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (engl. polyunsaturated fatty acids, PUFA) sind Fettsäuren mit mehreren Doppelbindungen. Einige PUFA sind für den Menschen essenziell, müssen also mit der Nahrung zugeführt werden,

Tabelle 18

**Zielsetzungen für gentechnisch veränderte ölliefernde Pflanzen für funktionelle Lebensmittel**

Zielsetzung	Strategie
Veränderung des Ölgehalts	Verringerung des Ölanteils an der Makronährstoffzusammensetzung (insbesondere für GVP für den direkten Verzehr)  Erhöhung des Ölgehalts zur Senkung von Produktionskosten und zur Produktivitätssteigerung (insbesondere für GVP mit ernährungsphysiologisch erwünschtem Fettsäuremuster)
Fettersatz- und -austauschstoffe	Bereitstellung von Fructanen, die als Fettaustauschstoffe verwendet werden
Maßschneidung des Fettsäuremusters für Ernährungszwecke	Verringerung des Anteils gesättigter Fettsäuren; Erhöhung des Anteils einfach und mehrfach ungesättigter Fettsäuren  Einstellung eines günstigen Verhältnisses der n-6 zu n-3 Fettsäuren (Ernährungsempfehlung 5:1)  Vermeidung der Bildung trans-ungesättigter Fettsäuren (GVP mit hohen Stearin- bzw. Ölsäureanteilen)  konjugierte Linolensäure zur Steigerung des Energieverbrauchs
Erweiterung des Spektrums an Fettsäuren, die zu vergleichsweise niedrigen Preisen und in großen Mengen zur Verfügung stehen	langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren (long chain PUFA), insbesondere Arachidonsäure (AA), Eicosapentaensäure (EPA), Docosahexaensäure (DHA)

Quelle: Hüsing 2005a

anderen wird eine gesundheitsfördernde Funktion zugeschrieben, da sie im Körper in biologisch hoch aktive Substanzen (Thromboxane, Leukotriene und Prostaglandine) umgewandelt werden, die wiederum an Entzündungsreaktionen, der Regulation des Blutdruckes, der Blutgerinnung und Signalprozessen beteiligt sind.

Deshalb sind PUFA, und insbesondere langkettige PUFA (LCPUFA) mit Kettenlängen von 20 und mehr C-Atomen, als Bestandteile von funktionellen Lebensmitteln von großem Interesse. Zielprodukte sind Babynahrung und funktionelle Lebensmittel für stillende Mütter, Margarine und andere Streichfette sowie Nahrungsergänzungsmittel und Produkte für die klinische Ernährung. Wegen ihrer Bedeutung für die frühkindliche Entwicklung des Nervensystems und der Retina (Augennetzhaut) haben einige Gesundheitsbehörden Empfehlungen zur Anreicherung von Säuglingsnahrung mit AA (Arachidonsäure) und DHA (Docosahexansäure) ausgesprochen (Lopez Alonso/Garcia-Maroo 2000). Die meisten PUFA sind kommerziell erhältlich. Sie werden entweder aus pflanzlichen Ölen oder Fischölen isoliert oder durch fermentative Verfahren mit Bakterien, Pilzen oder Mikroalgen hergestellt. Eine Biosynthese in GVP könnte möglicherweise helfen, die folgenden Probleme bzw. Restriktionen der bisherigen Quellen zu überwinden (Domergue et al. 2005; Green 2004; Lopez Alonso/Garcia-Maroo 2000; Qi et al. 2004):

- Unzureichende und qualitativ beeinträchtigte Verfügbarkeit aus Fischölen: Modellrechnungen zufolge würden die – zudem wegen Überfischung weltweit abnehmenden – Fischbestände nicht ausreichen, um die empfohlene Aufnahme von EPA (Eicosapentaensäure) und DHA aus Fischölen bestreiten zu können. Darüber hinaus könnten die Fischöle mit Toxinen wie polychlorierten Biphenylen, Dioxinen, Schwermetallen u. ä. belastet sein. Auch Aquakulturen bieten keine nachhaltige Lösung, da sie eine Supplementierung des Fischfutters mit DHA und EPA erfordern würden. Darüber hinaus gibt es Bevölkerungsgruppen, denen aus verschiedenen Gründen der Verzehr von ausreichenden Fischmengen nicht möglich ist (Kosten, Verfügbarkeit, vegetarische Ernährungsweise, Allergien gegenüber Fisch).
- Eingeschränkte Verfügbarkeit aus (höheren) Pflanzen: Einige PUFA werden kommerziell aus Pflanzen extrahiert, die jedoch züchterisch kaum bearbeitet sind und daher vergleichsweise niedrige Erträge und Produktivitäten aufweisen, was zu hohen Aufarbeitungskosten führt. Jahreszeitlich und klimatisch bedingte Schwankungen der Ölverfügbarkeit und -zusammensetzung treten auf. Für andere PUFA sind keine höheren Pflanzen bekannt, die zur Synthese dieser LCPUFA befähigt wären.

- Kostenintensive Herstellung in fermentativen Verfahren: Die fermentative Herstellung von PUFA mit Hilfe von Bakterien, Pilzen und Mikroalgen wird – teilweise im kommerziellen Maßstab – praktiziert und kann aufgrund der Produktion unter kontrollierten Bedingungen PUFA jahreszeitenunabhängig von gleichbleibender Qualität liefern. Als Nachteil gelten hohe Investitions- und Betriebskosten.

Alle höheren Pflanzen vermögen zwar die C18-PUFA LA (Linolensäure) und ALA ( $\alpha$ -Linolensäure) zu synthetisieren, doch sind keine höheren Pflanzen bekannt, die diese PUFA weiter verlängern und Doppelbindungen einführen können, um AA, EPA und DHA zu synthetisieren. Um diese LCPUFA in höheren Pflanzen zu synthetisieren, müssten daher die Gene für die entsprechenden Stoffwechselwege aus Bakterien oder Pilzen eingebracht werden (Huang et al. 2004). Dabei ist es prinzipiell bzw. theoretisch möglich, auf bekannte Stoffwechselwege zurückzugreifen oder aber durch Rückgriff auf verschiedene Quellen einen neuartigen Stoffwechselweg zu konstruieren (Green 2004).

2004 wurde ein erster Erfolg bei der Entwicklung von GVP zur Herstellung von AA, EPA und DHA erzielt. Es wurde gezeigt, dass AA und EPA in der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* synthetisiert werden können, wenn die Biosynthesegene des  $\delta$ -8-Weges eingebracht werden, die aus Mikroalgen bzw. einem Pilz isoliert worden waren (Qi et al. 2004). Bevor eingeschätzt werden kann, ob LCPUFA tatsächlich ökonomisch sinnvoll in höheren Pflanzen produziert werden können, müssten folgende Entwicklungsschritte bewältigt worden sein (Green 2004):

- Erbringen des Nachweises, dass auch DHA, ausgehend von EPA, in höheren Pflanzen synthetisiert werden kann;
- Etablierung der Biosynthesewege in agronomisch interessanten Ölpflanzen – hierfür werden Lein, Sojabohne und Sonnenblume favorisiert, da sie hohe Gehalte der Fettsäuren LA und ALA aufweisen (Cirpus 2004; Domergue et al. 2005; Qi et al. 2004);
- Akkumulation der LCPUFA in Samen statt in Blättern ohne Beeinträchtigung der Samenkeimung – über die Herstellung transgener Leinpflanzen mit einem EPA- und AA-Anteil von bis zu 1,2 Prozent bzw. 3 Prozent an den Gesamtfettsäuren im Samenöl wurde berichtet (Cirpus 2004; Wu et al. 2005);
- signifikante Erhöhung der LCPUFA-Gehalte in der GVP über die bisher erreichten Konzentrationen hinaus.

Entsprechende Forschungsarbeiten wurden bzw. werden im BMBF-Leitprojekt NAPUS 2000 (Leckband et al. 2002) sowie innerhalb des Integrierten Projektes LipGene im 6. Rahmenprogramm der EU (Kap. III.1.2.3) durchgeführt. Die BASF Plant Science GmbH ist der daran maßgeblich beteiligte Industriepartner.

Neben diesen FuE-Arbeiten zur Bereitstellung von AA, EPA und DHA in GVP wird auch daran gearbeitet, die

Fähigkeit zur GLA-Synthese in hoch produktive Ölpflanzen zu transferieren. Bislang wird GLA ( $\gamma$ -Linolensäure) aus Pflanzen isoliert, die züchterisch wenig bearbeitet sind und daher niedrige Erträge aufweisen. Durch Übertragung des GLA-Synthesegens, das für eine  $\delta$ 6-Desaturase katalysiert, in den Sarepta-Senf (*Brassica juncea*) wurden GLA-Gehalte erzielt, die bis zu 40 Prozent der gesamten Fettsäuren im Samenöl ausmachten (Hong et al. 2002). Dies liegt deutlich über den Gehalten von bis zu 16 Prozent, die in den üblicherweise als Produktionsorganismen verwendeten Pflanzen gefunden werden (Napier 2000).

### 1.3.3 Proteine, Peptide und Aminosäuren

Innerhalb des Konzepts der funktionellen Lebensmittel sind Proteine, Peptide und Aminosäuren in folgender Hinsicht von Interesse:

- Bioaktive Peptide: Aus In-vitro-Experimenten bzw. Fütterungsversuchen mit Versuchstieren ist bekannt, dass aus bestimmten Nahrungsproteinen kurzkettige, drei bis neun Aminosäuren umfassende Peptide durch Verdauung oder lebensmitteltechnologische Verarbeitung freigesetzt werden können, die Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-, Immun- und Nervensystem und das endokrine System haben. Es wird angestrebt, bioaktive Peptide in funktionelle Lebensmittel zu integrieren. Im Mittelpunkt der FuE-Arbeiten stehen die Aufbereitung natürlicher Proteinfractionen (z. B. aus Ei, Milch und Molke, pflanzlichen Proteinen o. ä.) durch spezielle Technologien und deren Integration in Lebensmittel in wirksamer Form (Gobbetti et al. 2002; Kitts/Weiler 2003; Korhonen/Pihlanto 2003; Pihlanto/Korhonen 2003; Silva/Malcata 2005).
- Hypoallergene Nahrungsmittel: In diesen Nahrungsmitteln sind diejenigen Proteine, die Lebensmittelallergien auslösen können, spezifisch reduziert oder ihre Allergenität verringert worden.
- Beeinflussung von Hungergefühl, Appetit und Sättigung: Man hofft, durch ein erhöhtes Protein-Kohlenhydrat-Verhältnis die Energieaufnahme über die Nahrung verringern zu können, da ein Sättigungsgefühl eher eintritt (Dye/Blundell 2002).
- Erhalt und Steigerung körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit: Die zusätzliche Zufuhr von Proteinen und Aminosäuren kann beispielsweise für Hochleistungssportler erforderlich sein. Proteine gehören zu den Nährstoffen, die Gedächtnisleistungen und Aufmerksamkeit beeinflussen können (Dye/Blundell 2002).

Von diesem Spektrum des Einsatzes von Proteinen, Peptiden und Aminosäuren für Ernährungszwecke wird bislang nur ein kleiner Ausschnitt durch GVP-Ansätze abgedeckt. Intensiv bearbeitet wurde bislang die Erhöhung des ernährungsphysiologischen Wertes pflanzlicher Nahrungs- und Futtermittel durch die Erhöhung des Gehalts an den essenziellen Aminosäuren Lysin, Methionin, Threonin und Tryptophan, um Aminosäure-Mangelerscheinungen zu vermeiden. Da in Deutschland die Zufuhr an

Protein sowie an essenziellen Aminosäuren in allen Altersgruppen seit vielen Jahren deutlich die empfohlenen Werte übersteigt und Mangelerscheinungen nur in Ausnahmefällen auftreten (Karg et al. 2000), werden diese Entwicklungslinien hier nicht näher behandelt.

Demgegenüber kommt prinzipiell möglichen Ansätzen, den Gehalt an bioaktiven Peptiden und das Protein-Kohlenhydrat-Verhältnis mittels GVP zu beeinflussen, aktuell noch keine Bedeutung zu. Im Folgenden werden GVP-Ansätze zur Bereitstellung hypoallergener Nahrungsmittel ausführlicher vorgestellt, da gentechnische Ansätze hier in Teilbereichen spezifische Beiträge leisten können, die mit anderen Lebensmitteltechnologien (Sathe et al. 2005) nicht erzielbar wären.

### Hypoallergene Lebensmittel

Lebensmittelallergien sind antikörper- oder zellvermittelte Immunreaktionen auf bestimmte Lebensmittelkomponenten. Zur Häufigkeit „echter“ Lebensmittelallergien gibt es für Deutschland noch keine exakten Zahlen, doch dürfte sie in der Größenordnung von 1,4 bis 2,4 Prozent der Erwachsenen und 0,3 bis 7,5 Prozent der Kinder liegen. Der Großteil der Lebensmittelallergien wird durch sieben bis zehn verschiedene Lebensmittel ausgelöst. Als Allergene wirken einige wenige, bestimmte Proteine dieser Lebensmittel (Breiteneder/Radauer 2004; Tsuji et al. 2001). Während es einerseits Gegenstand der aktuellen Debatte und Forschungsarbeiten ist zu klären, inwieweit Lebensmittel aus GVP eine erhöhte Allergenität aufweisen können (Metcalf 2005; Shewry et al. 2001; Taylor 2002), werden andererseits auch zwei gentechnische Strategien verfolgt, das Potenzial von Nahrungspflanzen, allergische Reaktionen auszulösen, zu verringern:

- Ausschaltung der allergieauslösenden Proteine in GVP durch verschiedene Gene-Silencing-Techniken (Bhalla/Singh 2004): Diese Option konkurriert mit lebensmitteltechnologischen Verfahren zur spezifischen Reduzierung dieser Proteine in Lebensmitteln.
- Veränderung der Epitope der allergieauslösenden Proteine in GVP, so dass sie keine Immunantwort mehr auslösen: Diese Strategie kann nur durch gentechnische Ansätze umgesetzt werden. Sie ist insbesondere dann angezeigt, wenn das allergene Zielprotein wichtige physiologische Funktionen in der Pflanze erfüllt oder wesentlich zur Funktionalität des Lebensmittels beiträgt.

Stand und Perspektiven von GVP-Ansätzen zur Herstellung hypoallergener Lebensmittel lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Es konnte der grundsätzliche Nachweis erbracht werden, dass sich Hauptallergene in verschiedenen Nahrungspflanzen, darunter Reis (Tada et al. 1996), Sojabohne (Herman et al. 2003) und Apfel (Gilissen et al. 2005), durch gentechnische Ansätze verringern oder ganz entfernen lassen.
- Bei Antigenen von Gras-, Birken-, Raps-, Apfel- und Kirschkollen gelang es, Epitope so zu verändern, dass

ihre Allergenität verringert wurde (Shewry et al. 2001; Singh et al. 1999). Arbeiten mit dem Samenprotein von Buchweizen (*Fagopyrum esculentum*) (Yoshioka et al. 2004) sowie GVP-Ansätze<sup>15</sup> zur Ergänzung lebensmitteltechnologischer Ansätze für die Bereitstellung glutenfreier Getreideprodukte (Gallagher et al. 2004) sind angelaufen. Allerdings wurden dabei die rekombinanten und in ihrer Struktur modifizierten Antigene bislang nur heterolog in Bakterien, z. B. in *Escherichia coli*, exprimiert und anschließend ihre allergene Wirkung *in vitro* und am Menschen geprüft. Eine Einführung der entsprechenden modifizierten Gene in die Ursprungspflanze ist bislang nicht publiziert worden.

- Zudem erhofft man sich neue Möglichkeiten für die Immuntherapie von Lebensmittelallergien: Zum einen könnte man die rekombinanten Allergene mit modifizierten Epitopen für Desensibilisierungen einsetzen, zum anderen könnten die Immuntherapien wegen der hohen Antigenreinheit und verringerter anaphylaktischer Aktivität sicherer und wirksamer werden.

Durch die molekulare Charakterisierung pflanzlicher Gene konnten Proteineigenschaften identifiziert werden, die wesentlich zur Allergenität beitragen. Trotzdem ist die sichere Vorhersage der Allergenität eines bestimmten Proteins aufgrund struktureller und funktioneller Merkmale bislang nicht möglich.

Insgesamt erscheint auf Basis des derzeitigen Erkenntnisstands die Erzeugung hypoallergener Nahrungsmittel mit Hilfe von GVP höchstens langfristig möglich.

### 1.3.4 Antioxidantien

Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffmoleküle erfüllen einerseits eine lebenswichtige Funktion in vielen Stoffwechselprozessen, können andererseits aber auch biologische Makromoleküle wie Proteine, Lipide und DNA schädigen und damit zur Entstehung bzw. zum Fortschreiten bestimmter Krankheiten beitragen, wenn die Schutzmechanismen aus dem Gleichgewicht geraten. Dazu gehören auch Nahrungsantioxidantien. Dies sind Lebensmittelbestandteile, welche die negativen Wirkungen von reaktiven oxidativen Substanzen auf die normalen physiologischen Funktionen im Menschen signifikant verringern (Krinsky et al. 2003, S. 182).

Durch zahlreiche epidemiologische Studien ist belegt, dass eine Ernährung, die reich an natürlicherweise vorkommenden Antioxidantien (aus Obst, Gemüse und Getreide, Ölen und Fetten) ist, mit einem verringerten Risiko für Krankheiten korreliert, bei deren Entstehung bzw. Fortschreiten oxidative Prozesse eine wichtige Rolle

<sup>15</sup> Zum Beispiel das Verbundprojekt „Entwicklung von Weizen-, Roggen- und Gerstenproteinen ohne Zöliakie-Toxizität und deren Verwendung zur Herstellung von Lebensmitteln“, Förderung durch das BMBF von 2000 bis 2005, sowie ein Forschungsprojekt an der Wageningen Universität (NL). Durch genom-basierte Ansätze, Epitopscreening und Toxizitätsbestimmungen sollen Weizensorten mit geringer biologischer Aktivität und Toxizität identifiziert bzw. hergestellt werden (<http://www.allergymatters.org>, menu research programmes).

spielen. Zu diesen Krankheiten zählen u. a. bestimmte Krebsformen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Grauer Star, altersabhängige Makuladegeneration, rheumatoide Arthritis sowie mehrere neurodegenerative Erkrankungen. Daneben konnte die antioxidative Wirkung vieler isolierter Nahrungsantioxidantien auch in vitro demonstriert werden. Was zurzeit noch fehlt ist der Nachweis, dass durch gezielte erhöhte Zufuhr von Antioxidantien mit der Nahrung tatsächlich das Erkrankungsrisiko für bestimmte Krankheiten gesenkt werden kann. Entsprechende Interventionsstudien sind Gegenstand der aktuellen Forschung (Astley 2003). Offene Fragen lauten dabei:

- Welches ist die tatsächlich bioaktive Substanz, d. h. welcher Komponente der komplex zusammengesetzten Nahrungsmittel ist die antioxidative und präventive Wirkung ursächlich zuzuschreiben?
- Wie sind Wirkungsmechanismus und Wirkort? Anhand welcher Biomarker lässt sich dies verfolgen bzw. nachweisen (Mensink et al. 2003; Rafter et al. 2004)?
- Wie ist die Bioverfügbarkeit (Aufnahme von Antioxidantien aus der Nahrung, ihrer Verteilung im Körper sowie ihrer Aufnahme in die Zielgewebe)?

Obwohl diese Fragen für die meisten Antioxidantien noch der weiteren Klärung bedürfen, sind bereits zahlreiche funktionelle Lebensmittel auf dem Markt, die mit antioxidativ wirkenden Substanzen angereichert sind. Von besonderem Interesse sind die folgenden Substanzen bzw. Substanzgruppen:

- Carotinoide: Während natürlicherweise etwa 700 verschiedene Carotinoide vorkommen, sind bislang nur wenige als Bestandteil von funktionellen Lebensmitteln näher untersucht worden. Am besten untersucht sind Carotinoide, die im Körper zu Vitamin A umgewandelt werden können (Provitamin A, z. B.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Carotin), für die jedoch trotz vielfältiger Versuche bislang kein überzeugender Nachweis geführt werden konnte, dass eine erhöhte Vitamin-A-Aufnahme mit der Nahrung einen wesentlichen Beitrag zur Reduzierung des Erkrankungsrisikos für bestimmte Krebsarten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen leistet (z. B. Kri-tharides/ Stocker 2002; Mannisto et al. 2004). Eine gesicherte gesundheitliche Wirkung besteht nur in der Vermeidung von Vitamin-A-Mangelerscheinungen (Kap. III.1.3.6). Vor diesem Hintergrund richtet sich das Interesse auf die Carotinoide Lycopin, Zeaxanthin und Lutein. Lycopin wird eine Senkung des Erkrankungsrisikos für Prostatakrebs zugeschrieben (Giovannucci 2002), während Lutein und Zeaxanthin zur Vermeidung von Altersblindheit durch Makuladegeneration beitragen sollen (Krinsky et al. 2003), doch steht ein lückenloser Beweis für ihre Beteiligung an der Senkung des jeweiligen Krankheitsrisikos noch aus.
- Vitamine A, C und E: Die Vitamine A, C und E werden industriell in vergleichsweise großen Mengen produziert, da sie auch als Farbstoffe, Futtermittelzusätze und technische Antioxidantien eingesetzt werden (Kap. III.1.4.3). Wegen ihrer etablierten industriellen Produktionsprozesse und der höheren Gewinnmargen

im Markt für funktionelle Lebensmittel besteht großes Interesse, sie auch als Inhaltsstoffe funktioneller Lebensmittel zu etablieren. Allerdings konnten die gesundheitsfördernden Eigenschaften, die den antioxidativ wirkenden Vitaminen A, C und E zugeschrieben werden und die durch höhere Vitaminzufuhr erreicht werden sollen als diejenigen, die zur Vermeidung von Mangelschäden erforderlich sind, bislang noch nicht überzeugend nachgewiesen werden (Karg et al. 2000).

- Polyphenole, insbesondere Flavonoide: Polyphenole mit ihrer Untergruppe der Flavonoide stellen eine mehr als 8 000 verschiedene Substanzen umfassende, im Pflanzenreich weit verbreitete Gruppe von sekundären Inhaltsstoffen dar. Zu den in Lebensmitteln und Getränken pflanzlichen Ursprungs häufig auftretenden Flavonoiden gehören Quercetin, Kaempferol, Myricetin, Apigenin und Luteolin (Ross/Kasum 2002). Als Bestandteile von funktionellen Lebensmitteln sollen Polyphenole bzw. Flavonoide verschiedene physiologische Wirkungen hervorrufen. Für die angestrebte Verringerung des Erkrankungsrisikos von bestimmten Krebsarten und Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind insbesondere ihre antioxidativen Eigenschaften, die antiöstrogenen Wirkungen der Isoflavone sowie ihre Fähigkeit, die Vermehrung von Krebszellen zu hemmen, von Bedeutung (Ross/Kasum 2002).
- Glucosinolate: Während Glucosinolate bislang vor allem als antinutritive Substanzen in Lebens- und Futtermitteln aufgefasst wurden, deren Gehalt durch züchterische Maßnahmen verringert wurde (Watzl 2001), werden die anticarcinogenen Eigenschaften ihrer Spalt- und Abbauprodukte, meist Isothiocyanate, Thiocyanate und Nitrile (Keck/Finley 2004; Mikkelsen et al. 2002), erst seit wenigen Jahren erforscht. Hinweise auf die Eigenschaft von Glucosinolaten, das Erkrankungsrisiko für bestimmte Krebsarten zu senken, stammen überwiegend aus epidemiologischen Untersuchungen sowie aus In-vitro-Untersuchungen und Tierexperimenten zum Wirkungsmechanismus, wobei in der Regel ganze Lebensmittel (z. B. Brokkoli) bzw. deren komplex zusammengesetzte Extrakte verwendet werden. Die Identifizierung der bioaktiven Spezies in diesen Gemischen, und damit auch von Zielsubstanzen für eventuelle GVP-Ansätze, befindet sich noch in einem frühen Forschungsstadium.

Bislang werden diese Antioxidantien durch chemische Synthese (v.a. Carotinoide, Vitamin C und E), konventionell biotechnologisch (Carotinoide, Vitamin C) oder durch Extraktion aus Pflanzen (Flavonoide und Glucosinolate) hergestellt.

### GVP-Strategien

Es werden die folgenden Ziele und Strategien – teilweise in Kombination – verfolgt, um Antioxidantien mittels GVP für funktionelle Lebensmittel bereitzustellen:

- Erhöhung von Gehalt und Ertrag natürlich vorkommender Antioxidantien;
- Änderung und Erweiterung des Spektrums der Antioxidantien;

- heterologe Synthese, d. h. Transfer der Fähigkeit zur Synthese bestimmter Antioxidantien von Nicht-Nahrungsmittelpflanzen, agronomisch wenig bearbeiteten Pflanzen oder selten verzehrten Pflanzen in Hauptnahrungsmittelpflanzen;
- Bereitstellung neuartiger, natürlicherweise nicht vorkommender Antioxidantien. Durch kombinatorische Biosynthese (d. h. die Kombination von Genen bzw. Enzymen aus verschiedenen Organismen und mit verschiedenen Substrat- und Reaktionsspezifitäten sowie die Veränderung der Enzymeigenschaften) ist es gelungen, neue Biosynthesewege für Carotinoide in GVO zu etablieren und strukturell neuartige Carotinoide biosynthetisch herzustellen, die möglicherweise verbesserte antioxidative Eigenschaften aufweisen (Sandmann 2003; Umeno et al. 2005). Diese Strategie ist bislang auf bakterielle Modellorganismen begrenzt, wobei die Carotinoidbiosynthese zurzeit eher als Modellstoffwechselweg dient, um die prinzipielle Möglichkeit der kombinatorischen Biosynthese zu demonstrieren. Eine Ausdehnung auf pflanzliche Modellsysteme einerseits und eine Anwendung in Entwicklungsprojekten von industrieller Relevanz andererseits steht noch aus.

Weiter fortgeschritten und zudem auch auf ernährungsrelevante Fragestellungen ausgerichtet sind GVP-Ansätze zur Bereitstellung von Vitamin E, ausgewählten Carotinoiden und einigen Flavonoiden. Die Arbeiten beschränken sich in diesem Frühstadium der Entwicklung notwendigerweise noch auf ganz wenige Vertreter der großen Substanzgruppen, so dass hier das Potenzial der strukturellen Vielfalt nicht ansatzweise ausgeschöpft wird. Bei weiteren Vertretern dieser Substanzgruppen sowie bei Vitamin C und den Glucosinolaten ist die GVP-Forschung (noch) weitgehend auf die Grundlagenforschung beschränkt bzw. nicht spezifisch auf ernährungsphysiologische Fragestellungen ausgerichtet. Von den oben genannten vier Strategien werden die beiden erstgenannten für alle hier betrachteten Gruppen von Antioxidantien verfolgt, wohingegen Strategie 3 bislang nur auf ausgewählte Carotinoide („Goldener Reis“, „Goldener Senf“, „Zeaxanthinkartoffel“) sowie Isoflavone in Nicht-Sojabohnen angewendet wurde.

GVP-Ansätze zur Bereitstellung von Antioxidantien für funktionelle Lebensmittel können prinzipiell auf einer breiten Basis pflanzenmolekularbiologischer Grundlagenforschung aufsetzen, da einige der relevanten Stoffwechselwege als Modellsysteme für das „Metabolic Engineering“ von Stoffwechselwegen des Sekundärstoffwechsels dienen. Wegen der Beteiligung an Blüten- und Fruchtfarben können Mutationen und Veränderungen im Flavonoid- und Carotinoidstoffwechsel leicht erkannt werden. Dadurch liegt eine Vielzahl von Erkenntnissen aus klassischen Experimenten über die Stoffwechselwege und beteiligten Enzyme sowie eine Vielzahl gut charakterisierter Mutanten vor. Allerdings ist anzumerken, dass gegenüber dem Primärstoffwechsel, der in den verschiedenen Pflanzen weitgehend gleich abläuft und über den Kohlenhydrate, Fette und Proteine entstehen, der oft hochspezifische Sekundärstoffwechsel vergleichsweise wenig bzw. nur für wenige Substanzen und in wenigen

Pflanzenarten genauer erforscht ist. Die sekundären Inhaltsstoffe zeichnen sich nicht nur durch eine große strukturelle Vielfalt, sondern auch durch eine große physiologische Funktionsvielfalt, Wechselwirkung mit anderen Stoffwechselprodukten und eine hohe Varianz in Abhängigkeit von Entwicklungs- und Umweltfaktoren aus. Diese Komplexität begrenzt die Vorhersehbarkeit von Eingriffen in entsprechende Stoffwechselwege (s. u.) genauso wie von ernährungsphysiologischen Wirkungen nach Isolierung der Einzelsubstanzen aus dem bisherigen Lebensmittelkontext (der Gesamtpflanze bzw. entsprechender Teile).

In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe der an der Biosynthese und -regulation von Carotinoiden, Flavonoiden, Glucosinolaten und Vitaminen beteiligten Gene – zum Teil aus vielen verschiedenen Organismen – isoliert, kloniert und charakterisiert (Broun 2005; Herbers 2003; Koes et al. 2005; Lee/Schmidt-Dannert 2002; Memelink 2005; Mikkelsen et al. 2002; Römer/Fraser 2005; Wittstock/Halkier 2002). Daran anschließende gentechnische Ansätze zielten meist darauf, eine quantitative und qualitative Beeinflussung des Antioxidantienprofils durch Überexpression, Ausschalten bzw. Herunterregulierung einzelner oder weniger Gene bzw. durch Aufhebung der Feedback-Inhibierung von Schlüsselenzymen, die direkt an der Biosynthese der Antioxidantien beteiligt sind, zu erreichen. In ganz wenigen Fällen wurden auch Transkriptionsfaktoren eingesetzt, um den Stofffluss durch bestimmte Stoffwechselwege koordiniert zu erhöhen (Gantet/Memelink 2002), so z. B. bei Tomaten mit erhöhtem Flavonolgehalt (Bovy et al. 2002), zur Steigerung der Vitamin-E-Synthese in Arabidopsis (van Eenennaam et al. 2004) und zur Erhöhung der Isoflavonsynthese in Sojabohnen (Yu et al. 2003).

Erzielt werden konnte meist ein sog. „proof of principle“, d. h. der vermutete und beabsichtigte Effekt einer Veränderung des Antioxidantienprofils konnte hervorgerufen werden, allerdings häufig quantitativ entweder sehr schwach oder aber sehr schwankend (z. B. Muir et al. 2001; Paine et al. 2005; Ravello et al. 2003; Römer et al. 2002; Shewmaker et al. 1999). Die absoluten Antioxidantiengehalte im Zielgewebe der GVP lagen bislang in der Regel unter den Werten, die in antioxidantienreichen, konventionell gezüchteten Sorten vorhanden sind. Gleichzeitig wurde vergleichsweise häufig von überraschenden Veränderungen der Antioxidantienprofile sowie auch von weiteren unerwarteten Nebeneffekten berichtet (z. B. Mehta et al. 2002; Römer et al. 2000; Schaub et al. 2005; Tucker 2003).<sup>16</sup> Die überwiegende Zahl der GVP, die für die Bereitstellung von Antioxidantien entwickelt wurden, stellt daher bislang eher Prototypen dar.

Freisetzungsversuche mit GVP, die in ihrer Antioxidantien-synthese im Hinblick auf funktionelle Lebensmittel verändert waren, wurden mit etwa 25 Anträgen seit 1994

<sup>16</sup> Vor diesem Hintergrund weisen viele Autoren auf die Bedeutung der Identifizierung von sog. QTL (quantitative trait loci), d. h. die Substanzmengen steuernde Genomabschnitte, für eine markergestützte Züchtung von antioxidantienreichen Sorten hin (Causse et al. 2002; Santos/Simon 2002; Taylor/Ramsay 2005; Tucker 2003; Wong et al. 2004), die vor allem auch nicht gentechnisch genutzt werden könnte.



vergleichsweise selten beantragt und bezogen sich ausschließlich auf GVP mit verändertem Carotinoidstoffwechsel. Zwar wurden auch für GVP mit verändertem Polyphenol- bzw. Flavonoidstoffwechsel Freisetzung beantragt, jedoch mit der Zielsetzung industrielle Nutzung bzw. Futtermittelanwendungen (Tab. 10 in Kap. III.1.2.1). Möglicherweise ist auch die Entwicklung gentechnisch veränderter Tomaten mit modifiziertem Flavonoidstoffwechsel relativ weit fortgeschritten, doch können diese GVP zunächst in größerem Umfang im Gewächshaus getestet werden. Für Glucosinolate ist die Übertragung der in Arabidopsis gewonnenen Erkenntnisse zur Modifikation des Glucosinolatstoffwechsels auf agronomisch relevante Kreuzblütler gerade erst angelaufen und befindet sich im Stadium der Laborforschung (Li/ Quiros 2002 u. 2003).

Bislang liegen nur wenige Publikationen vor, die eine Abschätzung ermöglichen, inwieweit die in den GVP erzielten Gehalte der gewünschten Antioxidantien für eine ernährungsphysiologisch sinnvolle Antioxidanzzufuhr mit normalen Verzehrsmengen des Pflanzenmaterials ausreichen. Entsprechende Abschätzungen finden sich für gentechnisch veränderten Reis zur Verbesserung der Eisenversorgung und für den sog. „Goldenen Reis“ zur Verringerung von Vitamin-A-Mangelerkrankungen (Kap. III.1.3.6) sowie für Vitamin-E in Sojaöl (Ajjawi/Shintani 2004; van Eenennaam et al. 2003). Allerdings können diese Abschätzungen nur als erste Näherung genutzt werden, da letztlich der Gehalt an bioverfügbaren Antioxidantien entscheidend ist. Die Bioverfügbarkeit kann nur durch Verzehrstudien ermittelt werden. Für antioxidanzreiche GVP sind diese bisher nicht durchgeführt bzw. publiziert worden, für „Goldenen Reis“ sind sie für die nähere Zukunft geplant (Kap. III.1.3.6).

### GVP-Ansätze zur Bereitstellung von Vitamin E

Vitamin E ist für den Menschen essenziell und wirkt zudem als Antioxidans. Eine präventive Funktion bei der Arteriosklerose und bestimmten Krebsarten ist belegt, eine präventive Rolle für weitere Krankheiten wird diskutiert. Vitamin E wird auch als Futterzusatz verwendet, da es die Fleischqualität von Geflügel, Schwein und Rind günstig beeinflusst. In Ölen ist – abgesehen von den ernährungsphysiologischen Wirkungen – ein hoher Vitamin-E-Gehalt erwünscht, da er das Ranzigwerden verzögert und somit die Haltbarkeit erhöht (Rocheford et al. 2002).

12 bis 15 Prozent der Welt-Vitamin-E-Produktion sind natürliches Vitamin E, das meist als das – biologisch nicht so aktive –  $\gamma$ -Tocopherol aus Sojaöl isoliert und anschließend durch chemische Modifikation zu  $\alpha$ -Tocopherol umgewandelt wird (Herbers 2003). Da Soja zu einem großen Anteil aus GVP-Anbau stammt, wird Vitamin E dementsprechend auch aus dem Öl gentechnisch veränderter Sojapflanzen gewonnen.

Für die gentechnische Veränderung des Vitamin-E-Gehalts von Pflanzen werden zwei Strategien verfolgt (Ajjawi/Shintani 2004; DellaPenna 2005; Shintani/DellaPenna 1998):

- Erhöhung des Tocolgehalts: Diese Strategie bietet sich insbesondere für grüne Gemüse an. Sie weisen vergleichsweise geringe Gesamttocolgehalte von etwa 20 bis 50  $\mu\text{g/g}$  Pflanzengewebe auf, doch handelt es sich dabei fast ausschließlich um das bioaktive  $\alpha$ -Tocopherol. Ziel von Metabolic Engineering in diesen Pflanzen ist, den Stofffluss durch den Biosyntheseweg zu erhöhen. Hierzu wurden Gene für Enzyme überexprimiert, die an charakteristischen Verzweigungsstellen des Biosyntheseweges liegen und bei denen daher eine den Metabolitfluss kontrollierende Funktion vermutet werden konnte. Bei den durchgeführten Experimenten (Tab. 19) wurden die bislang besten Ergebnisse in Mais erzielt, bei dem die Homogentisatgeranylgeranyltransferase überexprimiert wurde. Auf diese Weise wurden um den Faktor 8 erhöhte Tocolkonzentrationen im Samen erzielt (Cahoon et al. 2003). Da die Erhöhung aber ganz überwiegend zugunsten der Tocotrienole ging (Erhöhung um Faktor 20), die jedoch vom menschlichen Körper sehr viel schlechter als  $\alpha$ -Tocopherol aufgenommen werden, trägt diese gentechnische Veränderung nur wenig zur direkten Erhöhung des ernährungsphysiologischen Wertes bei.
- Erhöhung des  $\alpha$ -Tocopherolanteils an den Tocolen: Ölpflanzen weisen hohe Tocolgehalte von 330 bis 2 000  $\mu\text{g/g}$  Öl in ihren Samenölen auf. Allerdings ist das Haupttocol das  $\gamma$ -Tocopherol, das nur ein Zehntel der Bioaktivität von  $\alpha$ -Tocopherol aufweist. In Ölpflanzen wird daher Metabolic Engineering vor allem mit dem Ziel durchgeführt, den – bereits hohen – Stofffluss so umzulenken, dass bevorzugt  $\alpha$ -Tocopherol gebildet wird. Von den insgesamt durchgeführten Experimenten (Tab. 19) wurden die bislang besten Ergebnisse in Soja erzielt. In dieser GVP wurden durch Überexpression zweier Methyltransferasen ca. 95 Prozent der  $\delta$ - und  $\gamma$ -Tocopherole zu  $\alpha$ -Tocopherol umgewandelt und dadurch die Vitamin-E-Aktivität um den Faktor 5 erhöht (van Eenennaam et al. 2003). Das Unternehmen Monsanto setzt diese Forschungsarbeiten fort, indem es die Expression der Methyltransferase durch spezifische Transkriptionsfaktoren erhöht (van Eenennaam et al. 2004).

Es wird erwartet, dass durch eine Kombination beider Strategien in einer Pflanze noch höhere Vitamin-E-Gehalte erzielt werden können (Sattler et al. 2004). Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass Vitamin E teilweise über denselben Stoffwechselweg wie auch Provitamin A, Vitamin K, die für die Fotosynthese essenziellen Chlorophylle und bestimmte Phytohormone (Gibbereline) synthetisiert wird. Es besteht daher die Gefahr, dass durch eine verstärkte Stoffflusslenkung in Richtung Vitamin E die anderen genannten Substanzen nicht mehr in ausreichendem Maße gebildet werden. Dies müsste in jedem einzelnen Fall geprüft werden. Darüber hinaus wirft die Möglichkeit, die verschiedenen Tocopherole und Tocotrienole in ihrer Mengen und ihrem Verhältnis zueinander in größerem Umfang zu beeinflussen, die Frage nach der biologischen Aktivität jeder einzelnen Vitamin-E-Form auf, die bislang noch nicht eindeutig geklärt ist (Dörmann 2003).

Tabelle 19

## Übersicht über Metabolic-Engineering-Ansätze zur Steigerung des Vitamin-E-Gehalts in GVP

überexprimiertes Enzym/Gen	GVP	Effekt auf Vitamin-E-Gehalt
Erhöhung des Tocolgehalts		
Hydroxyphenylpyruvatdioxygenase	<i>Arabidopsis</i> Tabak	Tocopherolgehalt um 10–30 % erhöht
Geranylgeranyldiphosphatreductase	noch nicht untersucht	–
Deoxyxylulosephosphatsynthase	<i>Arabidopsis</i>	Tocopherolgehalt in Blättern um 40 % erhöht
Homogentisatphytyltransferase	<i>Arabidopsis</i>	Tocopherolgehalt um Faktor 4,4 in Blättern und um 0,4–2 in Samen erhöht
Homogentisatgeranylgeranyltransferase	Mais	Tocole um Faktor 8 erhöht, dabei Tocotrienole um Faktor 20 erhöht
Veränderung der Tocolzusammensetzung		
MPBQ-Methyltransferase und $\gamma$ -Tocopherolmethyltransferase	<i>Arabidopsis</i> , Soja	Erhöhung der Vitamin-E-Bioaktivität um Faktor 5, indem 95 % der $\delta$ - und $\gamma$ -Tocopherole zu $\alpha$ -Tocopherolen umgewandelt wurden
Tocopherolcyclase	Raps, <i>Arabidopsis</i>	verändertes Tocolmuster

Quelle: Hüsing 2005a, nach Ajjawi/Shintani (2004), Kanwischer et al. (2005), Kumar et al. (2005)

### 1.3.5 Mineralstoffe („Biofortification“)

Mineralstoffe sind anorganische Nährstoffe, deren unzureichende Zufuhr mit Mangelerscheinungen und erhöhtem Risiko für bestimmte Krankheiten korreliert. Tabelle 20 gibt eine Übersicht über diejenigen Mineralstoffe, an deren Bereitstellung mit Hilfe mineralstoffdichter funktioneller Lebensmittel gearbeitet wird.

GVP-Ansätze zur Verbesserung der Mineralstoffversorgung beschränken sich weitgehend auf die Bereitstellung mineralstoffreicher Pflanzensorten („Biofortification“) sowie die Verbesserung der Mineralstoffbioverfügbarkeit in diesen GVP. Tabelle 21 gibt eine Übersicht über prinzipiell geeignet erscheinende Strategien. In Kapitel III.1.3.6 wird auf GVP-Ansätze zur Verbesserung der Eisenversorgung eingegangen, da dies die bislang am weitesten entwickelten Arbeiten zur Verbesserung der menschlichen Mineralstoffernährung mittels GVP sind.

Der gegenwärtige Stand der Forschung zum pflanzlichen Mineralstoffwechsel ist dadurch charakterisiert, dass durch klassische Auslese und Kreuzungszüchtung Sorten von landwirtschaftlich wichtigen Nahrungs- und Futtermittelpflanzen mit erhöhter Dichte an bestimmten Mineralstoffen (insbesondere Eisen, Zink) zur Verfügung stehen. Wegen der Vielzahl der beteiligten Gene und der

offenbar strikten Regulation der Mineralstoffhomöostase in der Pflanze konnten bislang nur recht wenige Mutanten mit verändertem Mineralstoffprofil identifiziert werden (Hirschi 2003; Rea 2003). Obwohl mittlerweile einige an der Mineralstoffaufnahme und -speicherung beteiligte Gene und Proteine molekular und funktionell näher charakterisiert worden sind, wird der Wissensstand zum Mineralstoffwechsel der Pflanzen in Bezug auf die zugrunde liegenden Mechanismen und beteiligten Gene, Proteine und Regulationsmechanismen insgesamt als gering eingeschätzt, so dass hier noch in erheblichem Maße Grundlagenforschung zu leisten ist.

Versuche zur Umsetzung der in Tabelle 21 aufgeführten Strategien in GVP beschränken sich bislang weitgehend auf die Veränderung der Expression eines oder weniger Gene – ein Ansatz, dessen Reichweite angesichts der sich abzeichnenden Komplexität der zugrunde liegenden Mechanismen begrenzt sein muss. Darüber hinaus konzentrieren sich die meisten anwendungsorientierten Arbeiten auf den Mineralstoffwechsel von Eisen, Zink und Phosphor, wobei letzterer vorrangig für die Pflanzen- und Tierernährung von Bedeutung ist, für die menschliche Ernährung aber auch im Zusammenhang mit der Bioverfügbarkeit von Eisen eine Rolle spielt.

Tabelle 20

**Übersicht über Mineralstoffe, die als Bestandteile von Functional Food in Betracht kommen**

	<b>Mineralstoffe</b>	<b>Funktion</b>	<b>korrelierte Krankheit</b>
Mengelemente (Tagesbedarf – 100 mg)	Calcium	Knochenstoffwechsel und -mineralisation; Reizübermittlung; Stabilisierung von Biomembranen; Signaltransfer; enzymatische Katalyse	Osteoporose
	Magnesium	enzymatische Katalyse	Magnesiummangel-Tetanie
	Natrium	Hauptkation des Extrazellulärraums; Bioelektrizität; Osmoregulation	Bluthochdruck
	Phosphor	wichtig für energiereiche Verbindungen, Zahn- und Knochenhartsubstanz	Osteoporose
Spurenelemente (Tagesbedarf < 100 mg)	Eisen	Sauerstofftransport; Elektronentransfer	Anämie
	Fluor	Mineralisierung der Zahnhartsubstanz	Karies
	Jod	Schilddrüsenhormone	Struma
	Selen	Bestandteil antioxidativer und regulativer Enzyme; essenziell für Schilddrüsenfunktion; wichtig für männliche Fertilität und Funktion des Immunsystems	Schilddrüsenunterfunktion, Keshankrankheit
	Zink	enzymatische Katalyse; Stabilisierung biologischer Membranen; Speicherung von Insulin; antioxidative Eigenschaften	Hypogonadismus, Milz-, Lebervergrößerung, Hyperkeratosen, Dermatitis, Anorexie

Quelle: Menrad et al. 2000, S. 99

Tabelle 21

**Strategien, um die Mineralstoffaufnahme des Menschen aus GVP günstig zu beeinflussen**

<b>Strategie</b>	<b>Beispiele/Erläuterung</b>
Beeinflussung der Mineralstoffaufnahme aus dem Boden in die Wurzel und der Verteilung über das Xylemsystem durch	
– Veränderung der Aktivität von Transportproteinen in der Membran von Wurzelzellen	Gegenstand der Grundlagenforschung, die Gene sowie die zugehörigen Transportproteine zu identifizieren und molekular und funktionell zu charakterisieren  stellt Voraussetzung für die Veränderung der Aktivität der Transportproteine in GVP dar  einige wenige Forschungsarbeiten zur Überexpression von Mineralstofftransportproteinen in GVP (proof of concept)
– Verbesserung der Bioverfügbarkeit und der Aufnahme für Mineralstoffe durch Synthese entsprechender Moleküle durch die Pflanze (z. B. Mineralstoffbindepoteine, Chelatoren)	Reduktion des im Boden vorliegenden Fe(III) zur pflanzenverfügbaren Form Fe(II) durch membrangebundene Eisenreduktasen  Synthese des Fe(II)-Komplexbildners Phytosiderophor; Fe(II) wird als Phytosiderophorkomplex durch die Pflanze aufgenommen  Synthese von Citrat zur Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Phosphaten im Boden

noch Tabelle 21

Strategie	Beispiele/Erläuterung
Beeinflussung des Mineralstofftransports über das Phloemsystem	beteiligte Proteine, Gene und Regulationsmechanismen noch weitgehend unbekannt
Beeinflussung der Mineralstoffspeicherung in Pflanzenorganen durch	
– Expression spezifischer Mineralstoffspeicherproteine	z. B. Eisenspeicherproteine Lactoferrin, Ferritin, Leghämoglobin
– Umlenkung der Mineralstoffspeicherung in andere Organe (z. B. in Früchten statt in Blättern)	z. B. Umlenkung der Eisenspeicherung mittels Leghämoglobin von den Wurzelknöllchen zu den Samen bei Leguminosen
Beeinflussung der Bioverfügbarkeit der in der GVP gespeicherten Mineralstoffe für die menschliche Ernährung durch	
– Verringerung des Gehalts an Substanzen, die die Mineralstoffaufnahme durch den Menschen hemmen	z. B. Verbesserung der Bioverfügbarkeit von Eisen und Zink durch Verringerung des Gehalts an Phytat oder Expression des phytatspaltenden Enzyms Phytase
– Erhöhung des Gehalts an Substanzen, die die Mineralstoffaufnahme durch den Menschen fördern	z. B. Förderung der Eisenaufnahme durch die Aminosäure Cystein bzw. cysteinreiche Peptide (z. B. Metallothionein), durch Lactoferrin und Ferritin, durch $\beta$ -Carotin oder Ascorbinsäure (Vitamin C)  Förderung der Zinkaufnahme durch die Aminosäure Histidin  Förderung der Calciumaufnahme durch Fructane und Oligofructose

Quelle: Hüsing 2005a, nach Grusak (2002), Lönnerdal (2003), Poletti et al. (2004), White/Broadley (2005)

### 1.3.6 Exkurs: GVP zur Beseitigung von Mangelernährung

In diesem Abschnitt sollen zwei Beispiele von GVP näher betrachtet werden, die besonders bekannt geworden sind und in den Debatten um Nutzen und Folgen der Grünen Gentechnik immer wieder eine prominente Rolle spielen. Dabei handelt es sich um Reis, dem durch verschiedene gentechnische Veränderungen in dem einen Beispiel die Fähigkeit zur Synthese von  $\beta$ -Carotin, der Vorstufe von Vitamin A („Goldener Reis“), im anderen Fall die Fähigkeit zu erhöhter Eisenspeicherung im Reiskorn („eisenangereicherter Reis“) verliehen wird. Für beide GVP ist vorgesehen, den Reis in Ländern, in denen Vitamin-A- bzw. Eisenmangel herrscht, als Grundnahrungsmittel anzubieten. Diese Projekte werden von Befürwortern der Grünen Gentechnik häufig als Paradebeispiel für die Nutzen der Grünen Gentechnik angeführt, während Kritiker dieses Projekt als „Trojanisches Pferd“ zur Einführung der Grünen Gentechnik in Entwicklungsländern und als inadäquat zur Behebung des Vitamin-A- und Eisenmangels darstellen (s. exemplarisch: Greenpeace 2005).

Es handelt sich in beiden Fällen um GVP, die zur Behebung von ernährungsbedingten Mangelkrankheiten eingesetzt werden sollen und damit streng genommen nicht als funktionelle Lebensmittel anzusehen sind. Sie werden

hier aber dennoch vertiefend betrachtet, da sich an diesen Fallbeispielen zeigen lässt, welche Schritte und Abklärungen generell vorgenommen werden müssen, ehe GVP funktionelle Lebensmittel bzw. deren Inhaltsstoffe bereitstellen können. Zudem kann daran exemplarisch verdeutlicht werden, wie GVP-Ansätze zur Bereitstellung von funktionellen Lebensmitteln grundsätzlich in ganzheitliche Ansätze zu einer gesundheitsfördernden Ernährung einzuordnen sind.

Die nachfolgende Darstellung der Fallbeispiele „Goldener Reis“ und „eisenangereicherter Reis“ orientiert sich an folgenden Leitfragen (Bouis 2003; King 2002; s. auch Kap. III.1.1.2):

- Wie ist das Problem, also die Unterversorgung mit bestimmten Nährstoffen, zu charakterisieren? Was sind das Ausmaß, die Relevanz und die Ursachen?
- Wie ist die wissenschaftlich-technische Machbarkeit des GVP-Lösungsansatzes einzuschätzen?
- Inwieweit wären Effekte auf die Nährstoffversorgung in der Bevölkerung zu erwarten, wenn entsprechende GVP verfügbar wären? Inwieweit wären diese Effekte ausreichend, um einer Nährstoffunterversorgung wirksam vorzubeugen?

- Inwieweit ist der GVP-Lösungsansatz anderen Lösungsansätzen zur Behebung des Problems unter- bzw. überlegen?

### Versorgung der Bevölkerung mit Vitamin A und Eisen über die Nahrung

Vitamin A ist essenziell für das Sehen, die Funktion des Immunsystems und für kindliches Wachstum und Entwicklung. Vitamin-A-Mangel kann bei Kindern zu Erblindung und zu erhöhter Sterblichkeit führen, da Infektionskrankheiten wie Durchfälle oder Masern einen schwereren Verlauf nehmen. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO sind weltweit 100 bis 140 Millionen Kinder im Alter von bis zu fünf Jahren in 118 Ländern von Vitamin-A-Mangel betroffen, und zwar insbesondere in armen Ländern Afrikas und Südostasiens. Jährlich erblinden etwa 250 000 bis 500 000 Kinder infolge des Vitamin-A-Mangels, von denen etwa die Hälfte innerhalb von zwölf Monaten stirbt oder das Augenlicht unwiderruflich verliert. Bei Erwachsenen kann Vitamin-A-Mangel zu Nachtblindheit und verringerten Abwehrkräften gegenüber Infektionen führen. Besonders betroffen sind schwangere Frauen mit erhöhtem Vitamin-A-Bedarf. Die Vereinten Nationen haben 2002 dazu aufgerufen, bis zum Jahr 2010 Vitamin-A-Mangel und seine Folgen bis zum Jahr 2010 weltweit zu beseitigen (United Nations General Assembly 2002). Dies soll durch eine Kombination von Stillen, Verbesserung der Ernährung durch bessere Nutzung der verfügbaren Gemüse, Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin A sowie gezielter Gabe von Supplementen (z. B. gleichzeitig mit Impfungen) erreicht werden. GVP könnten innerhalb der Strategie, Lebensmittel mit Vitamin A zur Bekämpfung von Vitamin-A-Mangel anzureichern, einen Beitrag leisten. Selbst in Deutschland werden die empfohlenen Aufnahmemengen von  $\beta$ -Carotin über die Nahrung im Durchschnitt nicht erreicht (Karg et al. 2000), ohne dass es hier jedoch zu ausgeprägten Mangelerscheinungen käme.

Eisenmangelbedingte Anämie ist weltweit die häufigste Spurenelementmangelkrankheit. Davon betroffen sind nach Schätzungen der WHO zufolge weltweit mehr als 2 Milliarden Menschen bzw. mehr als 30 Prozent der Weltbevölkerung. Durch unzureichende Versorgung mit Eisen ist die Funktion des Blutfarbstoffes Hämoglobin, des Myoglobins und eisenhaltiger Enzyme beeinträchtigt. Bei Kindern hat dies eine Beeinträchtigung der psychomotorischen und geistigen Entwicklung zur Folge. Für Frauen in gebärfähigem Alter erhöht Anämie das Risiko für Komplikationen während Schwangerschaft und Geburt und kann die Entwicklung des Fötus beeinträchtigen. Weitere gesundheitliche Wirkungen sind beeinträchtigte Immunfunktionen, Müdigkeit und verringerte physische Leistungsfähigkeit (Lucca et al. 2002).

Beide Formen der Mangelernährung haben ähnliche Ursachen: Dies sind ein erhöhter Nährstoffbedarf (vor allem Kinder, Schwangere) sowie eine unausgewogen zusammengesetzte Nahrung, überwiegend als Armutfolge. Eine Ernährung, die vor allem auf Getreide basiert (z. B. geschälter Reis und Hülsenfrüchte), bietet zu wenig Vitamin A bzw.  $\beta$ -Carotin und zu wenig Eisen (bzw. in schlechter Bioverfügbarkeit).

### Herstellung und Wirksamkeit von GVP für eine verbesserte Vitamin-A- und Eisenversorgung

Das Konzept des „Goldenen Reises“ zielt darauf ab, den Vitamin-A-Mangel durch Bereitstellung eines Hauptnahrungsmittels, das mit Provitamin A angereichert ist, zu verringern. Da Reispflanzen Provitamin A natürlicherweise nur in den Blättern, nicht aber in den verzehrten Reiskörnern bilden und auch keine natürlich vorkommenden Reissorten identifiziert werden konnten, die hierzu befähigt wären, wurde der Biosyntheseweg für Provitamin A mittels gentechnischer Veränderung in den Reis eingeführt.

Der grundsätzliche Nachweis der technischen Machbarkeit dieses „Biofortification“-Ansatzes wurde im Jahr 2000 publiziert. Durch die Expression der Gene für Phytoensynthase (psy) aus der Narzisse und für Carotindesaturase (crtI) aus dem Bakterium *Erwinia uredovora* im Reisendosperm wurden aufgrund der Carotinoidakkumulation gelb gefärbte Reislinien erhalten (Schaub et al. 2005; Ye et al. 2000). Unter Laborbedingungen wurden bis zu 1,6  $\mu$ g Carotinoide/g Reiskörner (Endosperm), in Freilandversuchen sogar bis zu 6  $\mu$ g/g gebildet, davon etwa 50 Prozent  $\beta$ -Carotin (Golden Rice Humanitarian Board 2005; <http://www.goldenrice.org>). Diese Reislinien stellten erste Prototypen dar, die in den letzten Jahren weiterentwickelt worden sind (Datta et al. 2003; Hoa et al. 2003). So produzierte das Unternehmen Syngenta Reislinien mit deutlich höheren Carotinoidgehalten von bis zu 37  $\mu$ g/g Reiskörner (Paine et al. 2005). Diese Steigerung wurde erzielt, indem das ursprünglich aus Narzisse stammende psy-Gen durch ein entsprechendes psy-Gen aus Mais ersetzt wurde.

Um GVP zu erhalten, die Eisen in ernährungsphysiologisch relevanten Mengen enthalten, scheint es nötig zu sein, mehrere Strategien zu kombinieren (Goto et al. 1999; Lönnerdal 2003). Deshalb wurden gentechnisch veränderte Reispflanzen mit sowohl erhöhter Eisenakkumulationsfähigkeit (vermittelt durch das Eisenspeicherprotein Ferritin aus *Phaseolus vulgaris*) als auch verbesserter Eisenverfügbarkeit (durch die Expression einer thermotoleranten Phytase aus *Aspergillus fumigatus* sowie verstärkte Expression des cysteinreichen Proteins Metallothionein aus Reis selbst) konstruiert (Lucca et al. 2002). Allerdings ist noch offen, inwieweit die angestrebten Ziele mit diesen Reispflanzen tatsächlich erreicht werden können: Bislang sind noch keine Ergebnisse veröffentlicht worden, inwieweit *Phaseolus*-Ferritin tatsächlich bioverfügbares Eisen für den Menschen bereitstellt, inwieweit es gelingt, mit der Phytase tatsächlich den Phytin Gehalt der Reiskörner signifikant zu verringern, ohne die Entwicklungsfähigkeit der Reiskörner zu beeinträchtigen und das Enzym beim Kochen der Reiskörner zu inaktivieren, und inwieweit die Eisenabsorption durch das Metallothionein günstig beeinflusst wird (Lucca et al. 2002).

Für den Goldenen Reis 2 wurden Modellrechnungen durchgeführt, um den möglichen Beitrag zur Deckung des Vitamin-A-Bedarfs abzuschätzen (Paine et al. 2005). Danach könnte Goldener Reis 2 mit normalen Verzehrsmengen zumindest bei Kindern einen wesentlichen

Beitrag zur Deckung des Vitamin-A-Bedarfs leisten, wenn Reis als Hauptnahrungsmittel dient und durch weitere, Vitamin A liefernde Nahrungsmittel ergänzt wird. Allerdings muss empirisch überprüft werden, ob die in den Modellrechnungen zugrunde gelegten Annahmen tatsächlich zutreffen. Entscheidend ist nämlich nicht allein der  $\beta$ -Carotinhalt (analog: der Eisengehalt) der Reiskörner, sondern vielmehr seine Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit *in vivo*, die wiederum von zahlreichen Faktoren beeinflusst werden.

Deshalb ist es erforderlich, den Nachweis der Bioverfügbarkeit und der erwarteten ernährungsphysiologischen Wirkung in der Zielgruppe durch Verzehrsstudien zu erbringen. Hierfür müssen zum einen entsprechende Reislagen versuchsweise im Freiland angebaut werden, um solche Testchargen in den erforderlichen Mengen bereitzustellen. Für den Goldenen Reis wurden 2004 entsprechende Reislagen erstmals in den USA in Zusammenarbeit mit der Louisiana State University im Freiland angebaut, die sich nach Angaben des Golden Rice Humanitarian Board (2005) in ihren agronomischen Eigenschaften nicht von den Kontrollen unterschieden. Zum anderen müssen die Voraussetzungen dafür geschaffen werden, Verzehrsstudien beim Menschen durchführen zu dürfen. Für das Jahr 2006 ist eine solche Verzehrsstudie für den „Goldenen Reis“ geplant (Al Babili/Beyer 2005). Bei positivem Ausgang wäre anschließend zu prüfen, inwieweit sich die erhofften ernährungsphysiologischen Wirkungen auch unter Alltagsbedingungen erzielen lassen.

#### **Effekte auf die Vitamin-A- und Eisenversorgung der Bevölkerung**

Der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit der mit  $\beta$ -Carotin bzw. Eisen angereicherten GVP zur Behebung von Vitamin-A- und Eisenmangel unter Testbedingungen ist notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung zur Lösung des eigentlichen Problems. Um letztlich die Nährstoffversorgung in der Bevölkerung der Zielländer unter Alltagsbedingungen günstig beeinflussen zu können, müssen außerdem folgende Voraussetzungen erfüllt sein (Zimmermann/Qaim 2004):

- Anbau der entsprechenden GVP durch Landwirte; Produktivität und Ertrag vergleichbar mit konventionellen Sorten: Zumindest für den „Goldenen Reis“ sind Aktivitäten angelaufen, die Fähigkeit zur  $\beta$ -Carotinsynthese durch konventionelle Züchtung in lokal bedeutende Reissorten zu transferieren. Um armen Ländern Zugang zur Technologie und entsprechenden Reissorten zu ermöglichen, wurde im Jahr 2000 eine öffentlich-private Partnerschaft, das so genannte „Golden Rice Humanitarian Project“, von den Erfindern des Goldenen Reises sowie dem Unternehmen Syngenta gegründet. Einem internationalen Netz von Lizenznehmern, in der Regel öffentlich-rechtliche Institutionen in den Entwicklungsländern, werden die Technologien und Fachkenntnisse zur Entwicklung entsprechender lokal angepasster Reissorten unentgeltlich für humanitäre Zwecke zur Verfügung gestellt. Landwirten, die bestimmte Einkommensgrenzen nicht überschreiten, sollen diese Reissorten dann ohne

zusätzliche Kosten zur Verfügung gestellt werden, so dass sie den „Goldenen Reis“ später züchten, lagern, konsumieren, wieder anpflanzen und auf dem lokalen Markt verkaufen dürfen. Nach Aussagen von Syngenta verfolgt das Unternehmen mit dem Golden Rice Humanitarian Project keine kommerziellen Interessen.

- Passfähigkeit zu den Ernährungsgewohnheiten der Bevölkerung, Akzeptanz als Nahrungsmittel: Da Reis ein Hauptnahrungsmittel für den überwiegenden Teil der Weltbevölkerung ist, wurde ein prinzipiell geeignetes Vehikel für eine verbesserte Eisenversorgung gewählt. Noch offen ist, ob die eingeführten gentechnischen Veränderungen die organoleptischen Eigenschaften (Farbe, Geschmack) des Reises in einem Maße verändern, das die Akzeptanz in der Bevölkerung einschränken könnte.
- Information der Bevölkerung (Chong 2003).
- Vermeidung neuer Lebensmittelrisiken: Im Verlauf des Zulassungsverfahrens ist zu prüfen, inwieweit die eingeführten gentechnischen Veränderungen die Allergenität des Reises, die Bioverfügbarkeit anderer Mineralstoffe als Eisen sowie die durch Phytat ausgeübte antioxidative Schutzwirkung ungünstig beeinflussen.

#### **Vergleich der Biofortification-Strategie mit alternativen Optionen**

Sowohl für die Verbesserung des Eisenstatus als auch zur Verringerung von Vitamin-A-Mangel können verschiedene Strategien verfolgt (Kap. III.1.3.5) und verschiedene Interventionsmaßnahmen implementiert werden (Tab. 22). Jede dieser Strategien und Maßnahmen weist spezifische Vor- und Nachteile und eine begrenzte Reichweite auf (Davidsson 2003). Dies wird in Tabelle 22 exemplarisch am Beispiel des Eisenmangels dargestellt. Vor diesem Hintergrund kann der Biofortification-Strategie mit GVP das Potenzial zugemessen werden, die etablierten Strategien ergänzen, nicht jedoch ersetzen zu können (Bouis 2003). Inwieweit dieser Beitrag zur Verbesserung der Eisenversorgung der Bevölkerung – wie postuliert – kosteneffizient ist (Bouis 2003; Tab. 22), bleibt nachzuweisen.

#### **1.3.7 Verschiedene**

Für weitergehende Analysen des aktuellen Stands und der Perspektiven von GVP mit erhöhtem Gehalt verschiedener Vitamine (Vitamin C, Folsäure, Biotin) (Herbers 2003; Hossain et al. 2004), mit verringertem Mycotoxingehalt, von gentechnisch veränderten Kaffeepflanzen mit verringertem Koffeingehalt sowie mit – bereits kommerzialisierten – gentechnisch veränderten Tabakpflanzen mit verringertem Nikotingehalt sei auf Hüsing (2005a) verwiesen. An dieser Stelle wird lediglich kurz auf GVP zur Bereitstellung von Phytosterolen und -stanolen eingegangen, weil für funktionelle Lebensmittel mit diesen Inhaltsstoffen nicht nur die klinische Wirksamkeit nachgewiesen wurde, sondern weil sie auch ein wichtiges und wachsendes Marktsegment innerhalb der funktionellen Lebensmittel darstellen.

Tabelle 22

**Strategien zur Behebung und Prävention von Eisenmangel**

<b>Strategie, Intervention</b>	<b>Vorteil</b>	<b>Nachteil</b>
Umstellung der Ernährungsweise auf Lebensmittel mit hohem Eisengehalt und -verfügbarkeit	gut geeignet zur langfristigen Prävention von Eisenmangel	Kosten, Verfügbarkeit entsprechender Lebensmittel dauerhafte Umstellung des Ernährungsverhaltens erforderlich
Supplementierung, Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln	gut geeignet zur kurzfristigen Verbesserung des Eisenstatus	langfristig geringe Therapietreue (Compliance), u. a. wegen Nebenwirkungen dauerhafte Verfügbarkeit und Finanzierung der Supplementierung erforderlich
Anreicherung von Lebensmitteln	gut geeignet zur langfristigen Prävention von Eisenmangel	lebensmitteltechnologisch schwierig: bioverfügbare Fe(II)-Form oxidiert leicht zu schlecht bioverfügbarer Form; häufig Beeinträchtigung von Geschmack und Farbe des Lebensmittels Weizen- und Maismehl mit Eisen anreicherbar, Reis (Hauptnahrungsmittel des Großteils der Weltbevölkerung) ist problematisch Inhibitoren in der Nahrung können Bioverfügbarkeit des Fe stark einschränken dauerhafte Durchführung und Finanzierung der Anreicherung erforderlich
„Biofortification“ mittels GVP	gute Eignung für die langfristige Prävention von Eisenmangel erwartet  Investition in Sortenzüchtung und -zulassung erforderlich, danach keine dauerhaften Zusatzkosten erwartet, daher möglicherweise kosteneffektiver als Alternativen  höhere Produktivität und Erträge bei nährstoffdichten Sorten werden erwartet	Machbarkeit, Wirksamkeit und Kosteneffektivität postuliert, aber noch nicht erwiesen

Quelle: Hüsing 2005a, nach Bouis (2003), Lucca et al. (2002), Poletti et al. (2004)

### **GVP mit erhöhtem Phytosterol- bzw. Phytosterolgehalt**

Pflanzliche Sterole, auch Phytosterole genannt, sind nicht nur funktionell, sondern auch strukturell dem Cholesterin ähnlich und spielen eine Schlüsselrolle bei der Funktionalität von Zellmembranen. Für funktionelle Lebensmittel sind Phytosterole und ihre Hydrierungsprodukte, die Phytostanole, von besonderem Interesse, da ihre Fähigkeit, den LDL-Cholesterinspiegel um etwa 10 Prozent und damit auch das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu senken, in mittlerweile zahlreichen Interventionsstudien nachgewiesen wurde (Ostlund 2002; Quilez et al. 2003).

Seit mehreren Jahren sind verschiedene funktionelle Lebensmittel auf dem Markt, die in der Regel ein Gemisch aus pflanzlichen Sterolen und Stanolen in Form ihrer gut fettlöslichen Ester enthalten. In jüngster Zeit wurde die Produktpalette, ausgehend von den „Pionierprodukten“ der Streichfette, deutlich erweitert und umfasst nunmehr auch Milchprodukte, Joghurt, Backwaren, Fruchtsäfte und Fruchtnektare. Entsprechende Produkte sind als neuartige Lebensmittel zugelassen worden bzw. ihre Zulassung wurde beantragt (<http://www.food.gov.uk>). Industriell werden Phytosterole durch Isolierung aus Nebenprodukten der Speiseölherstellung, der Biodiesel-

produktion und der Zellstoffherstellung gewonnen, chemisch zu den wirksameren Phytosterolen hydriert und anschließend noch verestert, um die Fettlöslichkeit zu verbessern. Dies bedeutet aber auch, dass die üblichen Speiseölraffinationsverfahren derzeit so ausgelegt sind, dass Phytosterole weitgehend aus den Pflanzenölen entfernt werden – um sie dann Margarine und anderen funktionellen Produkten wieder zuzusetzen. Von daher böte sich eine Modifikation der Ölverarbeitungstechniken an (Ostlund 2002).

Die bislang publizierten Arbeiten zu GVP-Ansätzen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Steigerung der Sterolbiosyntheserate: Die beiden Gene der Schlüsselenzyme des Sterolbiosyntheseweges, die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reduktase (HMGR) sowie die S-Adenosyl-L-Met-abhängige Sterol C42-Methyltransferase Typ 1 (SMT1), wurden in Tabak überexprimiert. Wurde nur eins der beiden Gene im Samen überexprimiert, wurden um den Faktor 1,6 erhöhte Sterolgehalte erhalten. Wurden beide Gene gleichzeitig überexprimiert, waren die Sterolgehalte gegenüber der Kontrolle um den Faktor 2,5 erhöht. Darüber hinaus war die Sterolzusammensetzung in den GVP verändert (Holmberg et al. 2002 u. 2003). Diese Forschungsarbeiten wurden im Unilever Research and Development Laboratory (UK) durchgeführt. Unilever hat seit 1999 funktionelle Lebensmittel auf dem Markt, die mit Phytosterolen angereichert sind. Es handelt sich um Margarine, Öl, Milchgetränke, Joghurt und Joghurt-Drinks.
- Reduktion von Sterolen zu Stanolen in planta: Das Unternehmen Monsanto hat GVP hergestellt, die das bakterielle Enzym Cholesterinoxidase (Corbin et al. 2001) in den Samen exprimieren. Man erhofft sich davon, den zurzeit chemisch durchgeführten Hydrierungsschritt bei der Herstellung von Sterolen bzw. Stanolen in die Pflanze verlegen und dadurch möglicherweise kostengünstiger produzieren zu können. In den bislang publizierten Versuchen wurden in Raps 18 bis 43 Prozent der Stanole zu Sterolen umgewandelt, in Soja 38 bis 84 Prozent. Darüber hinaus wurde in Raps auf diese Weise ein Stanol mit spezifischem Hydrierungsmuster erhalten, das mit dem üblichen chemischen Hydrierungsverfahren nicht herstellbar wäre (Venkatramesh et al. 2003). Die bislang publizierten Ergebnisse lassen noch keine Aussage darüber zu, inwieweit es sich hierbei um einen Ansatz handelt, der das Potenzial birgt, das etablierte chemische Hydrierungsverfahren zu ersetzen. Da Phytosterole wichtige biologische Funktionen in der Pflanze erfüllen, ist nicht ausgeschlossen, dass der Umwandlung von Sterolen zu Stanolen in planta enge physiologische Grenzen gesetzt sind. Dies ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (Heyer et al. 2004).

Bislang wurden nur in den USA Anträge auf Freisetzung von GVP mit erhöhtem Sterolgehalt (vier Anträge) bzw.

erhöhtem Stanolgehalt (sechs Anträge) gestellt. Acht der zehn Anträge wurden von dem Unternehmen Monsanto gestellt und betrafen ausnahmslos gentechnisch veränderte Sojabohnen.

Unabhängig vom Fortgang der GVP-Arbeiten zu Phytosterolen müssen zu diesen funktionellen Lebensmitteln in den nächsten Jahren zwei Forschungslinien verfolgt werden: Zum einen ist zu klären, ob Obergrenzen der Phyto-sterol- bzw. Phytostanolaufnahme festgelegt werden müssen. Mit einer sich ausweitenden Produktpalette von funktionellen Lebensmitteln, die mit diesen Sterolen bzw. Stanolen angereichert sind, wächst nämlich auch die Gefahr, mehr als die empfohlenen Mengen von 2 g/Tag aufzunehmen. Daher besteht Bedarf zu ermitteln, welche Aufnahmemengen von Phytosterolen für den Menschen noch als sicher anzusehen sind (De Jong et al. 2004). Zum anderen sollten die Kenntnisse über die Mengen von Phytosterolen, die durch Verzehr „normaler“ Lebensmittel aufgenommen werden, erweitert werden. Bislang sind Phytosterole nämlich nicht in entsprechenden Lebensmitteldatenbanken enthalten, so dass übliche Verzehrsmengen noch nicht erfasst und berechnet werden können (Ostlund 2002).

#### 1.4 Wirtschaftliche Aspekte

Es ist grundsätzlich schwierig, konsistente Marktzahlen für funktionelle Lebensmittel auf der Basis von Sekundäranalysen zu ermitteln. Diese Schwierigkeiten beruhen wesentlich darauf, dass es keine einheitliche Definition und Abgrenzung für funktionelle Lebensmittel gibt (Kap. III.1.1.1). Daher findet man in der Literatur sehr unterschiedliche Marktzahlen. Da die jeweils verwendeten Definitionen und Abgrenzungen zum Teil nicht offen gelegt werden bzw. zum Teil nicht fein aufgeschlüsselt sind, ist meist auch eine „Rückrechnung“ auf eine einheitliche Definition und Abgrenzung nicht möglich. Im Folgenden werden daher diejenigen Marktzahlen angegeben, die für den Kontext dieses Gutachtens am ehesten als plausibel und relevant erscheinen. Zum Teil werden die in der Literatur aufgefundenen Schwankungsbreiten angegeben. Marktvolumina am unteren Ende der aufgefundenen Schwankungsbreiten sind zu erwarten, wenn nur diejenigen Lebensmittel und Getränke einbezogen werden, die eine spezifische gesundheits- bzw. funktionsbezogene Auslobung (engl. „claim“) aufweisen, die nur verwendet werden darf, wenn entsprechende wissenschaftliche Nachweise erbracht worden sind. Mittlere Marktvolumina sind zu erwarten, wenn zusätzlich diejenigen Lebensmittel und Getränke einbezogen werden, bei denen eine Gesundheitsförderung an den Verbraucher kommuniziert wird, ohne dass spezifische Auslobungen verwendet werden. Marktvolumina am mittleren bis oberen Ende der Skala werden durch Einbezug aller angereicherten Lebensmittel und Getränke (z. B. vitaminisierte Produkte) sowie von Nahrungsergänzungsmitteln und rezeptfreien Medikamenten zur Selbstmedikation erzielt.



### 1.4.1 Marktgröße und künftige Marktentwicklung

Aktuelle Angaben zum Weltmarktvolumen für funktionelle Lebensmittel liegen – je nach Definition und Abgrenzung – zwischen 40 Mrd. Euro (2002) (Food & Drink Europe 2003a) und 69 Mrd. Euro für 2001 (Starling 2002). Die wichtigsten Regionen für die Vermarktung von funktionellen Lebensmitteln sind zurzeit die USA, Japan und Europa.

Sloan (2004) zufolge stieg der Umsatz mit funktionellen Lebensmitteln in den USA von 16,3 Mrd. Euro 2001 (entsprechend 3,7 Prozent des Gesamtlebensmittelmarktes) auf 19,3 Mrd. Euro 2003. In diesen Umsätzen sind auch nährstoffangereicherte Lebensmittel und Supplemente enthalten. Der Umsatz mit Lebensmitteln, die spezifische gesundheits- bzw. funktionsbezogene Auslobungen aufweisen, wurde 2001 auf etwa 2 Mrd. Euro geschätzt.

In Japan haben gesundheitsfördernde Lebensmittel eine lange Tradition und werden gegenüber Supplementen bevorzugt, was sich auch im Marktvolumen niederschlägt. Das Gesamtvolumen für funktionelle Lebensmittel in Japan wird auf etwa 14 Mrd. Euro im Jahr 2004 geschätzt. Hierin haben Lebensmittel, die mit dem 1991 eingeführten FOSHU (= Foods for Specific Health Uses)-Kennzeichen ausgelobt sind, einen Umsatz von 4,5 Mrd. Euro (NutraIngredients.com Europe 2004). Der Pro-Kopf-Umsatz für funktionelle Lebensmittel liegt in Japan mit ca. 110 Euro/Person und Jahr etwa doppelt so hoch wie in den USA und viermal so hoch wie in Europa (Winter 2004).

In Europa wird das Marktvolumen für funktionelle Lebensmittel auf 4 bis 8 Mrd. Euro geschätzt, davon etwa 2 Mrd. Euro für Lebensmittel mit spezifischen gesundheits- oder funktionsbezogenen Auslobungen. Innerhalb Europas sind Deutschland, Großbritannien und Frankreich die bedeutendsten Märkte (Menrad 2003). Unter Zugrundelegung einer breiten Definition wird der britische Markt für funktionelle Lebensmittel auf etwa 1 Mrd. Euro geschätzt (Food & Drink Europe 2003a). Werden angereicherte Lebensmittel nicht berücksichtigt, belief sich der Umsatz im Jahr 2002 auf 622 Mio. Euro (Data-monitor 2003a). In ähnlichen Größenordnungen dürfte der Markt in Deutschland liegen: Schätzungen der GfK nennen 900 Mio. Euro für das Jahr 2000, Nielsen kommt auf 1,4 Mrd. Euro für 2001. Stärkstes Marktsegment in Deutschland sind probiotische Molkereiprodukte, deren Umsatz seit 1996 kontinuierlich und stark angestiegen ist und sich 2003 auf 640 Mio. Euro belief (Frost & Sullivan 2003a).

Generell werden von funktionellen Lebensmitteln Wachstumsraten und Gewinnmargen erwartet, die deutlich über dem Durchschnitt des Lebensmittel- und Getränkemarktes liegen. Dabei wird ein 5%iger Marktanteil, bezogen auf den Gesamtmarkt für Lebensmittel und Getränke, als die „Grenze des Wachstums“ in der kommenden Dekade angesehen. Dies schließt jedoch nicht aus, dass in einzelnen Produktsegmenten der Anteil funktioneller Lebens-

mittel deutlich über der 5 Prozent-Marke liegt. Bei Joghurts beträgt der Marktanteil probiotischer Joghurts und fermentierter Milchgetränke beispielsweise bereits 15 bis 20 Prozent (Research and Markets 2004).

Da die Umsätze mit funktionellen Lebensmitteln zurzeit etwa 1 bis 3 Prozent des gesamten Lebensmittelmarktes ausmachen, bedeutet ein Anstieg auf einen 5 Prozentigen Marktanteil gegenüber der derzeitigen Situation noch ein erhebliches Wachstumspotenzial. Insgesamt dürften sich funktionelle Lebensmittel zumindest in der überschaubaren Zukunft nicht zu einem Massenmarkt entwickeln. Vielmehr zeichnet sich ein „Multi-Nischen-Markt“ ab, der durch eine große Anzahl relativ kleiner Produktsegmente und nur wenige größere Produktkategorien gekennzeichnet sein dürfte (Menrad 2003). Herausforderungen bestehen vor allem in

- der Identifizierung von funktionellen Lebensmittelbestandteilen und dem Nachweis ihrer ursächlichen Beteiligung an der Risikosenkung für bestimmte Erkrankungen, d. h. der Validierung von gesundheitsbezogenen Auslobungen,
- der Integration der erforderlichen wissenschaftlichen Erkenntnisse, des technologischen und Markt-Know-hows sowie verschiedener Akteure entlang der Wertschöpfungskette zur Produktentwicklung und -vermarktung,
- den vergleichsweise hohen FuE-Aufwendungen sowie länderspezifischen Produktpräferenzen,
- der Regulierungssituation für funktionelle Lebensmittel,
- der Notwendigkeit der gezielten und spezifischen Verbraucherinformation und -kommunikation zur Markterschließung,
- der Ermittlung des realen Kauf- und Ernährungsverhaltens der Verbraucher in Bezug auf funktionelle Lebensmittel unter Alltagsbedingungen,
- der Abschätzung der Verbraucherakzeptanz für funktionelle Lebensmittel, die mit Hilfe der Gentechnik hergestellt wurden.

### 1.4.2 Produktkategorien des europäischen Marktes für funktionelle Lebensmittel

Die bedeutendsten Produktkategorien innerhalb des europäischen Marktes für funktionelle Lebensmittel sind probiotische Molkereiprodukte, gefolgt von funktionellen alkoholfreien Getränken, cholesterinsenkenden Streichfetten und Backwaren. Im Folgenden werden diese Produktkategorien kurz charakterisiert:

- Probiotische Molkereiprodukte: Der Umsatz mit probiotischen Molkereiprodukten belief sich 2002 in Europa auf etwa 3,56 Mrd. Euro (Frost & Sullivan 2003a). Etwa zwei Drittel des Umsatzes werden mit Joghurts gemacht, etwa ein Drittel mit Milchgetränken. Bei letzteren stellen insbesondere Portionsfläschchen das am schnellsten wachsende Produktsegment

dar (Food & Drink Europe 2004b). Der Marktanteil probiotischer Produkte an allen Joghurtverkäufen liegt bei 15 bis 20 Prozent (Research and Markets 2004).

- Funktionelle Getränke: Zur Kategorie der funktionellen Getränke zählen überwiegend alkoholfreie Getränke, denen verschiedene Vitamine, Mineralstoffe, Ballaststoffe, spezielle Aminosäuren oder Proteine, Molke, Zucker, Pflanzenextrakte oder Koffein zugesetzt werden. Hierzu gehören die nicht klar gegeneinander abgrenzbaren Sport- und Wellnessgetränke sowie Energiegetränke, die vor allem auf die Vorbereitung auf und Erholung von körperlichen und geistigen Anstrengungen abzielen (Food & Drink Europe 2003b). Im Jahr 2003 belief sich der Umsatz mit funktionellen Getränken in Europa auf 2,98 Mrd. Euro, was einem Anteil von 6 Prozent am Gesamtumsatz mit alkoholfreien Getränken entspricht (Schaafsma/Korstanje 2004; Food & Drink Europe 2003b). Allerdings liegt der Marktanteil funktioneller Getränke in den USA und Japan jeweils etwa doppelt so hoch wie in Europa, was wiederum die länderspezifisch sehr unterschiedliche Adoption verschiedener Kategorien funktioneller Lebensmittel unterstreicht.
- Cholesterinsenkende Streichfette: In den letzten Jahren wurden mehrere Streichfette, die mit pflanzlichen Stanolestern angereichert sind, als cholesterinsenkende Produkte auf den Markt gebracht. Nach dem Pionierprodukt Benecol, das von dem finnischen Unternehmen Raisio zunächst auf den skandinavischen Markt gebracht wurde, folgte Unilever Bestfoods mit einem ähnlichen Produkt, das unter dem Markennamen „flora Pro.activ“ bzw. – in Deutschland – als „becel Pro.activ“ vermarktet wird. 2004 wurden mehrere Anträge zur Zulassung von milch- und joghurtähnlichen Produkten mit Phytosterolzusatz als Novel Food gestellt, die zum Teil bereits positiv beschieden wurden.<sup>17</sup>
- Funktionelle Backwaren: Der Markt für funktionelle Backwaren umfasst Brot, Kekse, Kuchen, Pasteten und Riegel, die vor allem Ballaststoffe, Sojaproteine und Isoflavone aus Soja, Omega-3- und Omega-6-Fettsäuren, Prebiotika wie Inulin, oder L-Carnitin enthalten. Der europäische Markt für funktionelles Brot und funktionelle Kekse wies im Jahr 2003 ein Volumen von etwa 125 Mio Euro auf. Der Hauptteil des Umsatzes wurde mit funktionellen Keksen in Frankreich (71,5 Mio. Euro) und funktionellem Brot in Deutschland (29,3 Mio. Euro) erzielt (Food & Drink Europe 2004a).

#### 1.4.3 Europäischer Markt für funktionelle Inhaltsstoff

Lebensmittel werden häufig dadurch „funktionell“ gemacht, dass ihnen bestimmte funktionelle Inhaltsstoffe

zugesetzt werden. Diese Inhaltsstoffe werden bislang entweder aus natürlichen, häufig pflanzlichen Quellen isoliert oder durch chemische Synthese oder biotechnische Fermentation hergestellt (Kap. III.1.1.1). Ein Großteil dieser funktionellen Inhaltsstoffe könnte theoretisch in GVP produziert und entweder als GVP vermarktet oder aus ihnen isoliert werden. Tabelle 23 zeigt verfügbare Marktzahlen für Europa für die wichtigsten Gruppen von funktionellen Inhaltsstoffen. Insgesamt ergibt sich ein Marktvolumen von knapp 1 Mrd. Euro. Hieran haben Carotinoide mit 276,9 Mio. Euro (29 Prozent) den größten Anteil, gefolgt von PUFA mit 172,3 Mio. Euro (18 Prozent) und den Vitaminen C und E mit zusammen 213 Mio. Euro (22 Prozent).

Wie Tabelle 23 ebenfalls zeigt, werden diese Inhaltsstoffe aber außer in Lebensmitteln noch in vielen anderen Anwendungsbereichen eingesetzt, vor allem als Tierfutterzusatz (312 Mio. Euro; 33 Prozent des Gesamtmarktes), als Nahrungsergänzungsmittel und rezeptfreie Medikamente (250 Mio. Euro; 26 Prozent des Gesamtmarktes) sowie als Bestandteile von Pharmazeutika und Kosmetika (ca. 40 Mio. Euro; 4 Prozent des Gesamtmarktes). Für Hersteller der entsprechenden Substanzen kann es daher ökonomisch durchaus interessant sein, den Einsatzbereich ihrer Produkte über den Lebensmittelbereich hinaus auszuweiten bzw. aus anderen Bereichen in den Markt für funktionelle Lebensmittel hinein zu diversifizieren. Tatsächlich wird diese Strategie von zahlreichen Akteuren in diesem Markt verfolgt (Kap. III.1.4.5).

Darüber hinaus werden einige Inhaltsstoffe – dies trifft insbesondere auf die Carotinoide, aber auch auf Vitamin C zu – zwar in Lebensmitteln eingesetzt, aber nicht aufgrund ihrer Wirkungen auf die menschliche Gesundheit. Vielmehr werden Carotinoide überwiegend als Lebensmittel- und Futtermittelfarbstoffe eingesetzt, Vitamin C als Antioxidans, das aus lebensmitteltechnologischen Gründen verwendet wird. Im Falle der Carotinoide konnte das Marktvolumen ermittelt werden, das sich auf den Einsatz als Lebensmittel- und Futtermittelfarbstoff bezieht (Spalte „Lebensmittel und Getränke, nicht funktionell“ in Tab. 23). Es beläuft sich auf etwa 50 Mio. Euro, so dass das Marktvolumen funktioneller Inhaltsstoffe für funktionelle Lebensmittel nur rund 300 Mio. Euro ausmacht. Ein Vergleich mit den Marktvolumina für einzelne Produktkategorien zeigt, dass der Großteil der Wertschöpfung jedoch nicht mit den Inhaltsstoffen selbst, sondern mit den Endprodukten erzielt wird. Dies lässt sich sehr eindrucksvoll an den Probiotika zeigen: Das Marktvolumen für probiotische Kulturen, die in funktionellen Lebensmitteln eingesetzt werden sollen, beläuft sich nur auf 35,6 Mio. Euro (Tab. 23), wohingegen das Marktvolumen für probiotische Molkereiprodukte mit 3,54 Mrd. Euro um den Faktor 100 größer ist. Für die Strategien der Unternehmen, die in diesem Markt aktiv sind, bedeutet dies, dass es wirtschaftlich vorteilhaft sein kann, nicht nur die Bereitstellung der funktionellen Inhaltsstoffe, sondern auch nachfolgende Stufen in der Wertschöpfungskette abzudecken.

<sup>17</sup> <http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/>; zuletzt aufgerufen am 2. März 2005

Tabelle 23

## Marktvolumina in Europa für funktionelle Inhaltsstoffe

funktioneller Inhaltsstoff	Jahr	Markt- volumen (Mio. Euro)	Marktanteile (Mio. Euro)					
			Lebensmittel und Getränke		Tierfut- ter	Supple- mente	Pharma	Kosme- tika
			gesamt	nicht funk- tionell				
Carotinoide	2001/2004	276,9	65,4	51,5	154,2	53,4	1,8	2,1
PUFA (omega-3)	2003	172,3	34,5	0,0	17,2	120,6	0,0	0,0
Vitamin C	2004	133,3	60,0	0,0	52,0	20,0	0,0	1,3
Prebiotika	2003	87,0	87,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Vitamin E	2004	80,3	7,2	0,0	65,1	6,4	0,0	1,6
Phytosterole	2003	66,3	33,1	0,0	0,0	0,0	26,5	6,6
Isoflavone	2001	57,0	28,5	0,0	0,0	28,5	0,0	0,0
Flavonoide	2001	48,0	26,9	0,0	0,0	20,2	0,0	1,0
Probiotika	2003	35,6	10,3	0,0	23,9	1,4	0,0	0,0
gesamt		956,8	352,9	51,5	312,3	250,6	28,4	12,6
Marktanteil (%)		100	37	5	33	26	3	1

Quelle: Hüsing 2005a, nach Frost & Sullivan (2002, 2003a u. b, 2004a u. b, 2005)

#### 1.4.4 Aktive Unternehmen

Im Jahr 2004 waren in der EU mindestens 168 Unternehmen im Bereich funktionelle Lebensmittel aktiv, indem sie mindestens ein Produkt mit Relevanz für diesen Bereich auf dem Markt hatten (Bühlren 2005). Sie lassen sich sechs Akteurstypen zuordnen (Menrad 2003), die im Folgenden näher beschrieben werden:

- Multinationale Lebensmittelkonzerne: Diese Unternehmen weisen eine – im Verhältnis zur insgesamt wenig forschungsintensiven Branche – relativ hohe Forschungs- und Patentierungsintensität auf, betreiben eigene FuE-Einrichtungen und haben, zusammen mit starken Marken und einem internationalen Vertriebsnetz, die Ressourcen, um neue Inhaltsstoffe bzw. Produktkonzepte zu entwickeln, wissenschaftliche Nachweise für die gesundheitliche Wirkung der Inhaltsstoffe und Produkte zu erbringen, und die Produkte international zu vermarkten, wobei länderspezifische Anpassungen der jeweiligen Produktkonzepte vorgenommen werden. Beispiele für Unternehmen dieses Typs sind Nestlé (Schweiz), Unilever Bestfoods (Niederlande, Großbritannien), General Mills, Kellogg's, Quaker Oats (Großbritannien) und Danone (Frankreich).

- Pharmaunternehmen: Auf dem Markt für funktionelle Lebensmittel sind mehrere Pharmaunternehmen aktiv, die nicht nur Produkte für die klinische Ernährung, sondern auch für den Endverbraucher anbieten. Damit knüpfen sie zum einen an einen Trend im Pharmamarkt an, nämlich dem in den letzten Jahren deutlich wachsenden Segment der Selbstmedikation, in dem zunehmend der Patient und nicht der Arzt bzw. Apotheker zum Kunden der Pharmaunternehmen wird. Zum anderen sind die Zeitdauer für den FuE-Prozess sowie die Entwicklungskosten für ein Produkt im Bereich funktionelle Lebensmittel in der Regel deutlich niedriger als im Pharmabereich, während die Unternehmen über sehr gute Kompetenzen verfügen, die gesundheitliche Wirkung von funktionellen Inhaltsstoffen und Lebensmitteln zu prüfen und ihre Wirksamkeit nachzuweisen. Nachteilig für Pharmaunternehmen kann sein, dass sie nicht über traditionelle Vertriebskanäle für Lebensmittel verfügen und ihre Produkte zu sehr mit Medikamenten, aber nicht mit Genuss und Lebensqualität verbunden werden, was gegebenenfalls die Suche nach Lizenznehmern oder Partnern für Joint-Ventures notwendig macht (Food & Beverage Development Europe 2003). Beispiele für Pharmaunternehmen im Markt für funktionelle

Lebensmittel sind Novartis Consumer Health, Johnson & Johnson's McNeil Consumer Nutritionals und Forbes Medi-Tech Inc.

- Hersteller von funktionellen Inhaltsstoffen: Eine wichtige Rolle für Innovationen auf dem Markt für funktionelle Lebensmittel spielen Hersteller von funktionellen Inhaltsstoffen. Sie sind oft forschungsintensiv und identifizieren neue funktionelle Inhaltsstoffe, tragen zum Nachweis ihrer gesundheitlichen Wirkung und Wirksamkeit bei, entwickeln Herstellverfahren für diese Inhaltsstoffe sowie spezielle Formulierungen für den Einsatz in verschiedensten Lebensmittelprodukten. Oft verfügen sie über ein internationales Vertriebsnetz. Den Markt für funktionelle Lebensmittel nutzen sie meist zur Diversifizierung ihrer sonstigen Unternehmensaktivitäten, in denen sie andere Vorprodukte für die Lebensmittelindustrie, Produkte für die Futtermittelindustrie oder aber Wirkstoffe bzw. deren Vorstufen für die Pharmaindustrie herstellen. Häufig handelt es sich um Unternehmen der chemischen Industrie oder Verarbeiter von Agrarprodukten wie z. B. auf die Stärke-, Öl- oder Zuckerherstellung spezialisierte Unternehmen. Beispiele für Hersteller von funktionellen Inhaltsstoffen sind BASF, DSM Nutritional Products, Cognis, Degussa, Wild, Christian Hansen, Eridania Beghin-Say, Lonza, Sensus, Orafit und Cosucra. Insbesondere im Segment der Vitamine und Carotinoide, die überwiegend als Futtermittelzusatz verwendet werden, sehen sich die Hersteller von funktionellen Inhaltsstoffen starker Konkurrenz aus Asien und insbesondere China gegenüber, die bereits große Marktanteile erlangen konnten.
- Marktführer in bestimmten Produktkategorien: Weitere Akteure auf dem Markt für funktionelle Lebensmittel sind mittlere Lebensmittelunternehmen, die zu den nationalen Marktführern in bestimmten Produktkategorien gehören. Insbesondere im Segment der probiotischen Molkereiprodukte, aber auch der funktionellen Getränke ist dieser Unternehmenstyp zu beobachten. Beispiele aus Deutschland sind die Molkerei Alois Müller, Ehrmann und Bauer, Eckes und Becker Fruchtsäfte.
- Kleine und mittlere Unternehmen der Lebensmittelindustrie: Kleine und mittlere Unternehmen der Lebensmittelindustrie verfügen in der Regel nicht über die Ressourcen, funktionelle Inhaltsstoffe zu identifizieren und zur Marktreife zu bringen. Sie sind wesentlich auf entsprechende Aktivitäten ihrer Zulieferer, der Hersteller von funktionellen Inhaltsstoffen, angewiesen. Dafür sind sie aber zur schnellen und flexiblen Produktinnovation befähigt. Häufig bieten sie Nachahmerprodukte („Me-too-Produkte“) von Produktkonzepten an, die von den multinationalen Konzernen oder Marktführern in Produktkategorien erstmalig auf den Markt gebracht wurden. Chancen für diesen Unternehmenstyp ergeben sich auch aus den länderspezifischen Konsum- und Verzehrsgewohnheiten der Verbraucher, auf die dieser Unternehmenstyp gegebenenfalls besser eingehen kann als multinationale Kon-

zerne. Eine weitere Strategie kann in der Fokussierung auf bestimmte Marktnischen bestehen.

- Handelsunternehmen: Einige Handelsunternehmen haben eigene Handelsmarken für funktionelle Lebensmittel aufgelegt, insbesondere im größten Marktsegment der funktionellen Molkereiprodukte. Darüber hinaus entscheiden Handelsunternehmen in hohem Maße durch ihre Listenpolitik, welche funktionellen Produkte den Verbrauchern überhaupt breit zum Kauf angeboten werden.

Um GVP zur Bereitstellung von funktionellen Lebensmitteln oder funktionellen Inhaltsstoffen nutzen zu können, müssten die oben genannten Unternehmenstypen zumindest noch um Pflanzenzucht- und Saatgutunternehmen ergänzt werden, die entsprechende GVP bis zur Marktreife entwickeln. Analysiert man die Anmelder von Freisetzungsversuchen für GVP für funktionelle Lebensmittel (Tab. 8 in Kap. III.1.2.1), so zeigt sich, dass bislang überwiegend Agro-, Pflanzenzucht- und Saatgutunternehmen (z. B. Monsanto, DuPont, Pioneer, Cargill, van der Have, AgrEvo) in diesem Bereich aktiv sind. Außerdem sind Verarbeiter von pflanzlichen Rohstoffen, die funktionelle Inhaltsstoffe aus GVP bereitstellen könnten, vertreten (z. B. Amylogene/Svalöf Weibull, mittlerweile BASF). BASF kommt insofern eine besondere Stellung zu, als das Unternehmen zum einen auf gentechnisch veränderte Pflanzen spezialisiert ist, zum anderen aber auch einer der wichtigsten Hersteller von funktionellen Inhaltsstoffen ist (insbesondere Vitamine, Carotinoide, PUFA). Die BASF arbeitet unter anderem an GVP, die PUFA produzieren sollen (Kap. III.1.3.2).

#### 1.4.5 Unternehmensstrategien zur Erschließung des Marktes für GVP für funktionelle Lebensmittel

Angesichts der erforderlichen Kompetenzen für ein erfolgreiches Agieren auf dem Markt für funktionelle Lebensmittel müssen sich die Unternehmen, die GVP für funktionelle Lebensmittel nutzen wollen, durch geeignete Kooperationsformen Know-how in folgenden Bereichen erschließen:

- Nachweis der gesundheitlichen Wirkung und Wirksamkeit ihrer Produkte,
- gegebenenfalls Aufarbeitung der GVP zu geeigneten funktionellen Inhaltsstoffen bzw. Lebensmittelprodukten,
- geeignete Vertriebspartner und -kanäle sowie
- Informationen über Kauf- und Ernährungspräferenzen des avisierten Endkundenmarktes.

Von den genannten Unternehmen abgesehen, scheint das Interesse der Lebensmittel- und Pharmaunternehmen an GVP-Ansätzen zur Bereitstellung von funktionellen Lebensmitteln und Inhaltsstoffen zurzeit aber noch gering zu sein. Viele Akteure, die im Bereich funktionelle Lebensmittel aktiv sind, halten sich bei GVP bislang zurück (Enzing/van der Giessen 2005). Hierzu dürften folgende Gründe beitragen:

- GVP zur Bereitstellung funktioneller Lebensmittel bzw. funktioneller Lebensmittelinhaltsstoffe konkurrieren mit alternativen Verfahren (Kap. III.1.1.1). Inwieweit GVP, die in Freisetzungsvorversuchen getestet werden (Kap. III.1.2.1), alternativen Verfahren ökonomisch überlegen sein können, kann beim derzeitigen Informationsstand nicht beurteilt werden. Allerdings stellt die ressourcenintensive und vergleichsweise lange dauernde Zeit für die Entwicklung neuer GVP-Sorten und daraus hergestellter funktioneller Inhaltsstoffe bzw. funktioneller Lebensmittel einen komparativen Nachteil dar, da er die langfristige Bindung von Ressourcen in einem Markt erfordert, der auch von Moden und Produktfehlschlägen geprägt ist und daher – zumindest teilweise – ein rasches und flexibles Reagieren erfordert.
- Zudem zeigt sich bei den meisten Inhaltsstoffgruppen, dass die bislang verfolgten Gentechnikansätze, einzelne Gene, die direkt an den relevanten Stoffwechselwegen beteiligt sind, überzuexprimieren oder in ihrer Aktivität zu verringern, nicht ausreichen, um auch wirtschaftlich attraktive Gehalte der funktionellen Inhaltsstoffe in den GVP zu erzielen. Die Hoffnung richtet sich auf konzeptionelle und methodische Weiterentwicklungen des Metabolic Engineering, durch das ganze Stoffwechselwege und Regulationsnetzwerke koordiniert beeinflusst werden sollen.
- GVP-Beiträge zum Gesamtgebiet der funktionellen Lebensmittel sind weitgehend auf die Bereitstellung von funktionellen Lebensmittelrohstoffen und -inhaltsstoffen beschränkt, während sie für andere Herausforderungen in diesem Handlungsfeld keine Lösungsoptionen anbieten. Dabei kann zwar eine Vielzahl der aktuell verfolgten funktionellen Inhaltsstoffe, Körperfunktionen und Produktgruppen adressiert werden. Jedoch stellen GVP für bestimmte Segmente, z. B. das ökonomisch bedeutsame Marktsegment der probiotischen Milchprodukte, keine Ansatzpunkte bereit. Zudem müssen GVP-Ansätze in der Regel durch weitere lebensmitteltechnologische Optionen ergänzt werden, da direkt zu verzehrende funktionelle GVP allein aus Gründen der Haltbarkeit, jahreszeitlichen Verfügbarkeit, Convenience und Bioverfügbarkeit nur einen kleinen Ausschnitt des möglichen Gesamtangebots von und der Nachfrage nach funktionellen Lebensmitteln abdecken könnten.
- Inwieweit sich die ablehnende Haltung der Verbraucher gegenüber gentechnisch veränderten Lebensmitteln auch auf funktionelle Lebensmittel aus GVP erstrecken würde, bei denen ein Verbrauchernutzen durch die gentechnische Veränderung herbeigeführt würde, bleibt eine offene Frage. Es kann aber wohl davon ausgegangen werden, dass ein solcher gesundheitlicher Zusatznutzen allein nicht ausreichen wird, um Akzeptanz für GVP herzustellen. Auch für – konventionell hergestellte – funktionelle Lebensmittel ist der gesundheitliche Zusatznutzen eine notwendige, aber keine hinreichende Produkteigenschaft, um am Markt bestehen zu können (Bührlen 2005).

## 2. PMP – Plant Made Pharmaceuticals

Anknüpfend an Kapitel II wird in Kapitel III.2.1 zunächst der Entwicklungsstand von PMP bzw. in GVP produzierten Biopharmazeutika anhand der verfügbaren Informationen zu Freisetzung (Anzahl, Antragsteller, Pflanzenarten, Wirkstoffe), konkreten Produktentwicklungen (klinische Prüfungen, kommerzielle Verfügbarkeit) sowie zu früheren FuE-Stadien zusammengefasst. Um die Spezifika der Biopharmazeutikaproduktion in GVP besser herausarbeiten zu können, werden danach (Kap. III.2.2) zuerst kurz die konkurrierenden Produktionssysteme (Bakterien, Pilze, transgene Tiere, Säuger- und Pflanzenzellkulturen) vorgestellt, bevor die Herausforderungen und möglichen komparativen Vorzüge der PMP-GVP näher diskutiert werden (Kap. III.2.3). Kapitel III.2.4 behandelt vertieft die Frage möglicher oraler Impfstoffe, ein Thema, das in der Debatte über Potenziale von PMP immer wieder eine prominente Rolle gespielt hat. Das abschließende Kapitel III.2.5 resümiert dann die Einschätzungen zu den ökonomischen Perspektiven von PMP-GVP.

### 2.1 Entwicklungsstand von in GVP produzierten Biopharmazeutika

Pflanzen spielen seit jeher eine zentrale Rolle bei der Erforschung und Gewinnung von Medikamenten bzw. pharmazeutischen Wirkstoffen. Als sog. Phytopharmaka (d. h. nur wenig aufbereitet) machten sie 2003 ca. 4,6 Prozent des gesamten Apothekenumsatzes in Deutschland aus (VFA 2004), vor allem aber werden 20 bis 40 Prozent der einzelstofflichen Medikamente entweder direkt aus Pflanzen isoliert oder chemisch-synthetisch „nachgebaut“ (Hüsing 2004, S. 4).

Die Gentechniknutzung in der Arzneimittelproduktion beschränkt sich bislang nahezu ausschließlich auf zelluläre Systeme auf der Basis mikrobieller, d. h. bakterieller und viraler, sowie tierischer, selten auch pflanzlicher Zellen bzw. Gewebe. Diese werden in geschlossenen Anlagen betrieben (sog. Fermenterproduktion). Die Nutzung „intakter“ transgener Tiere (bzw. deren Sekrete wie Milch oder Harn) wird (ähnlich wie die Nutzung von GVP) häufig als „Pharming“ bezeichnet und erfolgt mittlerweile schon annähernd im Produktionsmaßstab, aber noch ohne dass ein entsprechendes Arzneimittel bislang zugelassen ist (Kap. III.2.2).

Bei den mit Hilfe gentechnischer Methoden hergestellten Produkten handelt es sich zum ganz überwiegenden Teil um Proteine bzw. Peptide, die auch als „rekombinante Proteine“ (bezieht sich auf die Neukombination des genetischen Materials) oder „Biopharmazeutika“ bezeichnet werden. Ihre therapeutische Bedeutung nimmt stark zu, ebenso wie ihre Umsatzanteile am Weltarzneimittelmarkt (Kap. III.2.5.1). Häufig sind es menschliche, körpereigene Proteine, wie sog. monoklonale Antikörper, Blutproteine (z. B. Gerinnungsfaktoren), Peptid- und Gewebshormone (z. B. Insulin, Wachstumshormone, Interferone, Interleukine), aber auch therapeutische Enzyme (z. B. Blutgerinnsel auflösende Enzyme zur Therapie von Herzinfarkt) oder Impfstoffe. Diese Biopharmazeutika

werden produziert, indem die korrespondierenden (meist menschlichen) Gene in Produktionsorganismen eingebracht und dort exprimiert werden (Hüsing 2004, S. 4).

Von deutlich geringerer Bedeutung sind gentechnische Ansätze zur Beeinflussung von pharmazeutisch wirksamen sog. Sekundärmetaboliten. Diese sehr unterschiedlichen Moleküle (aus verschiedenen biochemischen Verbindungsklassen, aber keine Proteine) bilden die wirksamen Inhaltsstoffe der „konventionellen“ pflanzenbasierten Medikamente und werden auch als Farb-, Duft- und Geschmacksstoffe oder z. B. als Inhaltsstoffe für Pflanzenschutzmittel verwendet. Die gezielte gentechnische Veränderung der entsprechenden Stoffwechselwege wird „Metabolic Engineering“ genannt und könnte dazu dienen, die Produktion der Sekundärmetabolite in der Pflanze zu steigern, das Spektrum der produzierten Sekundärmetabolite zu verändern, Stoffwechselwege aus anderen Organismen in Pflanzen einzuführen oder Stoffwechselwege neu zu kombinieren, um neuartige Sekundärmetabolite zu synthetisieren (Hüsing 2004, S. 5; Canter et al. 2005). Diese wissenschaftlich sehr spannenden Ansätze befinden sich im Vergleich zu der Produktion rekombinanter Proteine in einem so frühen Stadium (Hüsing 2004, S. 104 ff.), dass sie im vorliegenden Bericht nicht weiter behandelt werden. Dieser diskutiert also ausschließlich die Herstellung rekombinanter Proteine bzw. Biopharmazeutika.

### 2.1.1 GVP-Freisetzung

Die Hauptanbauländer von GVP waren 2003 (dem Ende des betrachteten Zeitraums) die USA, Argentinien, Kanada, Brasilien, China und Südafrika, wo sich zusammen mehr als 99 Prozent der GVO-Flächen befanden (James 2003). Informationen über beantragte Freisetzungsversuche können Internet-Datenbanken entnommen werden, die für die USA, Argentinien, Kanada, Südafrika und die EU zur Verfügung stehen. Für China, Brasilien und alle anderen nicht erfassten Länder waren zum Zeitpunkt der Berichtserstellung keine entsprechenden Informationen vorhanden. Da auch Publikationen über die Nutzung von gentechnisch veränderten Pflanzen, z. B. in China (Huang/Wang 2002; Huang et al. 2002), keine Informationen in dem erforderlichen Detaillierungsgrad lieferten, konnten zu diesen Ländern keine Aussagen gemacht werden.

#### Ausmaß und zeitlicher Verlauf der Freisetzungsanträge zu PMP-GVP

Unter den 14 066 weltweit bis Ende 2003 identifizierten Freisetzungsanträgen betrafen 186 Anträge GVP zur Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe (Tab. 24). 109 (59 Prozent) dieser Freisetzungsanträge wurden in den USA gestellt, gefolgt von Kanada mit 52 Anträgen (28 Prozent) sowie den EU-Ländern mit 25 Anträgen

Tabelle 24

#### Anträge auf Freisetzungen von PMP-GVP

Land: Datenbank (URL)	Zeitraum	Freisetzungsanträge im Zeitraum	davon PMP	Anteil PMP- Anträge an allen Anträgen (%)	Länder- anteil an PMP- Anträgen (%)
USA: <a href="http://www.nbiap.vt.edu">http://www.nbiap.vt.edu</a>	1987–2003	9.934	109	1,1	59
Kanada: <a href="http://www.inspection.gc.ca">http://www.inspection.gc.ca</a>	1988–2003	1.581	52	3,3	28
EU: <a href="http://www.rki.de">http://www.rki.de</a> <a href="http://biotech.jrc.it">http://biotech.jrc.it</a>	1991–2003	1.877	25	1,3	13
Argentinien: <a href="http://www.sagpya.mecon.gov.ar">http://www.sagpya.mecon.gov.ar</a>	1991–2002	511	0	0	0
Südafrika: <a href="http://www.nda.agric.za">http://www.nda.agric.za</a>	1999–2003	163	0	0	0
gesamt		14.066	186	1,3	100

Quelle: Hüsing 2004, S. 43 f.

(13 Prozent). Außerdem wurden in Argentinien bis 2002 insgesamt 7 Anträge zu GVP zur Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe gestellt, jedoch nicht für Freisetzungsversuche, sondern zu Labor- und Gewächshausversuchen, die in den Datenbanken der anderen Länder nicht erfasst werden (Hüsing 2004, S. 44).

Erste Freisetzungsanträge für PMP-GVP wurden 1991 in den USA gestellt (Abb. 12). Ab 1994 stieg die Zahl der Freisetzungsanträge stark an (auf maximal 28 Anträge weltweit 1996), um bis 2001 auf relativ hohem Niveau von durchschnittlich 24 Anträgen/Jahr zu verbleiben. Seit 2001 ist ein Rückgang der Freisetzungsanträge auf etwa 12 Anträge/Jahr zu verzeichnen. Dies dürfte zum Teil darauf zurückzuführen sein, dass zum Zeitpunkt der Auswertung die Jahre 2002 und 2003 in den Datenbanken noch nicht vollständig erfasst waren. In den USA und Ka-

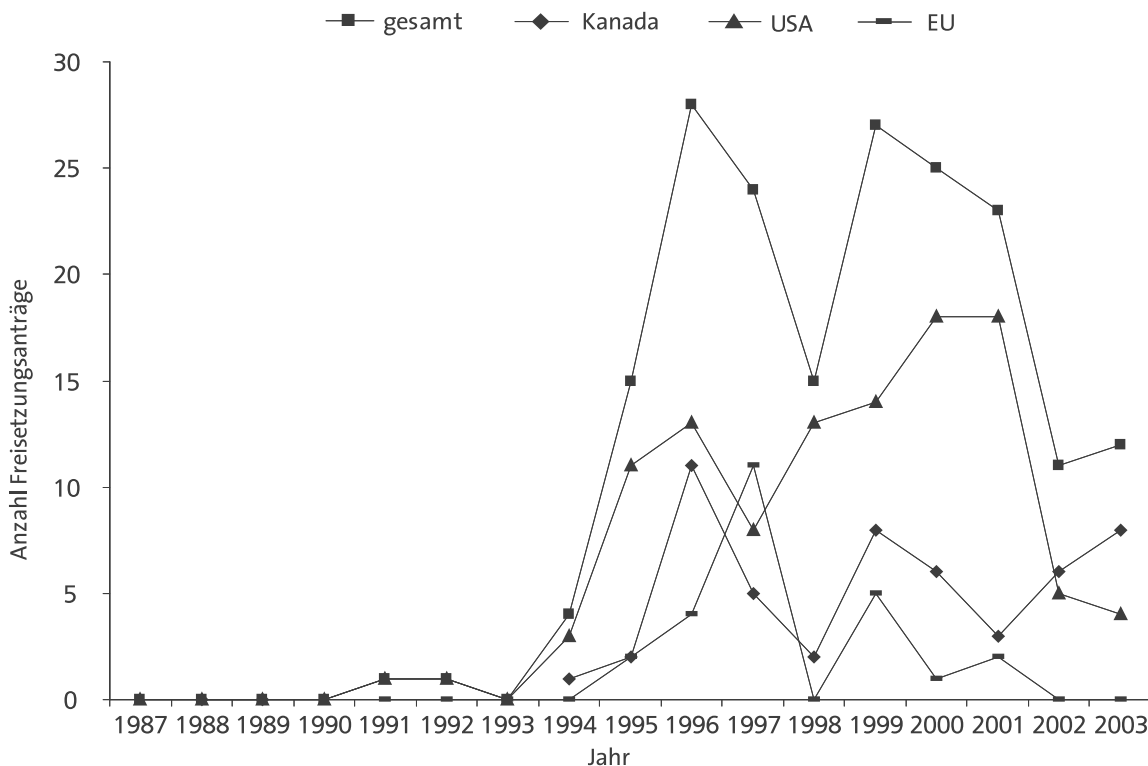
nada spielt darüber hinaus vermutlich die Verschärfung der Bedingungen für die Freisetzung von PMP-GVP eine Rolle (Kap. V.1.) (Hüsing 2004, S. 45).

**Antragstellende Einrichtungen**

Tabelle 25 zeigt die für die Freisetzung von PMP-GVP Antrag stellenden Unternehmen und Forschungseinrichtungen. Da sich einige Anträge auf mehrere Pflanzen und mehrere gentechnische Veränderungen bzw. Zielmoleküle beziehen, kann aus der Anzahl der gestellten Freisetzungsversuche nicht unmittelbar auf die Aktivität des jeweiligen Antragstellers in diesem Forschungsfeld geschlossen werden. Dennoch spiegelt sich auch in dieser Übersicht wider, dass die Aktivitäten in den USA vor Kanada und Europa dominieren (Hüsing 2004, S. 45 f.).

Abbildung 12

**Zeitlicher Verlauf der Antragstellung auf Freisetzung von PMP-GVP**



Quelle: Hüsing 2004, S. 45, auf Basis der in Tabelle 24 genannten Datenbanken

Tabelle 25

**Antragsteller für die Freisetzung von PMP-GVP**

<b>Antragsteller</b>	<b>Land</b>	<b>Anzahl Freisetzungsanträge</b>
Agracetus	USA	25
ProdiGene	USA	25
University of Calgary	Kanada	16
Biocem S.A. – Limagrain Group	EU	16
Monsanto	USA	13
Applied Phytologics	USA	8
Large Scale Biology Corp. (früher: Biosource Technologies)	USA	9
CropTech	USA	7
SemBioSys Genetics Inc.	Kanada	7
Meristem Therapeutics	EU	7
Agriculture Canada	Kanada	6
Limagrain	USA	5
Alberta Research Council	Kanada	5
Meristem Therapeutics	USA	3
Dow	USA	2
ARS	USA	1
Chlorogen Inc.	USA	1
Emlay and Associates	USA	1
Garst	USA	1
Hawaii Agriculture Research Ce	USA	1
Horan Bros. Agri. Enterprises	USA	1
Iowa State University	USA	1
Noble Foundation	USA	1
Pioneer	USA	1
R J Reynolds	USA	1
University of Kentucky	USA	1
Washington State University	USA	1
Tezier Iberica s.l.-Limagrain	EU	1
Università Cattolica S. Cuore, Facoltà di Agraria, Istituto di Botanica e Genetica Vegetale	EU	1

Quelle: Hüsing 2004, S. 46 f., auf Basis der in Tabelle 24 genannten Datenbanken



### Als PMP-GVP verwendete Pflanzenarten in Freisetzungsanträgen

Die weit überwiegende Mehrheit der Anträge auf Freisetzung von PMP-GVP bezieht sich auf Mais und Tabak als „Produktionsplattformen“ (d. h. verwendete Arten), gefolgt von Raps und Soja (Tab. 26). Auffällig ist, dass in Kanada (Färberdistel, Tabak, Weißklee) und der EU (Tabak) die PMP eher in Nicht-(Haupt-)Nahrungspflanzen hergestellt werden, während Firmen wie ProdiGene in den USA Mais als Produktionsplattform verwenden (de Kathen/Pickardt 2004, S. 100).

### Wirkstoffe in Freisetzungsanträgen

Die öffentlich zugänglichen Informationen in den ausgewerteten Datenbanken lassen keine durchgängige Auswertung zu den in den GVP produzierten pharmazeuti-

schen Wirkstoffen zu, da hierfür entweder wenig aussagekräftige und nicht länderübergreifend einheitliche Verschlagwortungen verwendet werden oder weil die eingeführte gentechnische Veränderung als „confidential business information“ bezeichnet und somit nicht offengelegt wird. Insgesamt ließen sich in den Freisetzungsanträgen in den USA und der EU<sup>18</sup> konkret 26 verschiedene Pharmawirkstoffe identifizieren. Nicht aufgeführt sind in Tabelle 27 beispielsweise die wichtige Gruppe der Antikörper (Kap. III.2.1.3), die etwas 30 Prozent der US-amerikanischen PMP-Freisetzung repräsentieren, aber nie näher spezifiziert werden (Hüsing 2004, S. 48).

<sup>18</sup> In den Freisetzungsanträgen, die in Kanada gestellt wurden, lässt der Thesaurus, der für die gentechnisch veränderten Eigenschaften in den öffentlich zugänglichen Informationen verwendet wird, keine Auswertung nach Wirkstoffen zu.

Tabelle 26

### Als PMP-GVP verwendete Pflanzenarten in Freisetzungsanträgen

GVP/GVO	Anzahl der Freisetzungsanträge
Mais	72
Tabak	33
Raps	16
Soja	12
Tabak-Mosaik-Virus (TMV)	9
Reis	8
Safloor, Färberdistel ( <i>Carthamus tinctorius</i> L.)	6
Flachs	4
Weißer Senf	2
Alfalfa	1
Gerste	1
Zuckerrübe	1
Zuckerrohr	1
Tobacco etch virus (TEV)	1
Tomate	1
Weizen	1
Weißklee	1

Quelle: Hüsing 2004, S. 47, auf Basis der in Tabelle 24 genannten Datenbanken

Tabelle 27

**In GVP produzierte pharmazeutische Wirkstoffe, für die ein Freisetzungsantrag  
in den USA oder der EU gestellt wurde**

Wirkstoffgruppe	Genprodukt	Herkunft
Blut- und Blutgerinnungsproteine	Serumalbumin	Mensch
	$\alpha$ -Hämoglobin	Mensch
	$\beta$ -Hämoglobin	Mensch
	Aprotinin	Schwein
	Aprotinin	Rind
	Antithrombin	Mensch
Impfstoffe	Oberflächenantigen	transmissibles Gastroenteritisvirus (TGEV) Hepatitisvirus B
	Oberflächenantigen	Tollwutvirus
	G Glykoprotein	<i>E. coli</i>
	Enterotoxin Untereinheit B (LT-B)	Choleraerreger ( <i>Vibrio cholerae</i> )
	Choleratoxin B gp120 (Glykoprotein 120)	Simian immunodeficiency virus (SIV)
Gerüstsubstanzen	Prokollagen	Mensch
	Kollagen	Mensch
	Gelatine	synthetisch
antimikrobielle bzw. antivirale Wirkstoffe	Lysozym	Mensch
	Lactoferrin	Mensch
	Trichosanthin	Trichosanthes kirilowii (Schlangengurke)
verschiedene	Wachstumshormon	Karpfen
	Glucocerebrosidase	Mensch
	Protein A	k. A.
	Phenylalanin-Ammoniak-Lyase	<i>Arabidopsis thaliana</i> (Ackerschmalwand)
	gastrische Lipase (Magenlipase)	Hund
	Cystatinproteinase	<i>Arabidopsis thaliana</i> (Ackerschmalwand)
	Aminoglycosid 3'-adenylyltransferase	Mensch
$\alpha$ -1-Antitrypsin	Mensch	

Quelle: Hüsing 2004, S. 49, auf Basis der in Tabelle 24 genannten Datenbanken sowie von [http://www.aphis.usda.gov/brs/ph\\_permits.html](http://www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html) (zuletzt aufgerufen am 11.06.05; Hüsing 2005b)

### 2.1.2 Verfügbarkeit und Nutzung von PMP

Obwohl es noch keine zum Inverkehrbringen zugelassenen PMP-GVP gibt, existieren bereits entsprechende Produkte, also PMP, wenn auch nicht als zugelassene Arzneimittel, so doch in verschiedenen Stadien der klinischen Prüfung sowie in einigen Fällen zur Verwendung als Reagenzien für Forschung und Diagnostik. Diese PMP stammen aus experimentellen Freisetzungen oder auch aus Gewächshausversuchen.

#### PMP in klinischen Prüfungen

Tabelle 50 im Anhang gibt eine Übersicht über PMP, für die klinische Prüfungen bereits durchgeführt wurden, zurzeit laufen bzw. in Kürze beginnen sollen. Es konnten 15 PMP identifiziert werden, auf die dies zutrifft. Da es

schwierig ist, Informationen über den genauen Entwicklungsstand zu erhalten, kann die Zahl auch höher sein. Wie Tabelle 50 zeigt, befinden sich die in den klinischen Prüfungen am weitesten fortgeschrittenen Produkte in der Phase II der klinischen Prüfungen (zu den Phasen vgl. Kap. V.2.4). Dies sind (Hüsing 2005b):

- ein Antikörper zur Kariesprophylaxe, der von dem US-Unternehmen Planet Biotechnology Inc. entwickelt wird;
- gastrische Lipase zur Unterstützung der Fettverdauung bei Patienten mit Cystischer Fibrose bzw. Pankreatitis, die von dem französischen Unternehmen Meristem Therapeutics entwickelt wird und damit die in der EU am weitesten fortgeschrittene PMP-Produktentwicklung darstellt;

- patientenspezifische Antikörper zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen, die von dem US-Unternehmen Large Scale Biology entwickelt werden.

Sollten die weiteren, noch erforderlichen klinischen Prüfungen positiv und zügig verlaufen, könnte eine Marktzulassung bis etwa zum Jahr 2008 erreicht werden.

Klinische Prüfungen der Phase I laufen zurzeit für (Hüsing 2005b):

- rekombinanten menschlichen intrinsischen Faktor (rhIF), der zum einen als Vivo-Diagnostikum erprobt wird, für den das dänische Unternehmen Cobento Biotech A/S zum anderen aber auch eine Zulassung für therapeutische Anwendungen anstrebt;
- humanes Lactoferrin für die Indikation „Trockenes-Auge-Syndrom“ durch das französische Unternehmen Meristem Therapeutics. Eine Ausweitung der Indikationsstellung auf Magen-Darm-Infektionen wird mittelfristig angestrebt. Auch das US-Unternehmen Ventria Bioscience arbeitet an der Entwicklung von humanem Lactoferrin (produziert in Reis) für verschiedene Anwendungen, u. a. als Futtermittelzusatz, Bestandteil von Babynahrung sowie für pharmazeutische Anwendungen, ist aber weitgehend noch in präklinischen Entwicklungsstadien.

Klinische Prüfungen der Phase I sind für 2005 angekündigt für (Hüsing 2005b):

- ein Fusionsprotein, das zur Behandlung von Erkältungen eingesetzt werden soll, die durch Rhinoviren verursacht werden (Entwicklung durch das US-Unternehmen Planet Biotechnology);
- $\alpha$ -Interferon, welches das US-Unternehmen Biolex, z. T. in Kooperation mit der niederländischen Drug-Delivery-Firma Octoplus, wahrscheinlich zur Behandlung von Hepatitis C klinisch erproben will.

Darüber hinaus wurden klinische Prüfungen der Phase I durchgeführt für orale Impfstoffe gegen das Norwalkvirus, gegen Reisedurchfall, gegen Tollwut und gegen Hepatitis B sowie für einen monoklonalen Antikörper, der den chemotherapieinduzierten Haarausfall bei Krebspatienten verhindern soll. Bei diesen Studien liegen entweder Hinweise darauf vor, dass sie – zumindest in der Form, wie sie in Phase I begonnen wurden – nicht fortgesetzt werden, oder es gibt keine Informationen darüber, ob eine Weiterführung anvisiert ist (Hüsing 2005b).

PMP, die sich in einem fortgeschrittenen präklinischen Entwicklungsstadium befinden, sind beispielsweise  $\alpha$ -Galactosidase A zur Enzym-Ersatz-Therapie bei der Fabrykrankheit sowie die Lysosomale Saure Lipase (LAL), die beide von der US-Firma Large Scale Biology Corp. entwickelt werden, sowie verschiedene Antikörper für onkologische Anwendungen (Hüsing 2005b).

Von den in der Entwicklung befindlichen PMP haben zwei bislang den so genannten Orphan-Drug-Status von

den zuständigen Zulassungsbehörden zuerkannt bekommen. Die gastrische Lipase aus transgenem Mais (Merispase®), die von dem französischen Unternehmen Meristem Therapeutics entwickelt wird, erhielt diesen Status von der EMEA im Jahr 2003. Im selben Jahr wurde der Status auch der  $\alpha$ -Galactosidase A (Enzagal™) des US-Unternehmens Large Scale Biology Corp. durch die FDA zuerkannt. Durch den Orphan-Drug-Status wird den Unternehmen im Falle der erfolgreichen Marktzulassung ihrer Produkte für die ausgewiesene Indikation eine (verlängerte) Marktexklusivität von bis zu zehn Jahren gewährt. Durch diese Regelung soll es für Pharmaunternehmen ökonomisch attraktiver werden, Medikamente für seltene lebensbedrohende oder äußerst ernste Leiden zu entwickeln (Hüsing 2005b).

Einige PMP sollen für veterinärmedizinische Anwendungen entwickelt werden, teilweise mit der Option, dies im Erfolgsfall später auch auf Indikationen beim Menschen auszuweiten (Tab. 51 im Anhang). In einem weiter fortgeschrittenen Stadium befinden sich drei Veterinärimpfstoffe, die gegen das feline Parvovirus, gegen Papillomaviren bzw. gegen das transmissible Gastroenteritisvirus gerichtet sind. Einige weitere Veterinärimpfstoffe, deren Identität nicht offen gelegt wird, befinden sich ebenfalls in fortgeschrittenen Stadien der Entwicklung. Darüber hinaus wurden Fütterungsstudien mit Lactoferrin und Lysozym als Futtermittelzusätze durchgeführt.

#### **Kommerziell erhältliche PMP: Reagenzien für Forschung und Diagnostik**

Bislang sind einige wenige pharmazeutisch wirksame Proteine aus GVP kommerziell erhältlich, allerdings ohne Zulassung als Arzneimittel, sondern als Reagenzien für Forschung und Diagnostik (Tab. 28). Damit verfolgen die (vergleichsweise kleinen, finanzschwachen und forschungsintensiven) Unternehmen offenbar die Strategie, möglichst frühzeitig mit ihren Produkten Umsätze zu generieren – wenn auch (noch) nicht in dem eigentlich anvisierten Pharmamarkt. Parallel zur Vermarktung als Forschungsreagenzien werden dann die Produkt- und Prozessentwicklung sowie die klinische Prüfung und Produktzulassung für pharmazeutische Anwendungen vorangetrieben. Dabei handelt es sich um drei Enzyme (Lactoferrin, Lysozym, Trypsin) sowie zwei Enzyminhibitoren (Aprotinin und Avidin). Lactoferrin und Lysozym werden von der Firma Ventria aus transgenem Reis hergestellt und von einer Firma für Laborbedarf, Sigma Aldrich, vertrieben – weitere Produkte aus Reis sind angekündigt (Spök/Klade 2005, S. 72). Auch Trypsin und Avidin der Firma ProdiGene aus Mais sowie Aprotinin der Firma Large Scale Biology aus Tabak werden über Sigma Aldrich angeboten.

Das Unternehmen Chlorogen hat für das Jahr 2005 die Markteinführung von humanem Serumalbumin, hergestellt durch Chloroplastenexpression in gentechnisch verändertem Tabak, als Forschungskemikalie in Kooperation mit Sigma Aldrich angekündigt. Darüber hinaus wurde mit Sigma Aldrich vereinbart, drei weitere, nicht

Tabelle 28

**Kommerziell erhältliche PMP als Reagenzien für Forschung und Diagnostik**

Produkt	gentechnisch veränderte Produktionspflanze/Hersteller
Avidin	Mais/ProdiGene
Aprotinin	Tabak/Large Scale Biology
humanes Lactoferrin	Reis/Ventria
Lysozym	Reis/Ventria
Trypsin (Handelsname TrypZean™)	Mais/ProdiGene

Quelle: Hüsing 2005b, auf Basis des Katalogs der Firma Sigma Aldrich

konkret benannte Produkte für den Reagenzien- und Zellkulturmarkt weiterzuentwickeln<sup>19</sup> (Hüsing 2005b). Darüber hinaus soll auch Aprotinin hergestellt in gentechnisch verändertem Mais (Handelsname AproliZean™; Hersteller ProdiGene) kommerziell erhältlich sein, ist allerdings im Sigma Aldrich-Katalog nicht auffindbar (Juni 2005). Lactoferrin wird auch durch das Unternehmen Meristem Therapeutics in gentechnisch verändertem Mais hergestellt. Es waren jedoch keine Informationen auffindbar, inwieweit dieses Lactoferrin auch für den Reagenzienmarkt kommerzialisiert ist (Hüsing 2005b).

**Herstellung von Antikörpern in GVP**

Antikörper sind hoch komplexe Glykoproteine (Proteine mit Zuckerseitenketten). Als Bestandteile des menschlichen Immunsystems erkennen und binden sie Antigene (i.e. spezifische Oberflächenstrukturen z. B. von Krankheitserregern wie Bakterien und Viren) mit hoher Spezifität und machen sie damit weiteren Immunreaktionen zugänglich. Hieraus ergeben sich vielfältige medizinische und technische Anwendungsmöglichkeiten.

Bei den bisherigen Forschungsarbeiten standen Grundlagenforschung, Methodenentwicklung und die Etablierung effizienter Produktionssystem für therapeutische Antikörper im Vordergrund. Diese Schwerpunktsetzung dürfte wesentlich darauf zurückzuführen sein, dass therapeutische Antikörper ein lukratives und stark wachsendes Marktsegment innerhalb der Biopharmazeutika darstellen, in dem mögliche produkt(sicherheits)spezifische Vor-

teile einer Produktion in GVP (z. B. Freiheit von Humanpathogenen, weitgehend korrekte Prozessierung und Glykosylierung) zum Tragen kommen könnten (s. Kap. III.2.3. u. III.2.5). Bei Anwendungen für Diagnose und Analytik entfallen aufgrund geringerer bzw. anderer Anforderungen diese Vorteile gegenüber alternativen Produktionssystemen. Gelänge es, in GVP – wie postuliert – eine kostengünstige Produktionsmöglichkeit für Antikörper bzw. Antikörperfragmente zu etablieren, könnten sich für Antikörper viele neue Anwendungsmöglichkeiten und potenzielle Märkte außerhalb pharmazeutischer Anwendungen erschließen (Hüsing 2004, S. 60).

Antikörper sind diejenigen biopharmazeutischen Proteine, die bislang am intensivsten in pflanzlichen Produktionssystemen untersucht wurden (Tab. 52 im Anhang). Proteinkonzentrationen in der Größenordnung von mehr als 1 Prozent des gesamten löslichen Proteins können routinemäßig erzielt werden (Ma et al. 2003). Neben dem ursprünglich häufig als Wirtspflanze gewählten Tabak werden auch z. B. Kartoffel, Soja, Reis, Erbse oder Alfalfa/Luzerne eingesetzt. Auch transiente Expression (Kap. III.2.3.1) und Zellsuspensionskulturen (Kap. III.2.2.5) werden genutzt (Hüsing 2004, S. 61).

**2.1.3 FuE-Projekte der EU**

Innerhalb der EU-Forschungsrahmenprogramme 4 und 5 wurden acht Projekte (Tab. 29) zur Nutzung von Pflanzen zur Herstellung von Biopharmazeutika gefördert (von 40 Projekten zu Output-Traits insgesamt, vgl. Kap. II.4, Abb. 9). Im derzeit aktuellen Rahmenprogramm 6 läuft ein großes, sog. integriertes Projekt „Pharma-Planta“, das wegen seiner Bedeutung auch für die weitere Regulierung im Kapitel V.2.3 vorgestellt wird.

<sup>19</sup> <http://www.chlorogen.com/news.htm>, Chlorogen-Pressemitteilung vom 4. Oktober 2004

Tabelle 29

## Förderung von FuE-Projekten zu PMP-GVP durch die EU

Projektnummer	Projekttitle
<b>4. Rahmenprogramm</b>	<b>(1994–1998)</b>
FAIR-CT96-5068	Molecular farming of therapeutic antibodies in plants
FAIR-CT96-3110	Production of diagnostic and therapeutic antibodies in plants by molecular farming
FAIR-CT96-3046	Production of recombinant immune complexes in transgenic plants for systemic and mucosal vaccines
FAIR-CT95-1039	Processing technology for recovery of recombinant antibody produced in crop plants
FAIR-CT95-0720	The plant as a factory for the production of oral vaccines and diagnostics
<b>5. Rahmenprogramm</b>	<b>(1998–2002)</b>
QLK3-CT-1999-00692	The Plastid Factory
QLK2-CT-2000-00739	Immunotherapy of enteric infections by rotaviruses and coronaviruses using plantibodies
QLK4-CT-2002-51547	Metabolic engineering of plant cells for the production of pharmaceuticals

Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 52

## 2.2 „Konkurrenzsysteme“

Bei der Suche nach Ansatzmöglichkeiten, zu einer fundierteren Einschätzung möglicher Vorteile und Probleme des Einsatzes von PMP-GVP zu gelangen, wurde deutlich, dass dies am besten in einer Gegenüberstellung mit anderen, konkurrierenden Plattformen zur Produktion von Biopharmazeutika geschieht. In vielen bisherigen Publikationen werden entweder die pflanzlichen Produktionsplattformen mehr oder weniger isoliert betrachtet, oder bei vergleichenden Darstellungen (Fischer/Emans 2000; Houdebine 2002; Ma et al. 2003; Schmidt/Hoffman 2002; Sodoyer 2004) ist evident, dass die jeweiligen Autoren „pro domo“ argumentieren (de Kathen/Pickardt 2004, S. 14 f.).

Im Folgenden werden die zum Teil bereits seit langem etablierten zell- bzw. gewebebasierten Produktionssysteme, die in geschlossenen Anlagen betrieben werden (sog. Fermenter- oder Bioreaktorproduktion), sowie die Nutzung transgener Tiere kurz vorgestellt, in Kapitel III.2.3 werden dann vor diesem Hintergrund die Spezifika der Produktion von PMP in GVP diskutiert.

### 2.2.1 Bakterielle Expressionssysteme

Zur Produktion rekombinanter Arzneimittel werden bislang überwiegend drei Produktionsorganismen bzw. Zelltypen verwendet: Das „Faktotum“ der Molekularbiologie, das Bakterium *Escherichia coli*, die Bier- und Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* (Kap. III.2.2.2) sowie sog.

CHO-Zellen (aus dem Ovar des Chinesischen Hamsters; Kap. III.2.2.4).

Knapp ein Drittel der bisher zugelassenen rekombinanten Arzneimittel werden zurzeit in *Escherichia coli* produziert, darunter auch rekombinantes menschliches Insulin, das erste, bereits seit 1982 gentechnisch erzeugte Arzneimittel. *E. coli* gehört zu den am besten genetisch, biochemisch und prozesstechnisch charakterisierten Bakterien, die rekombinante Proteine in hoher Konzentration (bis 20 Prozent TSP – lösliches Gesamtprotein) produzieren. Im Lauf der Jahrzehnte sind vielfältige Varianten (bzw. Mutanten) von *E. coli* hergestellt und für die Produktion der jeweiligen Biopharmazeutika optimiert worden. Trotzdem weist das System in einigen Fällen Mängel auf, so dass eine Reihe weiterer Bakterien für die Biopharmazeutikaproduktion entwickelt und etabliert worden ist. (de Kathen/Pickardt 2004, S. 18)

*Bacillus*-Arten werden hauptsächlich und seit langem zur Produktion von arteigenen („endogenen“) Proteinen, vor allem von Enzymen, eingesetzt, die industriell z. B. in der Lebens- und Futtermittelproduktion verwendet werden. Die entsprechenden Bakterienstämme sind oft durch klassische Mutagenese und Selektion entstanden und bringen sehr hohe Proteinerträge von mehreren g/l. Die Gewinnung rekombinanter Proteine wird bei *B. subtilis* – anders als bei *E. coli* – vor allem durch eine massive Zellwand erschwert, die eine Sekretion der gewünschten Proteine in das Kulturmedium verhindert. Durch unterschiedliche Ansätze (z. B. Zellwand-defekte oder proteasedefiziente Mutanten) wurde *B. subtilis* mittlerweile jedoch auch für

die Produktion von Biopharmazeutika angepasst (u. a. Pro-Insulin) (de Kathen/Pickardt 2004, S. 22).

*Staphylococcus carnosus* wird seit mehr als 50 Jahren in der Nahrungsmittelindustrie, insbesondere bei der Haltbarmachung von Fleisch, verwendet. *S. carnosus* gilt als toxischfrei und hat deshalb – wie auch *E. coli* und *B. subtilis* – den Status eines „GRAS-Organismus“: „generally regarded/recognized as safe“, d. h. lebensmittelsicher. Vor allem deshalb eignet es sich möglicherweise als „essbares“ oder inhalierbares bakterielles Vakzin. Mit sog. protease-defizienten Stämmen konnten außerdem sehr hohe Erträge, z. B. von rekombinatem, menschlichem Calcitonin, das zur Osteoporosetherapie eingesetzt wird, erzielt werden (de Kathen/Pickardt 2004, S. 22 f.).

Neben diesen drei beispielhaft aufgeführten Bakterien werden weitere kommerziell in der Biopharmazeutikaproduktion eingesetzt oder dafür entwickelt (u. a. gram-negativ: *Caulobacter crescentus*, *Proteus mirabilis*, *Ralstonia eutropha*, *Pseudomonas fluorescens*; gram-positiv: *Streptomyces lividans*) (de Kathen/Pickardt 2004, S. 20 ff.).

Alle vorgestellten prokaryontischen Expressionssysteme eignen sich für die Produktion natürlicherweise nicht glykosylierter Proteine oder für solche, deren Stabilität und pharmazeutische Wirkung auch (bzw. teils sogar effizienter) ohne Glykosylierung realisiert wird (Kap. III.2.3.2). Neuere Forschungsergebnisse zeigen, dass zumindest in Einzelfällen auch die Produktion von Glykoproteinen in *E. coli* möglich ist (humanes Myoglobin mit  $\beta$ -N-Acetylglucosamin-Serin) (Zhang et al. 2004). Sowohl die Suche nach hoch exprimierenden Bakterienstämmen als auch die Optimierung vorhandener Expressionssysteme sind noch lange nicht abgeschlossen (de Kathen/Pickardt 2004, S. 23).

## 2.2.2 Hefen und andere Pilze

Mit Hefen lassen sich wie mit Bakterien hohe Zelldichten mit hohen Proteinausbeuten in einfachen Medien realisieren. Aus der industriellen Anwendung resultieren umfangreiche Erfahrungen beim „Upscaling“ aus dem ml-bis in den 100.000-l-Fermenter-Maßstab. Einige Hefen besitzen den „GRAS“-Status (s. o.) für die Lebens- und Futtermittelproduktion. Bei Hefen und Pilzen findet (gegenüber den Bakterien) die typische sog. eukaryontische Modifikation der Proteine statt (Disulfidbrücken, Glykosylierung), die allerdings in wichtigen Elementen von humanen Mustern abweicht (Kap. III.2.3.2) (de Kathen/Pickardt 2004, S. 23 f.).

Fast alle hefebasierten rekombinanten Arzneimittel werden mit der genetisch detailliert charakterisierten Bier- und Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* produziert, obwohl das System aus verschiedenen Gründen problematisch ist. So sind bei *S. cerevisiae* keine besonders starken natürlichen Promotoren (etwa im Vergleich zu methylotrophen Hefen, s. u.) bekannt, darüber hinaus zeichnet sie sich durch eine geringe Sekretionskapazität (größere Proteine verbleiben in der Regel im Cytoplasma), geringe metabolische Effizienz und eine hohe

proteolytische Aktivität aus. Die typische Hyperglykosylierung der rekombinanten Proteine (Hoch-Mannose-Typ; Kap. III.2.3.2) steht im Verdacht, allergische Reaktionen auszulösen. Auch wächst *S. cerevisiae* nur auf bestimmten Substraten, die vergleichsweise teuer sind und wenig Spielraum bei der Anpassung der Produktionsbedingungen lassen. Bei den in der Bäckerhefe produzierten Arzneimitteln fällt auf, dass es sich im Wesentlichen um verschiedene Insulin- und HbsAg-Präparate (Hepatitis-B-Impfstoffe) handelt. Dort wird die Bäckerhefe aber bereits von anderen Plattformen abgelöst (s. u.) (de Kathen/Pickardt 2004, S. 24 f.).

Wegen der genannten Probleme mit *S. cerevisiae* werden seit Anfang der 1990er Jahre Biopharmazeutika auch in anderen Hefen produziert, z. B. in der Milchhefe *Kluyveromyces lactis*, die ebenfalls lebensmittelsicher ist, großtechnisch genutzt wird und preiswerte Substrate wie Molke verarbeiten kann. In ihrer Sekretionskapazität ist sie der Bäckerhefe überlegen, allerdings sind Physiologie, Proteinexport und Glykosylierungswege noch weit weniger verstanden. Ähnlich ist die Situation bei *Yarrowia lipolytica*, die ansonsten im Großmaßstab zur Produktion organischer Säuren eingesetzt wird (de Kathen/Pickardt 2004, S. 25 f.).

Die sog. methylotrophen Hefen (z. B. *Hansenula polymorpha*, *Pichia pastoris*) wurden ursprünglich mit dem Ziel der Produktion von Einzellerprotein (als Futter- oder sogar Nahrungsmittel) erforscht, werden aber bislang nicht in der Lebens- und Futtermittelproduktion eingesetzt. Für die Produktion rekombinanter Proteine erwiesen sich durch Methanol induzierbare, sehr starke „Promotoren“ als ideal. Allerdings muss die Produktion in explosionsgeschützten Fermentern ablaufen (de Kathen/Pickardt 2004, S. 27).

*Pichia pastoris* ist allen anderen Hefen im Hinblick auf die Sekretionseffizienz überlegen. Unter den mehr als 400 in *P. pastoris* produzierten Proteinen sind auch potenzielle Arzneimittel wie Mäusekollagen, Tetanustoxin, humanes Serumalbumin und andere Serumbestandteile oder menschliches Interleukin-2, wobei Konzentrationen von 10 bis 15 g/l erreicht wurden (zum Vergleich in Bäckerhefe: 0,1 bis 1 g/l). Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass keine Hyperglykosylierung auftritt. Forschungsbemühungen scheinen erfolgreich, das Glykosylierungssystem von *P. pastoris* so zu modifizieren, dass humanisierte Glykoproteinmuster erzielt werden. Eine Reihe von in *P. pastoris* produzierten Arzneimittelkandidaten befindet sich in der Zulassungsprüfung (de Kathen/Pickardt 2004, S. 27).

Die methylotrophe Hefe *Hansenula polymorpha* ist die exklusive Plattform der RheinBiotech GmbH (seit 2002 zu Berna Biotech gehörig) für die Produktion rekombinanter Impfstoffe. Ein damit gewonnener Hepatitis-B-Impfstoff (HepavaxGene®) hält nach Angaben der Firma einen Anteil von etwa 30 Prozent des Hepatitis-B-Impfstoff-Marktes (<http://www.bernabiotech.com>). Neben Hepatitis B befindet sich eine ganze Reihe weiterer Impfstoffe in der vorklinischen Prüfung (Malaria, HIV, SARS, RSV) oder kurz vor der Zulassung (Gelbfieber, *Pseudomonas aeruginosa*) (de Kathen/Pickardt 2004, S. 28).

Nicht zuletzt patentrechtliche Erwägungen haben dazu geführt, alternative mikrobielle Produktionsplattformen zu evaluieren. Die Pilze der Gattungen *Trichoderma reesei* und *Aspergillus niger* können große Mengen an Proteinen und Metaboliten (z. B. Zitronensäure) ins Kulturmedium sekretieren und werden mit „GRAS“-Status in der Futter- und Nahrungsmittelindustrie genutzt, obwohl z. B. die  $\alpha$ -Amylase aus *A. niger* Ursache der Bäckerallergie ist. Bei der Verwendung als Produktionsplattform für rekombinante/heterologe Proteine konnten bislang allerdings bei Weitem nicht so hohe Proteinausbeuten wie für endogene Proteine erzielt werden. Die US-amerikanische Firma Genencor arbeitet an der Verbesserung und Etablierung sowohl von *Trichoderma* als auch von *Aspergillus* für die Biopharmazeutikaproduktion (de Kathen/Pickardt 2004, S. 28 ff.).

### 2.2.3 Tiere und Tiersekrete

Bis heute gibt es kein zugelassenes Medikament aus einer Produktion in transgenen Tieren, wohl aber eine ganze Reihe „vorkommerzieller“ Stadien, z. B. in der klinischen Prüfung (s. u.). Transgene Tiere haben sich in den vergangenen Jahrzehnten vor allem zu einem herausragenden Werkzeug in der Forschung entwickelt, z. B. bei der Erarbeitung von Krankheitsmodellen (s. hierzu den TAB-Bericht zum Klonen von Tieren: TAB 2000b).

Die Kosten für die Produktion eines transgenen Kalbs werden auf etwa 400 000 Euro, für eine entsprechende Herde also auf mehrere zehn Millionen Euro beziffert (Dyck et al. 2003; Keefer 2004) und liegen damit meist höher als eine vergleichbare Produktion in Fermentern. Trotzdem wird intensiv an tierischen Expressionssystemen geforscht (de Kathen/Pickardt 2004, S. 31 ff.):

- Hühnereier sind zwar als Produktionssystem für rekombinante Arzneimittel noch nicht etabliert, es liegen aber Erfahrungen mit diesem System bei der Produktion von Impfstoffen vor. Noch ist der Proteinertrag zu gering und müsste schätzungsweise um einen Faktor 10 bis 100 gesteigert werden, um ökonomisch tragfähig werden zu können.
- Milchdrüsen sind seit langem der bevorzugte „Bio-Reaktor“ bei Tieren. Mehr als 20 Arzneimittelkandidaten wurden bislang in der Milch von Säugern produziert, in teilweise hohen Konzentrationen (mehrere g/l). Ähnlich wie bei PMP-GVP hat jedoch noch kein Produkt aus transgenen Tieren eine Arzneimittelzulassung erhalten (bzw. lediglich als „Orphan Drug“, wie z. B. eine  $\alpha$ -Glukosidase der Firma Genzyme aus Kaninchenmilch), aber mehrere Biopharmazeutika befinden sich in klinischen Erprobungsstufen. So ist wohl vor 2010 mit der Marktzulassung von  $\alpha$ -Antitrypsin (klinische Phase III, Ziege/Schaf), Gewebe-Plasminogen-Aktivatoren (Phase II/III, Ziege), humanem Serumalbumin (Phase I, Kuh) und verschiedenen Antikörpern zu rechnen. Die erste Zulassung – im Jahre 2005 in Europa – erwartet die Firma GTC Biotherapeutics (<http://www.transgenics.com>) für das in Ziegen produzierte Antithrombin III (ATryn, klinische Phase abgeschlossen, Antrag auf Zulassung bei

EMA). Ein weiteres Produkt könnte die Spinnenseide („Biosteel“, nutzbar u. a. beim Wundverschluss) der Firma Nexia sein, zumal hier nur die Zulassung als Medizinprodukt angestrebt wird.

- Blut eignet sich naturgemäß ideal für die Produktion von Blutproteinen. Allerdings können Proteine nicht in beliebiger Menge entnommen werden, jede Form der „Ernte“ ist invasiv. Besondere Aufmerksamkeit ist der möglichen Toxizität der Produkte zu widmen, und schließlich kommt (insbesondere bei Schweinen) hinzu, dass die Trennung von eigenen und heterologen Blut-/Serumbestandteilen (Antikörper, Albumine) aufgrund der großen biochemischen Ähnlichkeit zwischen Schweinen und Menschen recht schwierig ist. Bei zusammengesetzten Proteinen wie Antikörpern oder Hämoglobin sind darüber hinaus Hybridbildungen nicht auszuschließen.
- Urin wird (im Gegensatz zu Milch) geschlechterunabhängig und über die gesamte Lebensdauer von Tieren produziert. Die Harnblase besitzt die Fähigkeit zu aktiver, spezifischer Sekretion. Entsprechende regulatorische Sequenzen konnten seit Mitte der 1990er Jahre identifiziert werden. Die bislang in Mäuseurin erzielten Ausbeuten sind jedoch für eine kommerzielle Nutzung noch viel zu gering.

Die Wahl von Säugern als Produktionsplattform solcher Arzneimittel, die eine Wirkung in Säugetieren entfalten, ist aus prinzipiellen Gründen problematisch – negative Effekte, die aus der Produktion pharmazeutisch wirksamer Substanzen in Tieren resultieren, sind dokumentiert. Befürworter pflanzlicher Produktionsplattformen weisen häufig darauf hin, dass die bislang ineffiziente Transformation von Säugetieren zu sehr hohen Kosten führt und damit die Flexibilität der Plattform einschränkt. Darüber hinaus erfordert die Produktion von Biopharmazeutika in transgenen Tieren tiefe Eingriffe in die Reproduktionsbiologie der Tiere. Deshalb wirft die Produktion transgener Tiere nicht zuletzt auch ethische Fragen auf. (de Kathen/Pickardt 2004, S. 35 ff.) Alle drei Aspekte haben Einfluss auf die Wahl transgener Tiere als Produktionsorganismus und sind von Bedeutung für eine Einschätzung komparativer Vor- und Nachteile (Kap. III.2.3).

### 2.2.4 Säugerzellkulturen

Von viel größerer Bedeutung als „ganze“ transgene Tiere sind tierische Zellkulturen. Mittlerweile stammt über ein Drittel der zugelassenen Biopharmazeutika aus verschiedenen, immortalisierten (d. h. in Dauerkultur genommenen) Säugerzellen. Berücksichtigt man die in Arzneimitteln verwendeten verschiedenen Proteine, so werden mehr als 50 Prozent davon in Säugerzellkulturen hergestellt (de Kathen/Pickardt 2004, S. 38 f.).

Die Leistungsfähigkeit von Säugerzellkulturen wurde permanent gesteigert, und sie stellen in vieler Hinsicht nach wie vor die Messlatte für alle Produktionsplattformen für Biopharmazeutika dar (Kap. III.2.3). Eine Besonderheit bilden die komplexen, oft blutserumhaltigen und damit undefinierten und teuren Wachstumsmedien

für die Zellen. Anders als in den bisher beschriebenen Systemen ist die Effizienzsteigerung im Wesentlichen auf optimierte Medien und eine verbesserte Prozesssteuerung zurückzuführen (de Kathen/Pickardt 2004, S. 39). Das Optimierungspotenzial scheint hier immer noch nicht ausgeschöpft.

Größere Probleme bestehen immer wieder im Bereich der Expressionsstabilität, die zum einen zu Ertragsschwankungen führen kann und zum anderen auch Relevanz für die Arzneimittelzulassung hat (de Kathen/Pickardt 2004, S. 41 f.). Ein großer Vorteil der Säugerzellen besteht – dort, wo sie eine Rolle spielt – in der korrekten posttranslationalen Modifikation (Kap. III.2.3.2).

## 2.2.5 Pflanzenzellkulturen

Auch Pflanzenzellen bzw. „einfache“, „ganze“ Pflanzen wie Algen und Moose werden in geschlossenen Fermenter- oder (halboffenen) Aquakulturen eingesetzt. Beispiele sind die Wasserlinse (Entengrütze *Lemna minor*), das Moos *Physcomitrella patens* und die Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii*. Grünalgen werden seit längerem für die Produktion von Nahrungsmitteladditiven, Pigmenten und als Futtermittelbestandteile genutzt. Derzeit sind die erzielten Ausbeuten an Biopharmazeutika, z. B. aus *Chlamydomonas reinhardtii*, wohl noch vergleichsweise gering und daher unökonomisch, jedoch haben pflanzliche gegenüber tierischen Zellkulturen den Vorteil, dass die Pflanzenmedien in der Regel deutlich preiswerter und z. T. auch recyclebar sind (de Kathen/Pickardt 2004, S. 46 ff.).

Dies gilt außer bei den genannten einfachen aquatischen Pflanzen tendenziell auch für den Einsatz von Zellsuspensionskulturen aus üblichen, landwirtschaftlich genutzten höheren Pflanzen. De facto sind solche Ansätze aber – zumal im Vergleich zu Säugerzellkulturen, aber auch gegenüber GVP – bislang wenig bedeutend. Problematisch ist insbesondere die genetische Instabilität der Pflanzenzellen, die zu sehr heterogenen Produkten und daher deutlichen Ertragseinbußen führen kann (de Kathen/Pickardt 2004, S. 62).

Eine weitere, in der Praxis noch unbedeutende Variante stellt die Sekretion rekombinanter Proteine über das Wurzelgewebe transgener Pflanzen (Rhizosekretion) dar, die in Gewächshäusern in sog. hydroponischer Kultur (d. h. in wässriger Nährlösung, aber durchaus auf festen Trägern) genutzt werden kann. Auch die Blattausscheidung, die sog. Guttation, könnte möglicherweise als Sekretionsvorgang genutzt werden (de Kathen/Pickardt 2004, S. 63).

## 2.3 Komparative Vorzüge von PMP-GVP?

Bei einer vergleichenden Vor- und Nachteilsbetrachtung von PMP-GVP mit anderen Produktionsplattformen muss unterschieden werden zwischen zu erfüllenden prinzipiellen Anforderungen an Produktionssysteme für Biopharmazeutika und zwischen spezifischen Anforderungen an die Produktion mittels GVP.

Im Gegensatz zu den Anforderungen bei einer Verwendung als Reagenzien in Forschung und Diagnostik (Kap. III.2.1.2) dominieren bei der Bewertung von Biopharmazeutika – wie bei allen Arzneimitteln – grundsätzlich (spätestens aber in den Zulassungsverfahren) Sicherheit und Authentizität des Produkts vor Menge und Kosten (de Kathen/Pickardt 2004, S. 14). Diese erweisen sich letztgültig manchmal erst in späten Stadien der klinischen Prüfung. Insgesamt ergibt sich eine sehr komplexe Situation für eine Potenzialabschätzung, weil viele Parameter eingeschätzt werden müssen, die in frühen FuE-Stadien kaum vorhersehbar sind.

Aus Sicht der pharmazeutischen Industrie müssen Produktionssysteme für Biopharmazeutika – egal welchen Typs – vor allem folgende Voraussetzungen erfüllen (Hüsing 2004, S. 6, nach Wilke/Katzek 2003):

- Produktidentität und -qualität: Die rekombinanten Proteine, die im jeweiligen Produktionssystem hergestellt werden, sollten reproduzier- und standardisierbar eine homogene Struktur, Konformation und posttranslationale Modifikationen aufweisen, die gegebenenfalls identisch mit dem menschlichen Protein sein sollten.
- Produktionskosten: Die Produktionskosten müssen möglichst gering sein. Haupteinflussfaktoren sind die Ausbeute bzw. der Ertrag je physikalischer Produktionseinheit des Produktionssystems (Upstream-Kosten) sowie der Kostenanteil für Proteingewinnung und -reinigung (Downstream-Kosten).
- Kapitalbedarf für Investitionen: Der Kapitalbedarf für Investitionen sollte möglichst gering sein bzw. muss in einem angemessenen Verhältnis zum erzielbaren Marktvolumen des Produkts stehen.
- Konformität mit regulatorischen Anforderungen: Hierzu gehören die Konformität mit GMP-Anforderungen<sup>20</sup>, Fragen des Containments, erforderlicher Aufwand zur Prozessvalidierung und zur Erstellung von Protokollen zur Qualitätskontrolle.
- Logistik der Entwicklung und Produktion: Haupteinflussfaktoren sind hier die Möglichkeiten der Produktionsmengenanpassung (Skalierbarkeit) in entsprechenden Zeiträumen (mögl. Reaktionsgeschwindigkeit) und Fragen der möglichen Automatisierung von Verarbeitungsprozessen.

### 2.3.1 Anforderungen an die Biopharmazeutika-Produktion in GVP

Für die Herstellung von Biopharmazeutika in GVP müssen folgende Stufen durchlaufen werden (Hüsing 2004, S. 15, nach Schillberg et al. 2003b):

- Klonierung und Optimierung des Zielgens
- Auswahl eines geeigneten pflanzlichen Produktionsorganismus

<sup>20</sup> GMP = good manufacturing practice; die „gute Herstellungspraxis“, d. h. Regeln, die eine gleichbleibende, prüfbar und hohe Qualität und damit ein sicheres Produkt gewährleisten.



- Gentransfer in den Produktionsorganismus
- Optimierung der Expression des funktionalen rekombinanten Proteins
- Qualitätskontrolle
- Produktaufreinigung
- Maßstabsvergrößerung des Produktionsprozesses
- Erfüllen der regulatorischen Anforderungen, Marktzulassung

Im Folgenden werden die kursiv hervorgehobenen Aspekte komprimiert behandelt. Beim Thema Qualitätskontrolle spielt insbesondere die Frage der korrekten Glykosylierung eine zentrale Rolle. Diese wird als einer der möglichen spezifischen Vorzüge von PMP aus GVP angeführt und daher in Kapitel III.2.3.2 behandelt. Zu den sehr fachspezifischen Punkten „Klonierung und Optimierung des Zielgens“ und „Optimierung der Expression des funktionalen rekombinanten Proteins“ wird auf die entsprechenden Kapitel in Hüsing 2004 (S. 24 f. u. 28 ff.) sowie bei de Kathen und Pickardt 2004 (S. 51 ff.) verwiesen. Aspekte der Maßstabsvergrößerung sowie der regulatorischen Anforderungen mit Blick auf eine Marktzulassung werden in den Kapiteln IV und V diskutiert.

#### **Auswahl eines geeigneten pflanzlichen Produktionsorganismus**

In bisherigen FuE-Ansätzen wurden viele verschiedene Pflanzen als Produktionsorganismen für Biopharmazeutika eingesetzt (vgl. Tab. 53 im Anhang).

Grünmassepflanzen wie Tabak oder Luzerne generieren einen hohen Biomasseflächenertrag (30 bis 100 t/ha), produzieren aber nur einen geringen Proteinanteil (1 bis 20 g/kg). Das zu verarbeitende Volumen ist deutlich größer als bei Körnerpflanzen, und das Erntegut ist weniger leicht zu reinigen. Anders als dort, müssen bei Grünpflanzen Ernte und Verarbeitung zeitlich enger gekoppelt sein, da die Proteinestabilität in abgeernteter Grünmasse schnell abnimmt, während der Anteil an Alkaloiden, Polyphenolen und Tanninen oft rasch zunimmt. Der Faser- und Feststoffanteil sowie der Anteil an Pigmenten kann hier auch bei der Klärung des Rohextraktes sowie bei der chromatographischen Reinigung zu Problemen führen (de Kathen/Pickardt 2004, S. 46).

Körnerpflanzen wie Getreide und Leguminosen erlauben die räumliche und zeitliche Trennung von Produktion und Prozessierung. Rekombinante Proteine, die gewebespezifisch in den Samen exprimiert und angereichert werden, sind in einem auf die Lagerung und den Schutz von Proteinen spezialisierten Gewebe gespeichert. Sie sind auch aufgrund des geringen Wassergehalts in trockenen Samen keinem proteolytischen Abbau unterworfen. Das Verarbeitungsvolumen ist geringer als bei Grünpflanzen, der Aufschluss erfordert aber mehr Puffervolumen. Die Produktion von Proteinen in Samen ist zudem weniger direkt von den Einflüssen der vegetativen Wachstumsphase geprägt. Zwar ist die nutzbare Biomasse/ha geringer (bis max. 10 t/ha/Jahr), der Proteingehalt in Samen ist aber höher (10 bis 40 Prozent) als in grünem Material (de Kathen/Pickardt 2004, S. 49). Die Getreide sind in der

Regel gut genetisch charakterisiert und mittlerweile (mit Abstrichen bei Gerste und Weizen) routinemäßig transformierbar. Zurzeit werden vor allem Mais und Reis als Produktionssysteme verwendet (Kap. III.2.1.1).

Ölpflanzen speichern Öle in ihren Samen in Form von Ölkörpern ab, die von einer proteinhaltigen Hülle (aus sog. Oleosinen) umgeben sind. Rekombinante Oleosinproteine (die allerdings nicht glykosyliert sind) können in diesen Ölkörpern angereichert werden – ein Verfahren, das die kanadische Firma SemBioSys patentiert hat und für die Produktion einiger rekombinanter Proteine anwendet. Als Pflanzen werden hauptsächlich Raps und die Färberdistel verwendet. Raps hat einen hohen Proteinanteil (ca. 20 bis 25 Prozent), Transformationsverfahren sind hinreichend etabliert, sein Auskreuzungsverhalten ist aber für die Produktion von Arzneimitteln bedenklich. Andererseits gibt es hinreichend Erfahrungen mit dem Anbau von transgenem Raps sowie seiner Verwendung als Futtermittel (phytasepositiv) und in der Nahrungsmittelproduktion. Für die Färberdistel spricht, dass es in Kanada offensichtlich keine kreuzbaren Verwandten gibt (de Kathen/Pickardt 2004, S. 49 f.).

Früchte und Gemüse haben als Plattform nur den theoretischen Vorteil, dass sie teilweise unprozessiert gegessen werden können. Ihr hoher Wassergehalt erhöht das zu verarbeitende Volumen, und die Haltbarkeit geernteter Biomasse ist kurz (de Kathen/Pickardt 2004, S. 50).

Die Entscheidung für oder gegen einen bestimmten Wirtsorganismus ist komplex, weil viele verschiedene Faktoren zu berücksichtigen sind (de Kathen/Pickardt 2004, S. 46; Schillberg et al. 2003b, nach Hüsing 2004, S. 18; vgl. Tab. 53 im Anhang):

- vorhandene Erfahrung mit konventioneller Züchtung (Physiologie und Genetik), mit gentechnischer Veränderung (Effizienz der Transformationsverfahren) und im Anbau der jeweiligen Pflanze (auch im Hinblick auf Risikofaktoren wie das Verbreitungsverhalten/Koexistenzmaßnahmen);
- gesundheitliche Verträglichkeit der Pflanze für Mensch und Tier (als Lebens- oder Futtermittel, evtl. bereits Nutzung als Arzneimittel/-quelle); roh genießbar bzw. zumindest verträglich;
- absehbare biochemische Wechselwirkung vorhandener pflanzlicher Inhaltsstoffe (oder auch des pH-Wertes) mit dem zu produzierenden Biopharmazeutikum;
- Verfügbarkeit geistiger Eigentumsrechte, Kosten für die Saatgutproduktion;
- erwartbare mögliche Mengenerträge (abhängig vom erzielbaren Expressionsniveau des Biopharmazeutikums in Prozent der Biomasse und vom Biomassertrag je Hektar verfügbarer, nutzbarer Anbaufläche, z. B. im Gewächshaus);
- Erfahrungen mit vergleichbaren Verarbeitungsmethoden (sowohl Produktgewinnung als auch Separierung von der Lebensmittel- und Futterkette), mögliche Gewinnung des Ausgangsmaterials in lager- und transportfähiger Form (von Dauerformen wie Samen bis hin zu schnell verderblichem Blattmaterial o. ä.);

- geeignete Anbauregionen (Klima, kreuzbare Verwandte, Nähe zur verarbeitenden Industrie).

Drei allgemeine „Regeln“ können zusammenfassend formuliert werden:

1. Keine Pflanze ist grundsätzlich optimal für die PMP-Produktion.
2. Wie so oft muss daher auch hier eine Fall-zu-Fall-Abwägung vorgenommen werden.
3. Die Entscheidung über Wahl einer Pflanze zur Entwicklung und Nutzung als PMP-Lieferant geschieht in der Realität unter starkem Einfluss von Zufällen bzw. durch Anknüpfen an vorhandene Erfahrungen. Hier ist für einen späteren Erfolg entscheidend, wann und ob es gelingen kann, die Wirtspflanze noch „zu wechseln“, wenn sie sich in wichtiger Hinsicht als ungeeignet, d. h. als unwirtschaftlich erweist.

### Gentransfer in den Produktionsorganismus

Um Biopharmazeutika in transgenen Pflanzen zu produzieren, kommen vor allem die beiden allgemein am häufigsten benutzten Methoden des Gentransfers zum Einsatz: die agrobakterienvermittelte Transformation und der Partikelbeschuss. Die agrobakterienvermittelte Transformation wird vor allem zum Einbringen von DNA in das Kerngenom zweikeimblättriger Pflanzen wie Tabak, Alfalfa, Erbse, Tomate und Kartoffel eingesetzt, Partikelbeschuss hingegen für Getreidearten (Reis, Weizen, Mais) und Soja sowie für die Chloroplastentransformation (Ma et al. 2003). Eine Chloroplastentransformation bietet aufgrund einer erhöhten Kopienzahl und wegen des Ausbleibens von sog. „Silencing-Effekten“ (Geninaktivierung) häufig eine höhere Expressionsrate des Transgens und damit einen besseren Ertrag des gewünschten Proteins. Für komplexe Biopharmazeutika wie Antikörper, die eine Prozessierung und Modifikation durchlaufen müssen (s. u.), ist die Expression in Chloroplasten allerdings nicht geeignet (Hüsing 2004, S. 25).

Ob im Kerngenom oder in Chloroplasten, die stabile gentechnische Transformation einer Pflanze geht immer mit einem großen Zeitbedarf für die Selektion der transformierten Zellen und deren Regeneration zu transgenen Pflanzenlinien einher. Für Tabak sind hierfür 8 bis 12 Wochen zu veranschlagen, für Getreide mehrere Monate. Um zu überprüfen, ob ein Expressionskonstrukt ein funktionales Protein liefern kann, werden daher meist sog. transiente (d. h. nur vorübergehend aktive) Expressionssysteme für einen „Schnelltest“ des Konstrukts verwendet. Darüber hinaus können transiente Expressionssysteme auch für die Proteinproduktion selbst eingesetzt werden. Es stehen zwei Methoden zur Verfügung (Hüsing 2004, S. 25 f., nach Schillberg et al. 2003b):

- Virenvermittelte Transfektion: Die Pflanzen werden mit entsprechend gentechnisch veränderten Pflanzenviren infiziert. Die Infektion ist in der Regel schnell und systemisch, und die infizierten Pflanzenzellen bilden große Menge viraler Genprodukte. Da die Pflanzenviren nicht in das pflanzliche Genom integrieren, wird nur eine vorübergehende Transfektion erreicht.

- Agroinfiltration o. agrobakterienvermittelte transiente Expression: Dabei wird das pflanzliche Gewebe mit rekombinanten *Agrobacterium tumefaciens* infiziert und eine Vielzahl pflanzlicher Zellen vorübergehend transformiert. Innerhalb von Tagen können auf diese Weise mg-Mengen des rekombinanten Proteins aus der Pflanzenzell- bzw. -gewebekultur gewonnen werden.

Spezifisch für diese Expressionssysteme ist, dass die Produktion des Zielproteins zeitlich getrennt von der Biomassebildung und dem Wachstum der Wirtspflanze erfolgen kann. Auf diese Weise können auch Proteine, die das Pflanzenwachstum stark hemmen würden, zur Expression gebracht werden (Hüsing 2004, S. 26).

Bei der virenvermittelten transienten Expression bestand die erste Vektorengeneration aus intakten Virengenenomenen, in die das relevante Gen eingebracht wurde. Diese gentechnisch veränderten Viren können sich jedoch in der Regel noch vollständig in der Wirtspflanze vermehren, so dass ein Überspringen der veränderten Pflanzenviren auf andere Pflanzen im Freiland möglich ist. Daher dürfte diese Technik aus Gründen der biologischen Sicherheit auf spezielle Gewächshäuser oder Bioreaktoren mit Zellkulturen beschränkt sein. Neue Entwicklungen gehen in Richtung unvollständiger Virengenome: Um die Virulenz der Viren besser zu kontrollieren, werden nur noch die direkt zur Expression des rekombinanten Proteins nötigen Sequenzen neu zusammengefügt (Hüsing 2004, S. 26). Pionier auf dem Gebiet der transienten Expression ist das Unternehmen Large Scale Biology Corporation, welches das Tabakmosaikvirus für die transiente Expression in Tabak einsetzt. Auch eine deutsche Firma ist engagiert: Die Firma Icon Genetics in Halle publizierte für ihr Expressionssystem in Tabak einen Ertrag von 5 g Protein/kg Frischgewicht, was ca. 80 Prozent des TSP (insgesamt lösliche Proteinmenge) entspricht (Gleba et al. 2004). Der zusammengesetzte Virenvektor soll die Rekombination mit Wildtypviren verunmöglichen (Hüsing 2004, S. 26).

Die transiente Expression erweitert die Möglichkeiten zur Expression und Gewinnung rekombinanter Proteine deutlich und bildet auch gegenüber den nicht pflanzlichen Expressionssystemen einen Vorteil. Die Vor- und Nachteile der Kern- und Chloroplastentransformation sowie der transienten Expression fasst Tabelle 30 zusammen. Eine ausführliche Diskussion findet sich bei de Kathen und Pickardt (2004, S. 51 ff.).

### Produktaufreinigung

Während für bestimmte industrielle Anwendungen von GVP keine Aufarbeitung erforderlich sein dürfte, ist davon auszugehen, dass in GVP produzierte Biopharmazeutika und Impfstoffe (Kap. III.2.4) stets einer Aufarbeitung bedürfen werden, um die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit der in GVP produzierten Arzneimittel bzw. Impfstoffe so reproduzierbar zu gewährleisten, dass eine Marktzulassung erteilt werden kann (Hüsing 2004, S. 32; Nikolov/Woodard 2004).

Tabelle 30

## Vor- und Nachteile transgener Expressionssysteme in Pflanzen

Bewertungskriterium	Kerntransformation	Chloroplasten- transformation	transiente Expression
Breite der Anwendbarkeit	bei den meisten Pflanzenarten	sehr begrenzt; zurzeit nur bei Tabak und anderen Solanaceen	bei den meisten Pflanzenarten
Weitervererbung der transgenen Eigenschaft	gemäß Mendel'schen Vererbungsregeln	nur mütterlich (wenige Ausnahmen)	keine
Entwicklungszeit	hoch	sehr hoch	gering
Höhe der Expression	gering – mittel	hoch	hoch
ausschließliche Expression in bestimmten Pflanzenteilen (z. B. Früchte)	durch die Verwendung spezifischer Promotoren erreichbar	unwahrscheinlich; ggf. in bestimmten Früchten möglich	nein
Proteinprozessierung	eukaryontisch	prokaryontisch	(eukaryontisch)
Potenzial zur Maßstabsvergrößerung	groß	groß	mittel, wegen der arbeitsintensiven Inokulation
„Silencing“ des Transgens	ja	nicht bekannt	nein
Potenzial zur nicht beabsichtigten Verbreitung des Transgens in der Umwelt	mittel	gering	hoch
Potenzial zur gleichzeitigen Expression mehrerer Transgene	durch Kreuzung verschiedener transgener Linien erreichbar	durch Verwendung polycistronischer Informationen erreichbar	gering, da Gengröße begrenzt

Quelle: Warzecha/Mason 2003, nach Hüsing 2004, S. 28

Von anderen Produktionssystemen für Biopharmazeutika ist bekannt, dass die Aufarbeitungskosten für das Zielmolekül einschließlich der Aufwendungen für Qualitätskontrolle und -sicherung etwa 60 bis 70 Prozent der Produktionskosten ausmachen (Wilke/Katzek 2003). Daher kommt effizienten Aufbereitungsverfahren eine große ökonomische Bedeutung und eine Schlüsselrolle im Kostenwettbewerb pflanzlicher Produktionssysteme mit alternativen Produktionssystemen zu (Hood/Jilka 1999; Nikolov/Woodard 2004), und die Entwicklung effizienter Aufbereitungsverfahren muss schon in frühen Entwicklungsphasen eines in GVP zu produzierenden Biopharmazeutikums strategisch berücksichtigt werden (Hüsing 2004, S. 32 f.; Ma et al. 2003; Menkhau et al. 2004).

Die Entwicklung von Aufbereitungsverfahren für Proteine aus GVP im Produktionsmaßstab ist erst seit wenigen Jahren Gegenstand der FuE-Arbeiten, was den Entwicklungsstand des Gebietes widerspiegelt. Allerdings wurden mehr FuE-Arbeiten zur Aufarbeitung rekombinanter Proteine aus GVP als aus transgenen Tieren publi-

ziert (Nikolov/Woodard 2004). Generell müssen Aufbereitungsverfahren produktspezifisch optimiert werden. Es zeigte sich, dass Aufbereitungsprotokolle, die für bestimmte Biopharmazeutika aus tierischen bzw. mikrobiellen Produktionssystemen optimiert worden waren, nicht unmittelbar auf pflanzliche Produktionssysteme übertragen werden können (Schillberg et al. 2003a). Umfangreichere Erfahrungen für die Aufarbeitung rekombinanter Proteine liegen für Mais, Reis, Raps und Tabak vor, während Alfalfa, Weizen und Gerste erst wenig untersucht worden sind. Aufbereitungsverfahren für aquatische Systeme sind bislang noch nicht publiziert worden (Hüsing 2004, S. 33; Nikolov/Woodard 2004).

Sowohl Hüsing (2004, S. 33 ff.) als auch de Kathen/Pickardt (2004, S. 92 ff.) gehen davon aus, dass die Aufreinigung von rekombinanten Biopharmazeutika aus pflanzlichem Material vermutlich ähnlich teuer (bzw. teilweise auch teurer) ist wie die Aufreinigung aus anderen Produktionssystemen und daher keinen allgemeinen Wettbewerbsvorteil darstellen kann (s. u.).

**2.3.2 Spezifische Vorzüge von PMP-GVP?**

Als komparative Vorteile des Produktionssystems GVP gegenüber den in Kapitel II.2.2 vorgestellten Plattformen wurden in der Debatte über die Vorzüge von PMP meist drei Aspekte hervorgehoben (Hüsing 2004, S. 7):

- Freiheit von humanpathogenen Agenzien
- Prozessierung und Modifikation der biopharmazeutischen Proteine
- Investitions-, Produktionskosten und Skalierbarkeit

**Freiheit von humanpathogenen Agenzien**

Humanpathogene Agenzien können in den verschiedenen Produktionssystemen entweder über den Produktionsorganismus selbst, über mögliche Kontaminationen des Produktionsprozesses oder über Bestandteile des Kulturmediums in das Produkt gelangen (Tab. 31). Auch Pflanzen werden von Viren, Bakterien und Pilzen befallen, doch sind darunter bislang keine humanpathogenen Formen gefunden worden (Hüsing 2004, S. 10). Dennoch verlangt die europäische Arzneimittelbehörde EMA auch für Material aus GVP eine „[...] comprehensive strategy, which reliably ensures that successive batches of finished products are consistently free of contaminating viruses“ (EMA 2002) und verweist darauf, dass pathogene Viren unter Freilandbedingungen auch über Vogelexkremente, Tierkadaver oder organischen Dünger und Farmarbeiter eingebracht werden können (de Kathen/Pickardt 2004, S. 93 f.).

Darüber hinaus enthalten einige Pflanzen toxische Substanzen. Zu ihnen gehören pflanzliche Inhaltsstoffe wie Phenole, Lektine und Alkaloide, aber auch Allergene (insbesondere Speicherproteine) und Zytostatika. Nicht zu vergessen sind Toxine pflanzlicher Pathogene (Mykotoxine wie Aflatoxin). Daher dürfte für Nicht-Nahrungspflanzen eine umfangreiche toxikologische Prüfung not-

wendig sein, falls gewonnenes Material auch kaum oder wenig prozessiert verabreicht werden sollte (de Kathen/Pickardt 2004, S. 94). Hinzu kommen mögliche unerwünschte Stoffeinträge durch den Produktionsprozess, d. h. den Anbau, in Form von Pflanzenschutzmitteln oder Düngemitteln.

Bei einer vergleichenden Betrachtung und Bewertung ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass bei allen Produktionssystemen für Biopharmazeutika die Zulassung der entsprechenden Arzneimittel an den Nachweis gebunden ist, dass Prozess- und Qualitätskontrollen durchgeführt werden, die das Risiko durch entsprechende Kontaminationen minimieren (Hüsing 2004, S. 10).

**Prozessierung und Modifikation der biopharmazeutischen Proteine – Wie wichtig ist die richtige Glykosylierung?**

Viele der Proteine, die als Biopharmazeutika genutzt werden, sind komplexe Proteine, die teilweise aus mehreren Untereinheiten zusammengesetzt sind (z. B. Antikörper), spezifische Prozessierungsschritte durchlaufen haben und erst danach eine korrekte „posttranslationale Modifikation“ aufweisen (Hüsing 2004, S. 11). Unter diesem Begriff versteht man Veränderungen der ursprünglichen Proteinstruktur in der produzierenden Zelle selbst. In der veröffentlichten Literatur spielt hier die Glykosylierung, insbesondere die N-Glykosylierung, die größte Rolle, obwohl auch die anderen posttranslationalen Modifikationen einen Einfluss auf die Eigenschaften der Proteine bzw. Biopharmazeutika haben (de Kathen/Pickardt 2004, S. 66).

Mehr als die Hälfte aller eukaryontischen (= nicht bakteriellen) Proteine sind Glykoproteine, d. h. sie besitzen Zuckerketten. Das Glykosylierungsmuster beeinflusst die korrekte Proteinfaltung, die Stabilität, die biologische Aktivität und das Auftreten bzw. Ausbleiben von (er-

Tabelle 31

**Mögliche Kontaminationen mit humanpathogenen Agenzien in Abhängigkeit vom Produktionssystem für Biopharmazeutika**

humanpathogene Agenzien	Produktionssystem
humanpathogene Viren	transgene Tiere, Säugerzellkulturen
Prionen	transgene Rinder, Säugerzellkulturen mit fetalem Kälberserum als Kulturmediumsbestandteil
Mycoplasmen	Säugerzellkulturen
humanpathogene Bakterien, Pilze	Kontaminationen mikrobieller Fermentationen (Bakterien, Hefen, Pilze)
Endotoxine	Kontaminationen mikrobieller Fermentationen und Säugerzellkulturen

Quelle: Hüsing 2004, S. 10

wünschten oder unerwünschten) Immunreaktionen (Hüsing 2004, S. 30). Glykosylierungsmuster weisen einerseits eine „Gruppenspezifität“ auf (z. B. jeweils spezifische Muster bei Pilzen, Insekten, Säugetieren, höheren Pflanzen), andererseits gibt es innerhalb dieser Gruppen feinere Unterschiede zwischen einzelnen Arten und sogar innerhalb einer Art nach Zelltyp und in Abhängigkeit von Kultur-, d. h. Umweltbedingungen (de Kathen/Pickardt 2004, S. 66 f.).

Eine im Hinblick auf Qualität und Quantität mangelhafte Glykosylierung führt zu einer geringeren Ausbeute nutzbarer Produkte, komplexeren Aufreinigungsverfahren und aufwendigeren Qualitätskontrollen. Darüber hinaus erhöht sich das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen und verlangt – bei verringerter Halbwertszeit des Produkts – höhere und häufiger verabreichte Dosen, womit die Therapiekosten weiter steigen. Wichtig ist jedoch, dass die Art der Glykosylierung nur einen von mehreren, die Immunogenität – und damit die therapeutische Wirkung – beeinflussenden Faktoren darstellt (de Kathen/Pickardt 2004, S. 68).

Weil Bakterien meist keine Glykosylierung der rekombinanten Proteine und Pilze eine sehr andere (sog. O-Glykosylierung) als menschliche Zellen (sog. N-Glykosylierung) bieten, wird häufig pauschal argumentiert, dass eine Produktion in Säuger- und Pflanzenzellen grundsätzlich einer mikrobiellen überlegen ist. Diese Einschätzung trifft bei genauerer Betrachtung nicht zu, sondern muss – einmal mehr – im Einzelfall bewertet werden. Das Gutachten von de Kathen und Pickardt kommt zu folgenden zentralen Einschätzungen (de Kathen/Pickardt 2004, S. 78 ff.):

- Die faktische Glykosylierung ist im Detail auch nicht bei den bislang verwendeten Biopharmazeutika aus konventionellen Quellen (z. B. aus menschlichem oder tierischem Blutserum) bekannt und wird im Rahmen einer Arzneimittelzulassung auch bei den bisherigen Produktionssystemen nicht geprüft.
- Für eine Zulassung als Arzneimittel sind die pharmazeutische Wirkung und die pharmakokinetischen Eigenschaften entscheidend, und nicht die Frage, wie sehr das Glykosylierungsmuster eines rekombinanten Glykoproteins mit dem des nativen Glykoproteins übereinstimmt (allerdings greifen die Leitlinienentwürfe der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA zu den Qualitätskriterien von PMP und zu Biosimilars diese Fragen auf; vgl. Kap. V.2.4).
- Immunogene Reaktionen auf therapeutisch wirksame Peptide und Proteine sind bekannt und stellen ein ernstes Problem dar. Die unerwünschte Immunogenität von rekombinanten Arzneimitteln ist kein neues Problem und weder auf Pflanzen noch auf gentechnische Verfahren beschränkt.
- Ein (experimentell oder empirisch) prüfbarer Zusammenhang zwischen Struktur und Immunogenität kann derzeit seriös nicht hergestellt werden. Außer der Glykosylierung wirken auch viele andere posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierungen, Ace-

tylierungen oder Methylierungen, über die vergleichsweise wenig bekannt ist.

- Weil Unterschiede im Glykosylierungsmuster Wirkung, Stabilität und Nebenwirkung von Biopharmazeutika beeinflussen, sind optimierte Glykosylierungen aus ökonomischer wie aus medizinischer Sicht sinnvoll und wünschenswert. Optimierte bedeutet jedoch nicht notwendigerweise „humanisiert“ – es gibt einige Beispiele, bei denen eine „falsche“, z. B. eine „pilzliche“ Glykosylierung ein pharmakologisch wirksameres Medikament entstehen lässt oder z. B. einen wünschenswerten schnelleren Abbau bewirkt.

Dies bedeutet insgesamt, dass pflanzliche Produktionssysteme bzw. GVP nicht grundsätzlich komparative Vorteile hinsichtlich der Glykosylierung von Biopharmazeutika im Vergleich zu mikrobiellen Systemen aufweisen, genausowenig wie sie einen prinzipiellen Nachteil gegenüber Säugerzellen oder transgenen Tieren haben – es kommt auf das jeweilige Produkt an. Daher können auch Ansätze einer möglichen „Humanisierung“ der pflanzlichen Glykosylierungsstoffwechselwege (zu Details s. Hüsing 2004, S. 32; de Kathen/Pickardt 2004, S. 74 ff.) nicht pauschal bewertet werden.

#### **Investitions-, Produktionskosten und Skalierbarkeit**

Neben der Freiheit von (bestimmten) humanpathogenen Agzien sowie einer (teils) überlegenen posttranslationalen Modifikation werden in vielen Publikationen als weitere potenzielle, spezifische Vorteile der PMP-Produktion in GVP gegenüber Produktionssystemen mit Bakterien, Hefen und Säugerzellkulturen deutlich niedrigere Investitions- und Produktionskosten sowie die gute Skalierbarkeit angeführt (hierfür stellvertretend: Wilke/Katzek 2003; Hüsing 2004, S. 12).

In solchen Einschätzungen wird davon ausgegangen, dass die bislang meist deutlich niedrigeren Erträge pro geernteter Biomasse durch den kostengünstigen Freilandanbau gegenüber der aufwendigen Fermenter/Bioreaktorproduktion mehr als wettgemacht werden. Außerdem könne durch Vergrößerung bzw. Verkleinerung der Anbauflächen eine raschere und kostengünstigere Anpassung der Biopharmazeutikaproduktion an die Markterfordernisse erfolgen. Insgesamt solle es möglich werden, mit GVP zumindest diejenigen biopharmazeutischen Proteine, die aufgrund ihrer Komplexität zurzeit nur in Säugerzellkulturen hergestellt werden können, zu deutlich geringeren Kosten zu produzieren. Dadurch ließen sich für die produzierten Proteine möglicherweise neue Anwendungsfelder erschließen, für welche die bisherigen Kosten prohibitiv waren, z. B. der Einsatz von Antikörpern in großen Mengen für prophylaktische humanmedizinische Anwendungen, im Pflanzenschutz oder bei der Sanierung kontaminierter Böden und Gewässer.

Derartige Prognosen basieren auf höchst unsicheren Annahmen über zukünftige Entwicklungen, sowohl bei der Entwicklung von GVP als auch bezüglich der konkurrierenden Systeme. Häufig bleiben bei den „Upstream“-Kosten (Produktion bzw. Anbau bis zum Erhalt des

Rohmaterials; grober Richtwert für Biopharmazeutika: 30 bis 40 Prozent Anteil; Wilke/Katzek 2003) wie bei den „Downstream“-Kosten (Extraktion, Reinigung und Aufarbeitung des Wirkstoffes; entsprechend 60 bis 70 Prozent) wichtige Faktoren einer Produktion mit GVP im Rahmen solcher „Globaleinschätzungen“ zur Vorteilhaftigkeit und Konkurrenzfähigkeit unberücksichtigt.

In den Vordergrund werden meist die postulierten Einsparungsmöglichkeiten bei den Upstream-Kosten gerückt. Ausgegangen wird von einer nur mäßig verteuerten Freilandproduktion (gegenüber üblichem landwirtschaftlichen Anbau von Nutzpflanzen) – eine vermutlich äußerst unrealistische Annahme. Viel wahrscheinlicher ist eine hochregulierte, einem umfangreichen Prozessmonitoring unterworfenen Produktion, deren Kosten pauschal seriös überhaupt nicht geschätzt werden können (Kap. III.2.5 sowie Kap. IV u. V.1). Auch genauere Betrachtungen der Aufreinigungskosten für PMP aus Freilandmaterial fehlen – diese sind besonders schwer zu kalkulieren, weil das Erntematerial einerseits viel stärkere Ertrags- und Qualitätsschwankungen aufweisen wird als Material aus Bioreaktoren (Hüsing 2004, S. 13) und andererseits teils spezifische Probleme birgt. So besitzen Freilandpflanzen in der Regel einen höheren Anteil an Feststoffen (Fasern und Wachse), „harter“ Biomasse (Lignifizierung/Verholzung) und Pigmenten als Bakterien, Milch oder tierische Zellkulturen – alles drei besonders störende Stoffe bei der Aufreinigung der gewünschten Proteine (de Kathen/Pickardt 2004, S. 94 f., nach Drossard 2004). Zur optimistischsten Kostenschätzung gelangt man, wenn man davon ausgeht, dass in Freilandpflanzen produzierte Arzneimittelpflanzen direkt an Mensch und Tier verabreicht werden könnten. Zurzeit spricht, wie das folgende Kapitel III.2.4 zur Frage oraler Impfstoffe zeigt, zumindest in der Humanmedizin praktisch nichts für ein derartiges Szenario.

Es wird im vorliegenden Bericht bewusst auf die Wiedergabe kursierender Zahlen zu Kostengrößen der Biopharmazeutikaproduktion in GVP und anderen Produktionsplattformen verzichtet, weil diese nicht belastbar sind. Trotzdem wird im Kapitel III.2.5 der Versuch einer Gesamteinschätzung zu den ökonomischen Perspektiven von PMP-GVP unternommen.

## 2.4 Essbare Impfstoffe aus transgenen Pflanzen?

Impfstoffe repräsentieren eine medizinisch und ökonomisch wichtige Gruppe von Arzneimitteln bzw. Biopharmazeutika allgemein (Kap. III.2.5.1) und genauso unter den möglichen PMP (Kap. III.2.1.2).

Seit an der Entwicklung von transgenen Pflanzen zur Produktion von Impfstoffen gearbeitet wird, wird von den führenden Wissenschaftlern die Vision propagiert, Impfungen durch den Verzehr der impfstoffhaltigen, essbaren frischen Früchte entsprechend gentechnisch veränderter Pflanzen durchzuführen und damit insbesondere einen Beitrag zur Erhöhung der Impfraten in Entwicklungsländern zu leisten (Hüsing 2004, S. 79). Diese Vision kann einerseits hoch attraktiv erscheinen, indem eine genial

simple Lösung für eine Reihe von Problemen der bisherigen Impfstoffproduktion und -versorgung vor allem für Entwicklungsländer unterstellt wird, und gleichzeitig bietet sie Anlass zu nachhaltiger Irritation, weil sie zumindest beim zweiten Nachdenken Zweifel hervorrufen müsste, ob Lebensmittel und Arzneimittel wirklich so problemlos vereint werden können und sollen. Nüchtern formuliert lauten die Fragen dieses Kapitels: Welche Herausforderungen der Impfstoffproduktion können durch (orale) Impfstoffe aus GVP angegangen werden? Wie erscheint demnach ihr Problemlösungspotenzial?

Im Folgenden wird nach einer kurzen allgemeinen Einleitung ein Überblick zu Trends und Herausforderungen der Impfstoffentwicklung gegeben, bevor in Kapitel III.2.4.3 die Herstellung von (oralen) Impfstoffen in GVP diskutiert wird.

### 2.4.1 Impfungen und Impfstoffe

Das Prinzip der Impfung beruht darauf, dass Immunität gegenüber Krankheitserregern ausgelöst wird, ohne die Krankheit durchmachen zu müssen. Zu diesem Zweck enthält der Impfstoff eine Zubereitung antigener Substanzen, die aus dem Krankheitserreger bestehen, aus ihm gewonnen bzw. abgeleitet wurden oder ihm ähnlich sind.

#### Arten von Impfstoffen

Bei den Impfstoffen gibt es nach Herkunft und Wirkprinzip verschiedene Varianten. Die drei wichtigsten sind (Hüsing 2004, S. 69):

- Lebendimpfstoffe: Diese enthalten lebende, vermehrungsfähige Erreger, die jedoch durch verschiedene Verfahren in ihrer Wirkung abgeschwächt wurden (Attenuierung). Da sie eine echte Krankheit „im Kleinen durchspielen“, erzeugen Lebendimpfstoffe oft eine gute und lang anhaltende Immunität. Ihr Nachteil ist, dass es in sehr seltenen Fällen zu ernsthaften, teils schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann. Lebendimpfstoffe werden verwendet z. B. bei der Impfung gegen Mumps, Masern, Röteln, Gelbfieber oder Tuberkulose.
- Abgetötete Organismen als Impfstoffe (Totimpfstoffe): Diese bestehen aus Erregern, die durch chemische Maßnahmen wie die Behandlung mit Formalin oder durch physikalische Anwendungen wie die Zuführung von Hitze inaktiviert wurden und nicht mehr vermehrungsfähig sind. Im Vergleich zu Lebendimpfstoffen haben Totimpfstoffe den Vorteil, dass die verabreichten Erreger keine Erkrankung mehr auslösen können. Dem steht entgegen, dass ihre Wirksamkeit häufig begrenzt ist und trotzdem häufig Nebenwirkungen auftreten. Totimpfstoffe werden eingesetzt bei der Impfung gegen Keuchhusten, Grippe, Cholera, Fleckfieber, Tollwut, Ruhr, Pneumo- und Meningokokkeninfektionen.
- Nichtzelluläre Impfstoffe, Untereinheitenimpfstoffe: Diese stellen eine Weiterentwicklung der Totimpfstoffe dar und bestehen nur aus bestimmten Teilen ei-

nes Erregers. Ihre Wirkungsweise beruht auf der Beobachtung, dass es oft ausreicht, dem Immunsystem ein charakteristisches Merkmal eines Krankheitserregers zu präsentieren, um ihn zur Produktion von Antikörpern anzuregen. Der Vorteil dieser Impfstoffe ist ihre Sicherheit, da sie selbst keine Krankheit bewirken können, und die geringere Häufigkeit von Nebenwirkungen. Ein Beispiel für nicht zelluläre Impfstoffe sind Impfstoffe gegen Keuchhusten. In diese Kategorie der Untereinheitenimpfstoffe fallen auch Toxine (d. h. vom Krankheitserreger gebildete Gifte) als Impfstoffe. So sind beispielsweise Impfstoffe gegen Diphtherie oder Tetanus Toxinimpfstoffe. Häufig stellen auch Polysaccharide, die die krankheitserregenden Bakterien als Kapsel umhüllen, geeignete Antigene dar, die als Impfstoff verabreicht werden können.

### **Herstellungsverfahren, Verabreichung**

Die Herstellung eines Impfstoffes umfasst üblicherweise drei Verfahrensschritte (Hüsing 2004, S. 70): Kultivierung des Krankheitserregers, Aufarbeitung, Formulierung des Impfstoffes.

Die Krankheitserreger werden in der Regel durch Fermentation, in Säugerzellkulturen oder in Mikroorganismenkulturen vermehrt. Die Produktionsorganismen können entsprechend gentechnisch verändert sein. In den darauf folgenden Aufarbeitungsschritten werden die Bestandteile, die im späteren Impfstoff enthalten sein sollen, von den Produktionsorganismen abgetrennt, aufgereinigt und gegebenenfalls inaktiviert. Schließlich muss der Impfstoff formuliert werden, d. h. durch Zusätze von Puffern, Salzen, Stabilisatoren u. a. in eine Form gebracht werden, die insbesondere die Langzeitstabilität des Impfstoffes in immunologisch wirksamer Form auch bei Transport und Lagerung ermöglicht, die Art der Impfstoffverabreichung berücksichtigt und für die zu impfende Person gut verträglich ist. Insbesondere bei rekombinanten und zellfreien Impfstoffen, die nur aus einigen Antigenen des Krankheitserregers bestehen, kommt der Formulierung darüber hinaus große Bedeutung zu, da viele aufgereinigte Antigene keine effiziente Immunantwort auslösen. Dies macht den Zusatz von Hilfsstoffen erforderlich, welche die Immunogenität (d. h. Fähigkeit, eine Immunantwort auszulösen) erhöhen. Während in Tierversuchen zahlreiche dieser so genannten Adjuvantien eingesetzt werden, sind für die Anwendung am Menschen zurzeit nur wenige Adjuvantien zugelassen (Hüsing 2004, S. 70; Mäkelä 1999).

Die Wirksamkeit eines Impfstoffes wird wesentlich dadurch beeinflusst, wie er verabreicht wird. Dabei ist zum einen die Art der Verabreichung (Route), zum anderen das Impfschema, d. h. die Häufigkeit und die zeitlichen Abstände der Verabreichung von Bedeutung. Nahezu alle zurzeit üblicherweise verwendeten Impfstoffe werden als Injektion verabreicht. Nur wenige Impfstoffe können oral verabreicht werden, ohne ihre Wirksamkeit einzubüßen („Schluckimpfung“; Kap. III.2.4.3) (Hüsing 2004, S. 70 f.).

### **2.4.2 Trends und Herausforderungen der Impfstoffentwicklung**

Im letzten Jahrzehnt hat das Gebiet der Impfstoffentwicklung und -vermarktung wesentliche neue Impulse erhalten. Trotzdem bestehen nach wie vor massive Probleme, den medizinischen Nutzen von Impfungen in Entwicklungsländern zu realisieren (Hüsing 2004, S. 71).

#### **Technologische Weiterentwicklungen in Forschung und Entwicklung**

In den letzten Jahren war ein signifikanter Wandel in der Impfstoffforschung und -entwicklung zu verzeichnen, der wesentlich auf Entwicklungen in der Genomforschung und Gentechnik zurückzuführen ist. Aus der Kenntnis der Genomsequenz der Erreger von Infektionskrankheiten können eine große Anzahl potenzieller Impfstoffkandidaten und Virulenzfaktoren identifiziert, mit Hochdurchsatzmethoden (Expressionsprofile, Proteomik, Transkriptionsprofile) getestet und insgesamt rationalere Strategien der Impfstoffentwicklung entwickelt werden (Green/Baker 2002). Gentechnische Methoden können auch für die Attenuierung (Abschwächung) etablierter Lebendimpfstoffe genutzt werden. Dadurch kann das Risiko, dass der Impforganismus zu einem pathogenen Organismus zurückmutiert, stark verringert werden. Bei Untereinheitenimpfstoffen werden die betreffenden antigenen Bestandteile zunehmend in entsprechend gentechnisch veränderten Produktionsorganismen hergestellt, statt sie aus dem pathogenen Organismus zu isolieren (Hüsing 2004, S. 71 f.).

#### **Impfstoffe zur Therapie von Krankheiten**

Beim „klassischen“ Einsatz von Impfstoffen werden aktive Schutzimpfungen eingesetzt, um Infektionskrankheiten vorzubeugen. Die Gabe von Antikörpern (passive Immunisierung) wurde sowohl zur Prävention als auch Therapie von Infektionskrankheiten eingesetzt. Inzwischen beginnt sich das Feld sowohl der passiven als auch der aktiven Immunisierungen auszuweiten: Ausgelotet wird zum einen, sie gegen ein sehr viel weiteres Spektrum an Krankheiten und Zuständen als nur gegen akute Infektionskrankheiten einzusetzen, so z. B. auch gegen chronische Infektionskrankheiten (u. a. AIDS), Krebs, Autoimmunerkrankungen und Sucht oder zur Schwangerschaftsverhütung. Zum anderen zielen sie dabei nicht nur auf Prävention, sondern auch auf die Therapie der Krankheiten ab. Bisher haben noch keine therapeutischen Impfstoffe, die auf aktiver Immunisierung beruhen, Marktreife erlangt, sondern befinden sich weitgehend im Stadium von Forschung und Entwicklung (Datamonitor 2003b; Hüsing 2004, S. 77 f.).

#### **Ausweitung des Spektrums der Infektionskrankheiten, gegen die geimpft werden kann**

Aus Sicht der öffentlichen Gesundheit besteht insbesondere Bedarf nach Impfstoffen gegen den HIV, den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* sowie gegen den Erreger des Dengue-Fiebers, wobei bei allen dreien die

Impfstoffentwicklung aus wissenschaftlich-technischer Sicht nach wie vor große Herausforderungen stellt. Wünschenswert wären darüber hinaus Impfstoffe gegen Erreger von Durchfallerkrankungen und sexuell übertragbaren Krankheiten (z. B. Gonorrhö, Chlamydieninfektionen), gegen Harnwegsinfektionen, gegen den Erreger der Borreliose, gegen das Herpes-simplex-Virus, Streptokokken der Gruppe A sowie *Staphylococcus aureus* (Mäkela 1999). Zudem treten immer wieder neue Infektionskrankheiten auf, gegen die es ebenfalls noch keine Impfstoffe gibt (z. B. SARS, West Nile Virus). Die vier führenden Impfstoffhersteller unterhalten zurzeit FuE-Programme, um Impfstoffe gegen etwa 15 bislang nicht durch Impfstoffe erfasste Krankheitserreger zu entwickeln (de Wilde 2003). Eine Markteinführung bis 2012 wird für Impfstoffe gegen Erkältungskrankheiten (Erreger: RSV, respiratory syncytial virus) und Grippe, gegen Papillomaviren, Rotaviren und gegebenenfalls auch die Erreger von Dengue-Fieber und AIDS für möglich gehalten (de Wilde 2003; Hüsing 2004, S. 74 f.; Williams 2003).

#### Alternativen zur Verabreichung durch Injektion

Aus folgenden Gründen wird angestrebt, Alternativen zur Impfstoffverabreichung durch Injektion zu entwickeln (Hüsing 2004, S. 76):

- Wirkungsweise des Impfstoffes: Die meisten Krankheitserreger dringen über die Schleimhautoberflächen von Nase, Lunge, Darm und Geschlechtsorganen ein. Es wird angestrebt, Impfstoffe zu entwickeln, die die an diesen Schleimhautoberflächen wirksam werdenenden körpereigenen Abwehrmechanismen stimulieren und unterstützen. Hierzu könnten Impfstoffe einen Beitrag leisten, die über diese Schleimhautoberflächen aufgenommen werden und damit die natürlichen Eintrittspfade der Krankheitserreger imitieren. Im Mittelpunkt des Interesses stehen die Impfstoffaufnahme über Schleimhäute des Verdauungstraktes („Schluckimpfungen“) sowie über die Atemwege (nasale, zu inhalierende Impfstoffe) (O’Hagan/ Rappuoli 2004; Rigano et al. 2003). Eine orale Impfstoffaufnahme erscheint insbesondere gegen Erreger verschiedener Durchfallerkrankungen (*E. coli*, Cholera, Norovirus, Rotavirus) attraktiv (Tacket 2004), eine nasale Impfstoffaufnahme für Erreger von Atemwegserkrankungen.
- Erhöhung der Durchimpfungsrate: Da die Injektion von Impfstoffen mit Schmerzen verbunden ist, verspricht man sich eine gesteigerte Akzeptanz von Impfstoffen, die ohne Spritze verabreicht werden können. Auf diese Weise könnte die Durchimpfungsrate erhöht werden.
- Sicherheit: Insbesondere in einigen Entwicklungsländern kann eine gute Impfpraxis nicht durchgängig gewährleistet werden. Hier kann es zu schwerwiegenden Infektionen der zu impfenden Personen kommen, da bei der Impfung teilweise verunreinigte bzw. nicht ausreichend sterilisierte Spritzen verwendet werden (WHO 2003). Zudem muss das Impfpersonal entsprechend qualifiziert werden. „Schluckimpfungen“ könn-

ten diese Risiken und Qualifikationsanforderungen verringern.

#### Zugang zu Impfungen in Entwicklungsländern

Entwicklungsländer profitieren in weit geringerem Maße von Impfungen als entwickelte Länder. Zu den Gründen zählen (WHO 2003) (Hüsing 2004, S. 73 f.):

- schlecht funktionierende Versorgungssysteme für Gesundheitsdienstleistungen;
- stark eingeschränkter Zugang zu neu entwickelten Impfstoffen;
- Ausrichtung der Impfstoff-FuE an den Bedürfnissen der Industrieländer;
- unzureichende Gewährleistung einer guten Impfpraxis;
- mangelnde Finanzierung von Impfprogrammen.

#### 2.4.3 Herstellung von (oralen) Impfstoffen in transgenen Pflanzen

Pflanzen könnten grundsätzlich geeignet sein, rekombinante und insbesondere Untereinheitenimpfstoffe zu produzieren. Somit könnten sie neben den etablierten Produktionssystemen in Bakterien, Hefen und Säugerzellkulturen als weitere Produktionssystemoption herangezogen werden (Hüsing 2004, S. 78).

#### Bisher in Pflanzen produzierte Impfstoffe bzw. Antigene

Seit 1990 sind mehr als 45 verschiedene Antigene in verschiedenen transgenen Pflanzen produziert worden (Hüsing 2004, S. 82 ff.). Diese Antigene stammen aus Viren und Bakterien, die Krankheitserreger bei Menschen, Nutz- oder Wildtieren sind. Zudem wurden Proteine in Pflanzen exprimiert, die für therapeutische Impfstoffe, z. B. gegen Krebs oder Autoimmunerkrankungen, verwendet werden könnten (Carter/Langridge 2002; Daniell et al. 2001b; Sala et al. 2003; Streatfield/Howard 2003; Walmsley/Arntzen 2003). Als Pflanzenarten werden meist Tabak und Kartoffel gewählt (Hüsing 2004, S. 80; Sala et al. 2003).

#### FuE-Desiderate für Impfstoffe aus GVP

Für die meisten der bislang in Pflanzen produzierten Antigene wurde auch gezeigt, dass diese Antigene im Kleintierversuch eine Immunantwort (d. h. die Bildung spezifischer Antikörper) auszulösen vermögen (Hüsing 2004, S. 82 ff.). Bislang wurde allerdings nur in einigen wenigen Fällen in Tiermodellen untersucht und nachgewiesen, dass tatsächlich ein wirksamer Schutz gegenüber den entsprechenden Krankheitserregern erzielt werden konnte (Walmsley/Arntzen 2003). Darauf aufbauend wurde in FuE-Arbeiten in den letzten Jahren ausgelotet, inwieweit die pflanzlichen Produktionssysteme auch geeignet sind, die Anforderungen für einen klinischen Einsatz der Impfstoffe beim Menschen zu erfüllen (Sala et al. 2003; Streatfield/Howard 2003; Walmsley/Arntzen 2003). Als



Hauptschwierigkeiten werden genannt (Hüsing 2004, S. 97):

- Bereitstellung des Antigens in einer Form, die eine wirksame Immunisierung des Impflings sicherstellt;
- Erhöhung der Immunogenität des Antigens, Entwicklung geeigneter Impfschemata, Optimierung der Impfstoffdosis;
- Nachweis und Aufklärung der bei oraler Gabe ausgelösten Immunantworten, Vermeidung von Toleranzinduktion;
- Stabilität des Antigens im Pflanzenmaterial.

Diese Punkte werden im Folgenden auf der Grundlage des Gutachtens von K. Moch und J. Teufel (2004) zur „Eignung von transgenen Pflanzen zur Produktion von oralen Vakzinen“ näher beleuchtet.

### **Grundsätzliche Problematik der oralen Gabe von Vakzinen**

Der bisherige Einsatz oraler Impfstoffe ist äußerst begrenzt. In Deutschland sind nur Impfstoffe gegen Polio und Typhus für Schluckimpfungen zugelassen (Moch/Teufel 2004, S. 1). In manchen Ländern wurden darüber hinaus orale Vakzine gegen Cholera, Rota- und Adenoviren eingesetzt (Fooks 2000; Russel-Jones 2000; Tacket 2004).

Motive für die grundsätzliche Suche nach Alternativen zur Impfstoffverabreichung durch Injektion wurden bereits dargelegt (Kap. III.2.4.2). Für Schluckimpfungen wurden bislang Lebendimpfstoffe verwendet, nicht aber azelluläre bzw. Untereinheitenimpfstoffe (Fooks 2000). Neben GVP werden als mögliche „Vehikel“ auch andere Techniken diskutiert, beispielsweise sollen „Biokapseln“, wie Liposome, Mikropartikel, virusähnliche Partikel oder Mikroorganismen, das Antigen bis zum Darm bringen (Daniell et al. 2001b; Webster et al. 2003). Eines der wichtigsten Ziele, das man durch die Produktion von oralen Impfstoffen in transgenen Pflanzen zu erreichen hofft, ist, dass die transgenen Pflanzen bzw. Pflanzenteile roh oder nur teilweise prozessiert als essbare Impfstoffe verabreicht werden können. Dadurch sollen u. a. die teure Isolierung und Aufbereitung des Antigens entfallen. Bei den wenigen Untersuchungen, die bislang am Menschen mit oralen Vakzinen aus transgenen Pflanzen stattgefunden haben, wurde stets transgenes Pflanzengewebe direkt oder nur leicht prozessiert verabreicht (Moch/Teufel 2004, S. 1 f.).

Sollen in Zukunft transgene Pflanzen zur kommerziellen Produktion von oralen Vakzinen eingesetzt werden, muss eine ausreichende Produktqualität gesichert sein. Kriterien dabei sind eine kontrollierte und korrekte Translation sowie eine korrekte Faltung und Prozessierung des Vakzins. Im Fall, dass das pflanzliche Gewebe direkt als Impfstoff verwendet werden soll, muss eine stabile und stets gleich starke Expression des Transgens garantiert sein. Darüber hinaus muss gewährleistet sein, dass eine definierte Dosis des Antigens den Darmtrakt erreicht (Moch/Teufel 2004, S. 2).

Der derzeitige geringe Einsatz von oralen Vakzinen liegt an grundsätzlichen Problemen bei Schluckimpfungen: Um in aktiver und wirksamer Form in den Darm zu gelangen und dort eine systemische und mukosale Immunantwort auslösen zu können (Details zum darmassoziierten Immunsystem s. bei Moch/Teufel 2004), muss das Vakzin unbeschadet (d. h. nicht verändert) das proteolytische Milieu des Magens überstehen. Impfstoffe aus GVP sollen durch die Zellwände des Pflanzengewebes auf dem Weg in den Darm geschützt und dann sukzessive während des Abbauvorganges des Pflanzengewebes freigesetzt werden (Moch/Teufel 2004, S. 4).

### **Auslösung und Vermeidung oraler Toleranz**

Generell kann eine Zufuhr hoher Antigenmengen eine Nichtreaktion des Immunsystems auf bestimmte Antigene bewirken. Die orale Toleranz ist allerdings ein aktiver Prozess, der mit einer Immunaktivierung beginnt und in eine aktive Immununterdrückung oder ein allmähliches Nichtreagieren auf das Antigen bei herabgesetzter Immunlage mündet (Stanley 2002). Die Entwicklung von Toleranz wurde bei einer Reihe von Antigenen demonstriert (Ogra et al. 2001). Orale Toleranz kann durch mehrfache Gabe einer geringen Antigenosis oder durch eine einmalige Gabe einer hohen Antigenosis ausgelöst werden (Stanley 2002). Die Mechanismen, wie eine orale Toleranz ausgelöst und aufrechterhalten wird, sind nicht vollständig aufgeklärt. Bisher ist demnach auch nicht geklärt, wie die Gefahr einer möglichen Toleranz gegenüber dem Antigen bei oraler Gabe ausgeschlossen werden kann (Moch/Teufel 2004, S. 6).

### **Stand und offene Fragen der Forschung an oralen Impfstoffen: Fallbeispiele**

Moch und Teufel haben die Frage der Eignung von transgenen Pflanzen zur Produktion von oralen Vakzinen anhand zweier Fallbeispiele, Impfstoffen gegen Hepatitis B (Impfstoffkürzel: HBsAg) und gegen enterotoxisches *E. coli* (die Hauptursache für schwere Durchfallerkrankungen bei Kleinkindern in Entwicklungsländern und eine Ursache für den so genannten Reisedurchfall; Impfstoffkürzel: LT-B), detailliert und unter Auswertung der Primärliteratur untersucht und dargestellt. Die Produktion beider Impfstoffe in transgenen Pflanzen wird schon seit längerem verfolgt, und mit beiden wurden bereits klinische Prüfungen der Phase I durchgeführt, d. h. eine Verabreichung an einige wenige Probanden. Im Folgenden werden die Ergebnisse des Gutachtens von Moch und Teufel (2004) kompakt zusammengefasst.

#### *Schwankende Transgenexpression*

Neben Tabak als Modellpflanze wurden die Untersuchungen zur Produktion von HBsAg und LT-B durchgehend an Nahrungsmittelpflanzen durchgeführt, weil das Ziel war, transgenes Pflanzengewebe als essbaren Impfstoff herzustellen. In transgenen Kartoffeln wurden sowohl für HBsAg als auch für LT-B innerhalb einer Linie Schwankungen in der Transgenexpression etwa um den Faktor 10 beobachtet. Besonders groß fielen die Unterschiede

zwischen verschiedenen HBsAg-Linien aus, mit Schwankungen um einen Faktor von bis zu 5 000 (Richter et al. 2000). Bei transgenem LT-B-Mais stiegen die Schwankungsbreiten – von Faktor 7 in der ersten – auf Faktor 20 in den darauf folgenden Generationen an (Chikwamba et al. 2002a u. b; Moch/Teufel 2004, S. 25).

Eine Stabilisierung der Transgenexpression erscheint schwierig, da diese durch genetische und epigenetische Effekte beeinflusst wird. Besonders wichtig dürfte das sog. „Gene Silencing“, also das teilweise oder sukzessive Stilllegen eines Gens sein. Dieses tritt in ganz verschiedenen Variationen auf: Manchmal ist es nur auf eine Generation beschränkt, wird also nicht weitergegeben (manche Fälle des posttranskriptionellen „Silencings“), manchmal kann es im Lauf der Entwicklung der einzelnen Pflanze stärker werden, häufig aber wird es über Generationen beobachtet (Moch/Teufel 2004, S. 26) und macht dann die entsprechende transgene Linie unbrauchbar.

Umweltbedingungen üben einen starken Einfluss auf Pflanzen aus, so auch auf die Transgenexpression. Spezifische Untersuchungen an GVP zum Einfluss von Temperatur, Licht, Anbaubedingungen liegen vor (Brandle et al. 1995; Dorlhac de Borne et al. 1994; Dymock et al. 1991; Köhne et al. 1998; Neumann et al. 1997; Palauqui/Vaucheret 1995).

Es erscheint unwahrscheinlich, dass die bei den untersuchten Fallbeispielen HBsAg und LT-B bislang erreichten niedrigen Transgenkonzentrationen in „kerntransformierten“ Linien so weit erhöht werden können, dass eine Verwendung von unprozessiertem Pflanzenmaterial jemals in Frage kommen könnte. Höhere Konzentrationen könnten eventuell durch Plastidentransformation oder transiente Expression erzielt werden, wozu es aber bislang bei oralen Vakzinen generell nur wenige Versuchsansätze gibt. Diese zeigen dann deutlich höhere Werte (z. B. bis zu 4,1 Prozent TSP-Anteil der B-Untereinheit des Choleratoxins; Daniell et al. 2001a), gehen aber mit Wachstums-, Ertrags- und/oder Fruchtbarkeitsstörungen einher (Moch/Teufel 2004, S. 26 f.).

#### *Unzureichende Proteincharakterisierung*

Von der Speicherform in den Pflanzenzellen hängt ab, ob das Vakzin in aktiver Form vorliegt, wie stabil diese ist und in welchem Verhältnis aktive und inaktive Form auftreten. Die Fallbeispiele zeigen, dass die Stabilität der Vakzine im transgenen pflanzlichen Gewebe bisher nicht ausreichend erforscht wurde. Bei allen untersuchten Pflanzenarten blieb unklar, in welcher Form das Pflanzengewebe im Darm das Antigen entlässt.

Generell scheint HBsAg in transgenen Pflanzen in und an die Membran des sog. endoplasmatischen Retikulums (eine intrazelluläre Struktur) gebunden zu sein und nicht in Form immunogener Partikel vorzuliegen. Dennoch unterscheidet sich der Anteil aktiver HBsAg bei verschiedenen Pflanzenarten. Die subzelluläre Speicherung von LT-B in transgenen Kartoffeln wurde nicht untersucht. Möglicherweise lag es dort an Stärke assoziiert vor, wie

Chikwamba et al. (2003) dies für LT-B in Maiskörnern feststellen. In welchem Verhältnis das LT-B in den Stärkekörnern als Monomer oder als funktionelles Pentamer vorliegt, klärten die Autoren nicht auf. Die Proteincharakterisierung wurde in den Fallbeispielen meist mittels ELISA-Test durchgeführt. Dieses Testverfahren erfasst nur Ausschnitte der gesamten räumlichen Struktur eines Proteins (wenn auch immunologisch wichtige). Eine Ergänzung durch weitere Techniken zur Proteincharakterisierung würde mehr Informationen über das rekombinante Produkt liefern, zum Beispiel auch zur Glykosylierung, die allerdings sowohl bei HBsAg als auch bei LT-B wohl keine bedeutende Rolle spielt (Moch/Teufel 2004, S. 27).

#### *Unterschiedliche Ergebnisse zur Immunisierung*

Der unvollständige Kenntnisstand über die Antigenproduktion in GVP zeigt sich besonders deutlich an den Ergebnissen der Immunisierungsversuche. Sowohl bei LT-B als auch bei HBsAg erbrachten die Fütterungsversuche an Mäusen konträre Ergebnisse. Einige Forschergruppen beobachteten eine Antikörperbildung nach oraler Gabe entsprechender transgener Kartoffeln (Mason et al. 1998 bei LT-B; Kong et al. 2001 und Richter et al. 2000 bei HBsAg), in anderen Versuchen wurde eine Immunreaktion erst nach zusätzlicher (bzw. vorhergehender) Injektion des Antigens aus Hefe erreicht (LT-B: Lauterslager et al. 2001; HBsAg: Joung et al. 2004) (Moch/Teufel 2004, S. 28).

Antigene aus unterschiedlichen transgenen Pflanzenarten als essbare Impfstoffe lösen in Mäusen teilweise unterschiedliche Immunantworten aus. Einen Infektionsschutz gegen enterotoxisches *E. coli* konnten Mason et al. (1998) nach Fütterung mit transgenen LT-B produzierenden Kartoffelknollen nicht finden (genauso wenig wie mit Choleratoxin), Chikwamba et al. (2002a) nach Fütterung von transgenen LT-B produzierenden Maiskörnern jedoch sehr wohl.

Wirkungen auf die Immunogenität dürften auch andere Bestandteile der transgenen Pflanzen ausüben. Nur ansatzweise untersucht wurde bislang der Einfluss der Lagerdauer und Temperatur, z. B. auf transgene Maiskeimlinge (Lamphear et al. 2002; Moch/Teufel 2004, S. 28).

Erfolgreiche Immunantworten in Mäusen können auf keinen Fall auf eine mögliche Immunisierung in Menschen übertragen werden. Dies liegt nicht nur an den Unterschieden in der Dosis und im Impfschema, sondern auch an inhärenten Unterschieden des Immunsystems (Webster et al. 2003). In bisherigen Versuchen mit Testpersonen wurden durchgehend nur geringe Immunantworten gefunden, bei denen unklar blieb, ob sie vor Infektionen schützen würden. Die geringe Immunantwort mag auch daran liegen, dass keine Adjuvantien zugegeben wurden, weil bisher kein orales Adjuvans eine Zulassung besitzt (Petrovsky/Aguiar 2004). Adjuvans-Antigen-Gemische werden eigene toxikologische Untersuchungen und klinische Prüfungen erfordern (Moch/Teufel 2004, S. 28 f.)

#### 2.4.4 Gesamteinschätzung und Perspektiven

Einerseits könnte ein Fazit lauten: Im Prinzip ist die Produktion von oralen Vakzinen in transgenen Pflanzen möglich. Die Auswertung der beiden Fallbeispiele zur Produktion von HBsAg und LT-B zeigt jedoch deutlich, dass die Möglichkeit, Impfstoffe in Form von transgenem pflanzlichem Gewebe zu verabreichen, von zahlreichen Faktoren limitiert wird. Ein zentrales Problem ist die schwankende Expressionshöhe. Wenig bekannt ist darüber hinaus zum Verhältnis von aktiver und inaktiver Form der Vakzine bzw. zur Modifikationen der Vakzine in den Pflanzenzellen durch Enzyme oder sekundäre Pflanzeninhaltsstoffe (Moch/Teufel 2004, S. 25).

Es erscheint deshalb schwer vorstellbar, dass transgenes Pflanzengewebe – mit seiner Vielzahl an sekundären Inhaltsstoffen, das ein Antigen in schwankender Höhe produziert, versetzt mit einem Adjuvans – jemals pharmazeutische und/oder medizinische Standards erfüllt (Moch/Teufel 2004, S. 29 f.). Eine direkte Verwendung des Pflanzengewebes dürfte daher (zumindest in der Humanmedizin) unrealistisch sein.

Generell muss eine differenzierte Bewertung erfolgen, bei welchen Krankheiten eine Impfung über die orale Route überhaupt sinnvoll ist. Angesichts der prinzipiellen Schwierigkeiten der oralen Impfung scheint die Entscheidung über die wirksamste Impfstrategie zur mukosalen Immunisierung noch offen. Um eine mukosale Immunisierung auszulösen, besteht auch die Möglichkeit, die Antigene in Aerosolen auf Mund- und Atemwegsschleimhäute zu applizieren (Bellanti et al. 2001). Die nasale Impfung bewirkt einen Schutz der Nasenschleimhaut und der Lungen, aber auch entfernter Schleimhäute, und soll zudem auch eine systemische Antwort bewirken. Dies wird bei der oralen Impfung wohl nicht immer in gleichem Maße erreicht (Phalipon/Sansonetti 2000). Auch die Möglichkeit der rektalen und genitalen Impfung zur mukosalen Immunisierung wird erforscht (Moch/Teufel 2004, S. 25; Phalipon/Sansonetti 2000; Plotkin 2001).

Ein resümierender Blick auf die in vielen Publikationen postulierten potenziellen Vorteile bietet nicht viel Anlass zu einer spezifisch positiven Bewertung des gesamten Konzepts „orale Impfstoffe aus GVP“. Bei vielen Punkten ist die Datenlage sicherlich zu gering, um endgültig zu einer fundierten Einschätzung zu gelangen; bei anderen erscheint der mögliche Vorteil nicht spezifisch, weil er in Konkurrenzsystemen teilweise sogar besser realisiert werden kann; und bei einigen besonders zentralen erscheint das Szenario schlicht und ergreifend unrealistisch. Dass die Vision der „Impfbanane“ wohl in der lange Zeit propagierten Form nicht realisiert werden wird – diese Auffassung setzt sich langsam auch unter den Protagonisten dieses Forschungsfeldes durch (Sala et al. 2003; Streatfield/Howard 2003; Walmsley/Arntzen 2003; nach Hüsing 2004, S. 80).

Am ehesten vorstellbar erscheinen zwei Varianten: Zum einen ein Einsatz in der Tiermedizin – weil hier die Ansprüche an die Produktsicherheit nicht so hoch wie in der Humanmedizin sind und weil Tiere deutlich größere Mengen des transgenen Pflanzenmaterials verzehren könnten als Menschen. Wie bereits erwähnt (Kap. III.2.1.2), befinden sich drei Veterinärimpfstoffe in einem weiter fortgeschrittenen Stadium (Tab. 51 im Anhang). Zum anderen können transgene Pflanzen – wie für PMP allgemein – als mögliche Produktionsplattform für eine Antigengewinnung dienen, an die sich Aufreinigung, Standardisierung und Verwendung als parenteraler, möglicherweise aber auch als oraler oder nasaler Impfstoff anschließen kann.

#### 2.5 Ökonomische Perspektiven von PMP-GVP

Es ist bereits in den vorhergehenden Kapiteln deutlich geworden, dass übergreifende Aussagen zu allen „potenziellen“ PMP weder angemessen noch sinnvoll sind. Im Folgenden wird trotzdem versucht, in einer Art Zwischenbilanz aufzuzeigen, was zur potenziellen ökonomischen Vorteilhaftigkeit von PMP derzeit zusammengefasst werden kann. Dem Zwischenfazit vorangestellt wird eine kurze Beschreibung der Marktentwicklung bei Biopharmazeutika insgesamt.

##### 2.5.1 Wirtschaftliche Perspektiven von Biopharmazeutika allgemein

Das Marktvolumen für rekombinant hergestellte, therapeutische Proteine lag 2003 bei 32 Mrd. US-Dollar, für das Jahre 2010 werden (bei konservativer Schätzung) 53 Mrd. US-Dollar erwartet (Datamonitor 2004). Damit machen rekombinante therapeutische Proteine derzeit einen Anteil von etwa 7 Prozent am Arzneimittelweltmarkt aus, der sich im Jahr 2002 auf 466 Mrd. US-Dollar belief (VFA 2004). Angesichts der demographischen Entwicklung in den Industrieländern und verbesserter Gesundheitssysteme in den aufstrebenden Wirtschaftsmächten erscheint ein Wachstum auf etwa 600 Mrd. US-Dollar innerhalb der nächsten sechs bis sieben Jahre nicht unrealistisch (de Kathen/Pickardt 2004, S. 85, unter Verweis auf Mellmer 2005). Sieben der fünfzig umsatzstärksten Arzneimittel waren im Jahr 2003 Biopharmazeutika. Der Anteil wird sich noch erhöhen, da ein Viertel der gesamten pharmazeutischen Medikamentenpipeline bereits biotechnologischen Ursprungs ist (IMS 2004). Die wichtigsten Biopharmazeutika sind Erythropoetin (Marktvolumen in Europa 2004: ca. 1,4 Mrd. Euro), Interferone und Interleukine, Insulin, monoklonale Antikörper, Blutproteine und Gerinnungsfaktoren, Wachstumshormone und Impfstoffe (Tab. 32). Die Top-3-Firmen Amgen, Johnson & Johnson und Roche (inkl. Genentech) erreichten 2003 53 Prozent Marktanteil bei Biopharmazeutika, die Top 10 repräsentieren 84 Prozent (Hüsing 2004, S. 114).

Betrachtet man die Liste der zugelassenen rekombinanten Arzneimittel, so fallen drei Dinge auf (de Kathen/Pickardt 2004, S. 85):

1. Viele substituieren bereits bekannte Substanzen aus anderen Quellen (Hepatitis B, Insulin, Blutgerinnungsfaktoren etc.).
2. Einige basieren auf identischen Substanzen und unterscheiden sich „nur“ in Formulierung und Indikation (HbsAg, Insulin).
3. Wirklich „innovativ“ sind die auf Antikörpern basierenden Produkte (s. u.).

Zu beachten sind auch die Orphan Drugs. Allein bei der EMEA werden hier mehr als 70 weitere rekombinante Präparate aufgeführt, unter denen sich eine Reihe sehr komplexer Proteine und Antikörper befindet. Insgesamt sind damit zurzeit etwa 150 bis 200 rekombinante Arzneimittel auf dem Markt.

Führend bei der Entwicklung rekombinanter Arzneimittel sind umsatzstarke Firmen wie GlaxoSmithKline, Roche, Astra Zeneca, Merck, Wyeth, Eli Lilly und Boehringer-Ingelheim oder mittlerweile voll entwickelte Biopharmazeutikaunternehmen wie Amgen, Biogen, Genzyme, Genentech und Serono mit jeweils bis zu 20 rekombinanten Produkten in der Pipeline. Kleinere Firmen – Umsätze unter 200 Millionen Euro – wie Transgene, Micromet, CAT – führen in ihren Pipeline-listen auch Impfstoffe auf. Die meisten dieser Präparate sind in der vorklinischen Phase oder Phase I (de Kather/Pickardt 2004, S. 87).

### Therapeutische Antikörper

Der Weltmarkt für therapeutische Antikörper lag im Jahre 2002 bei 5,4 Mrd. US-Dollar und damit bei 17 Prozent des Weltmarktes für Biopharmazeutika. In den kommenden fünf Jahren wird dieser Anteil voraussichtlich auf etwa 32 Prozent ansteigen und sich der Weltmarkt für therapeutische Antikörper damit insgesamt etwa verdreifachen (Tab. 33) (Hüsing 2004, S. 116).

Zurzeit sind 17 therapeutische Antikörper von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für die klinische Anwendung zugelassen, 9 davon auch durch die EMEA für Europa. 13 dieser Antikörper wurden in den letzten sechs Jahren zugelassen (Reichert/Pavlou 2004). Es dominieren die Indikationen Krebs, Organabstoßung, Autoimmunerkrankungen und Infektionskrankheiten (Desgranges 2004). Zurzeit befinden sich weltweit etwa 130 monoklonale Antikörper in der klinischen Prüfung. Davon werden im Zeitraum von 2004 bis 2008 voraussichtlich 16 neue therapeutische Antikörper eine Marktzulassung erhalten, was einer Verdopplung der Zahl der zugelassenen therapeutischen Antikörper entspräche (Hüsing 2004, S. 116).

Potenzielle Vorteile pflanzlicher Produktionssysteme könnten hier in Zukunft besonders zum Tragen kommen, z. B. weil sie effizienter in der Herstellung sekretorischer IgA Antikörper als andere Systeme sind (Hüsing 2004, S. 124).

Tabelle 32

### Umsatzstärkste Biopharmazeutika 2003 (weltweiter Umsatz)

Markenname	Wirkstoff	Anwendungsgebiet	Pharma-Rang*	Vertreiber
Erypo/Procrit	α-Erythropoetin	Anämie	6	Johnson & Johnson
Epogen	α-Erythropoetin	Anämie	15	Amgen
Remicade	Infliximab (Antikörper gegen Interferon INF-alpha)	Morbus Crohn	24	J&J/Schering-Plough
Rituxan/MabThera	Rituximab (Antikörper gegen CD20-Oberflächenprotein von B-Zellen)	Non-Hodgkin-Lymphom	37	Biogen Idec, Genentech, Roche
Enbrel	Etanercept (Antikörper gegen Interferon INF-alpha)	rheumatoide Arthritis	39	Amgen, Wyeth
Neupogen	Filgrastim (Zytokin G-CSF)	verminderte Anzahl neutrophiler Granulozyten	46	Amgen, Roche
Aranesp	Darbepoetin alpha (Erythropoetin)	Anämie	48	Amgen

\* Rang des jeweiligen Biotechprodukts unter den Top-Pharma-Produkten insgesamt, 2003  
Quelle: Hüsing 2004, S. 115, nach IMS 2004

Tabelle 33

**Weltmarkt für therapeutische Antikörper**

	2002		2008–2010	
	Weltmarktvolumen Mrd. US-Dollar	Anteil (%)	Weltmarktvolumen Mrd. US-Dollar	Anteil (%)
Biopharmazeutika ges.	32	100	53	100
therapeutische Antikörper	5,4	17	16,7	32

Quelle: Hüsing 2004, S. 116, nach Datamonitor 2004 u. Reichert/Pavlou 2004

**Impfstoffe**

Der Weltmarkt für Impfstoffe wird für das Jahr 2002 auf knapp 8 Mrd. US-Dollar geschätzt (Williams 2003). Zwar bedeutet dies nur einen Anteil von etwa 2 Prozent am Weltarzneimittelmarkt von 466 Mrd. US-Dollar (VFA 2004), doch lagen die durchschnittlichen jährlichen Wachstumsraten für Impfstoffe von 1993 bis 2002 bei etwa 12 Prozent und damit doppelt so hoch wie die Zuwachsrate (von ca. 6 Prozent) des Arzneimittelgesamtmarktes. Für die kommenden Jahre wird von ähnlichen Wachstumsraten ausgegangen (Hüsing 2004, S. 117).

Über 90 Prozent des Weltimpfstoffmarktes wird von nur fünf Firmen abgedeckt. Keines dieser Unternehmen hat sich bislang in größerem Umfang auf dem Gebiet der Impfstoffproduktion in transgenen Pflanzen engagiert. Ursache für diese Zurückhaltung ist allem Anschein nach die Einschätzung, dass die Entwicklung von (oralen) Impfstoffen aus transgenen Pflanzen sowohl aus wissenschaftlicher (ausführlich hierzu: Kap. III.2.4) als auch regulatorischer Sicht eine signifikante Neuerung und Herausforderung darstellt (Vermij 2004) und deshalb von langwierigen und entsprechend teuren FuE-Prozessen bis zum Erreichen der Marktreife und Produktzulassung für die ersten derartigen Impfstoffe auszugehen ist (Hüsing 2004, S. 117 f.).

**(Projizierte) Entwicklung des Biopharmazeutika-marktes**

Extrapoliert man die weitere Entwicklung, i. e. 400 Biopharmazeutika in der Pipeline, Erfolgsquote 10 bis 20 Prozent, Zeit bis zur Zulassung vier bis fünf Jahre, so ist mit einer Zulassung von etwa zehn rekombinanten Arzneimitteln pro Jahr bis 2010 zu rechnen. Hood et al. (2002) rechnen allein mit fünf bis zehn Antikörperpräparaten pro Jahr. Gegenüber der bereits genannten „konservativen“ Prognose von 9 Prozent Anteil rekombinanter Proteine am Gesamtarzneimittelmarkt 2010 und einem resultierenden Umsatz von ca. 50 Mrd. US-Dollar (Datamonitor 2004) werden auch Projektionen einer Steigerung auf 20 bis 25 Prozent gesetzt, was Umsätze von 100 bis 125 Mrd. US-Dollar bedeuten würde (Arcand/Arnison 2004; de Kathen/Pickardt 2004, S. 88).

**2.5.2 Potenziale der PMP-Produktion in GVP**

Die Frage lautet also: Welche Rolle können in Zukunft GVP als PMP-Plattformen im viel versprechenden Biopharmazeutikamarkt spielen?

Wie in Kapitel III.2.1.2. gezeigt wurde, haben PMP derzeit noch fast keine Bedeutung, außer ganz wenigen Anwendungen als Orphan Drugs und einer Handvoll als Diagnose- und/oder Forschungsreagenzien. Hinzu kommen ein paar mehr in (meist frühen) Phasen der klinischen Prüfung. Die publizierten optimistischen Prognosen bzw. Stellungnahmen zum zukünftigen Potenzial von PMP stellen eine Reihe angenommener Vorzüge gegenüber anderen Produktionsplattformen heraus, die in Kapitel III.2.3 und III.2.4 ausführlicher diskutiert worden sind. Tabelle 34 fasst die entsprechenden Ergebnisse zusammen.

Die Gesamtbeurteilung lässt eine komparative Vorzüglichkeit von PMP kaum erkennen. Lediglich zwei Ausnahmen, d. h. zwei erkennbare spezifische „Stärken“, können angeführt werden:

- zum einen die vergleichsweise „schnelle“ Herstellung von kleinen Mengen für Testung und geringen Bedarf mit Hilfe der transienten Expression,
- zum anderen die Herstellung besonders großer Mengen einzelner Biopharmazeutika (in Dimensionen von mehreren Tonnen pro Jahr).

Für letzteres muss wiederum einerseits ein Bedarf vorhanden sein (oder entstehen), was wohl vor allem beim Einsatz monoklonaler Antikörper (in der Krebstherapie) der Fall sein könnte (Peterson/Arntzen 2004, nach Spök/Klade 2005, S. 65). Wilke und Katzek (2003) weisen des Weiteren auf die Produktion von humanem Serumalbumin und einigen Biogenerika hin. Voraussetzung für solch eine großmaßstäbliche Produktion wird die Etablierung eines sicheren, zugelassenen Freilandanbaus sein – eine komplexe und heikle Aufgabe, wie in den Kapiteln IV und V gezeigt wird. Und es wird entscheidend darauf ankommen, in welchem Umfang die Kostenträger der Gesundheitssysteme mehr Geld für die Verwendung der oft sehr teuren rekombinanten Arzneimittel zur Verfügung stellen werden.

Tabelle 34

**Resümierende Kommentierung postulierter Vorteile von PMP**

<b>angenommener Vorteil</b>	<b>Einschränkungen, Kommentare</b>
Abwesenheit von humanen Pathogenen, onkogener DNA und mikrobiellen Endotoxinen	pathogene Viren können unter Freilandbedingungen auch über Vogelexkremente, Tierkadaver oder organischen Dünger und Farmarbeiter eingebracht werden  Pflanzen können mit Pflanzenschutzmitteln oder Toxinen pflanzlicher Pathogene (v. a. Pilzgifte) kontaminiert sein  viele Pflanzen enthalten toxische Substanzen (sek. Inhaltsstoffe, Allergene)
„korrektere“ posttranslationale Modifikation humaner Proteine, v. a. bei der Glykosylierung	gilt nicht für einige pflanzliche Plattformen (Plastomtransformanten, Oleosinsystem)  Glykosylierungsmuster in Pflanzen ist auch deutlich verschieden von demjenigen menschlicher Glykoproteine  „korrektere“ Glykosylierung ist pharmakologisch gar nicht immer wünschenswert und z. B. kein Zulassungskriterium (sondern Wirksamkeit)  Glykosylierung ist nur eine unter mehreren (und oft noch viel weniger verstandenen) Modifikationen
„ideale“ Skalierbarkeit durch „beliebige“ Flächenausdehnung	beim „Upscaling“ vom Labor über Kulturräume und Gewächshäuser ins Freiland steigt der Ertrag nicht einfach linear  der Freilandanbau wird unter umfangreichen Sicherheitsauflagen erfolgen, die nicht für alle Flächengrößen gleich geeignet sein werden
geringere „Upstream“-Kosten durch den Freilandanbau	die Kosten für das Prozessmonitoring bei Anbau, Transport und Lagerung werden beträchtlich sein (und in Modellschätzungen kaum berücksichtigt), insbesondere bei nahrungsmittelliefernden Pflanzenarten
hohe Stabilität, einfacher Transport und geringe Lagerkosten des Ausgangsmaterials	kann zutreffen, wenn die PMP-Expression samenspezifisch erfolgt
geringe „Downstream“-Kosten, wenn PMP in nicht oder kaum prozessierten, essbaren Pflanzenteilen verabreicht werden	ist in der Humanmedizin äußerst unrealistisch, möglicherweise Bedeutung in der Tiermedizin (orale Impfstoffe)
schnelle Testung von PMP bzw. Produktion in kleinen Mengen	gilt für transiente, virale Expressionssysteme

Quelle: eigene Darstellung, ausgehend von de Kathen/Pickardt 2004, S. 102

Insgesamt dürften die zukünftigen Chancen der PMP-Produktion gar nicht so sehr durch die komparativen Vorteile der Technologie bestimmt werden, sondern viel stärker durch die Entwicklung des Biopharmazeutikagesamtmrktes (und die weitere Entwicklung der Konkurrenzsysteme). Je stärker dieser wächst, desto stärker wird die Suche nach Produktionsalternativen ausfallen, u. a. deshalb, weil dann Kapazitätsengpässe bei bioreaktorbasierten Plattformen mit großer Wahrscheinlichkeit ernsthaft spürbar werden. Dadurch werden sowohl transgene Pflanzen als auch transgene Tiere als „Nicht-Fermenteralternativen“ attraktiver werden. Allerdings ist

wohl nicht davon auszugehen, dass die Implementierung von PMP-Plattformen gegenüber der aufwendigen Neuerichtung von Bioreaktorproduktionsanlagen große zeitliche Vorteile bringt – allein die Etablierung sicherer Anbauverfahren dürfte ähnlich aufwendig und zeitraubend sein. Überhaupt wird ganz entscheidend sein, ob bzw. in welchem Umfang nahrungs- und futtermittelliefernde Pflanzenarten für die PMP-Produktion zugelassen werden, ob sie im Freilandanbau oder nur in Gewächshäusern o. ä. genutzt werden dürfen. Je nachdem würden Firmen, die andere Pflanzenarten bereits nutzen, einen deutlichen Wettbewerbsvorteil erlangen.

### 3. PMI – Plant Made Industrials

Die Nutzung von transgenen Pflanzen zur Produktion industriell nutzbarer Stoffe stellt das dritte große potenzielle Anwendungsfeld für nutzungsveränderte GVP dar. Der Begriff „Molecular Farming“ transportiert dabei sowohl die erhoffte Präzision der Bereitstellung passender industrieller Ausgangsstoffe als auch das Bild eines umfangreichen Anbaus entsprechender GVP. Das Gesamterscheinungsbild bei den PMI ist allerdings deutlich unschärfer und unkonkreter als bei den PMP, wie im Folgenden gezeigt wird. Dies ist insofern überraschend, als an entsprechenden GVP-Konzepten seit vielen Jahren intensiv gearbeitet wird und auch schon vor Jahren die ersten entsprechenden GVP zugelassen und kommerzialisiert worden sind.

Im Kapitel II.3.1 wurde bereits darauf hingewiesen, dass die PMI bei der Auswertung von Freisetzungsdatabanken (als Indikator für den Entwicklungsstand) besonders schlecht bzw. uneindeutig zu identifizieren sind, weil es zu einer großen Anwendungsüberschneidungen z. B. bei Ölen und Stärkederivaten mit dem Lebens- und Futtermittelbereich gibt, zum anderen weil die genaue Art der Veränderung und der zugehörige Zweck oft nicht aus den veröffentlichten Angaben hervorgeht. In einigen Fällen gibt es auch Überschneidungen mit der Nutzung multifunktionaler Proteine, z. B. von Enzymen, als PMP (Kap. III.2).

Die Datenbankauswertung von Pickardt und de Kathen (2004) wurde daher nicht noch weiter vertieft. Tabelle 35 gibt einen (im Mai 2005 aktualisierten) Überblick über

Tabelle 35

#### EU-Freisetzungen von PMI-GVP

Jahr	industrielle Fettsäuren/Öle	Stärke/Kohlenhydrate (ohne Kartoffel)	Stärken/Kohlenhydrate (Kartoffel)*	industrielle Enzyme	Holz- und Fasereigenschaften	neuartige Speicher-/Inhaltsstoffe
1992	1 (Raps, Laurat/ Stearat)		6			
1993			10			
1994	1 (Raps, Laurat/ Stearat)		5			
1995	5 (Raps, Laurat/ Stearat)		11		2 (Pappel)	
1996	7 (Raps, Erucasäure, Laurat/Stearat)	1 (Weizen)	20	2 ( $\alpha$ -Amylase in Kartoffel, Xylanase in Tabak)	2 (Pappel)	
1997	13 (Raps, Erucasäure, Laurat/Stearat)	1 (Weizen)	6		1 (Pappel)	
1998	1 (Raps, Laurat)		11			
1999		1 (Mais)	18	1 ( $\alpha$ -Amylase in Erbsen)	1 (Pappel)	
2000	1 (Raps, Laurat)	1 (Mais)	10			
2001			6			
2002			6			2 (Kartoffel, Spinnenseidenprotein)
2003	1 (Ölraps)		5		3 (Pappel)	1 (,,)
2004	2 (Ölraps)		16			
2005			5			1 (,,)

\* Feldversuche mit kohlenhydratmodifizierten Kartoffeln wurden in die Tabelle miteingeschlossen, da nicht entscheidbar war, inwieweit diese Versuche mit der Nutzung von Kartoffeln für industrielle Zwecke bzw. im Nahrungsmittelsektor in Zusammenhang stehen.

Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 40, nach Daten des JRC (<http://biotech.jrc.it/deliberate/gmo.asp> und <http://gmoinfo.jrc.it/>), ergänzt durch H. Klein im Mai 2005

die Freisetzen von PMI-GVP in der EU, Tabelle 36 listet die von der EU in den Forschungsrahmenprogrammen 3 bis 5 geförderten Projekte auf. Es wird deutlich, dass das Spektrum der angestrebten gentechnischen Veränderungen klassifiziert werden kann in:

- Modifikation des Fettsäurespektrums („Öl-Design“)
- Modifikation von Kohlenhydraten („Stärke-Design“)
- Produktion industrieller Enzyme

- Produktion von Biopolymeren („Biokunststoff“)
- Veränderung der Holz- und Fasereigenschaften von Bäumen
- Produktion spezieller Inhalts-/Speicherstoffe (z. B. Spinnenseidenprotein)

Die folgenden Kapitel III.3.1 bis III.3.6 widmen sich diesen Gruppen. Das abschließende Kapitel III.3.7 formuliert dann ein Fazit zu den derzeit absehbaren Perspektiven von PMI-Konzepten.

Tabelle 36

### Förderung von FuE-Projekten zu PMI-GVP durch die EU

Projekt-Code	Titel	Industriepartner
<i>Industrielle Nutzung</i>		
<b>3. Rahmenprogramm (1990–1994)</b>		
AIR3-CT94-2003	Sunflower Oil For Industrial Applications – SOFIA	Rustica
AIR2-CT93-1661	Structure, Function and Industrial Applications of Plant Laccases and Peroxidases	Novo Nordisk
<b>4. Rahmenprogramm (1994–1998)</b>		
FAIR-CT97-3972	Wood formation processes: the key to improvement of the raw material	Advanced Technol. Cambridge
FAIR-CT97-3628	Improving production and quality of essential oil from aromatic plants by genetic engineering	Greentech SA France
FAIR-CT97-3585	Transformation of chicory into a high value non-food crop	Florimond
FAIR-CT96-1780	PHAsTics: Sustainable Production in Biodegradable Polyesters in Starch-Storing Crop Plants	
FAIR-CT95-0568	Production of novel starch polymers in maize, wheat, barley and potato	Danisco
FAIR-CT95-0424	Tree Improvement Based on Lignin Engineering (TIMBER)	Zeneca
<b>5. Rahmenprogramm (1998–2002)</b>		
QLK3-CT-1999-00213	Controlling fatty acid breakdown in order to produce viable oilseeds with increased yields of novel oils	BASF
QLK5-CT-1999-01085	Modification of starch synthesis and yield in wheat endosperm	Biogemma
QLK5-CT-1999-01209	Engineering fibre and wood properties in poplar using innovative functional genomic approaches	T.I.L.L. Photonics
QLK5-CT-1999-01505	Hemp as Raw Material for Novel Industrial Applications	
QLK3-CT-2000-00349	Rational engineering of lipid primary pathways in flax to produce branched-chain fatty acids, unusual fatty acids with potent biolubricant properties	Biogemma
QLK5-CT-2000-00443	Enzyme discovery in hybrid aspen for fibre engineering	



noch Tabelle 36

Projekt-Code	Titel	Industriepartner
<i>Industrielle Nutzung und Verwendung als Nahrungsmittel</i>		
<b>3. Rahmenprogramm (1990–1994)</b>		
AIR2-CT94-0967	Manipulation of Lipid Metabolism Aimed at Production of Fatty Acids and Polyketides for Industrial Use and for Application in Functional Foods	Van der Have
<b>4. Rahmenprogramm (1994–1998)</b>		
FAIR-CT96-1896	Production of novel fructans through genetic engineering of crops and their applications	Advanta KWS
BIO4-CT97-2224	Remodelling pectin structure in plants	Novo Nordisk
<b>5. Rahmenprogramm (1998–2002)</b>		
QLK3-CT-1999-00089	Upgrading of sugar beet pectins by enzymatic modification and molecular farming	Unilever, Danisco
<i>Industrielle Nutzung und Verwendung als Futtermittel</i>		
<b>3. Rahmenprogramm (1990–1994)</b>		
AGRE-0021	Optimisation of Lignin in Crop and Industrial Plants Through Genetic Engineering	
<b>5. Rahmenprogramm (1998–2002)</b>		
QLK5-CT-2000-01493	Integrated control of polysaccharide and lignin biosynthesis to improve cellulose content, availability and fibre quality	Biogemma, Advanced Biotechnologies (Cambridge)

Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 52 f.

### 3.1 Modifikation des Fettsäurespektrums („Öl-Design“)

Öle und Fette bestehen aus einem Glycerinmolekül und drei daran gebundenen Fettsäuren (sog. Triglyceride), deren Eigenschaften den Charakter der Fette bzw. Öle bestimmen. Fettsäuren bestehen aus unterschiedlich langen Ketten von Kohlenstoffatomen (C), wobei man je nach Länge der Kette von kurzkettigen (bis 6 C-Atome), mittelkettigen (6–14 C-Atome) und langkettigen Fettsäuren (über 14 C-Atome) spricht. Sind sämtliche C-Atome jeweils nur durch eine Bindung (C–C) miteinander verknüpft, handelt es sich um eine gesättigte Fettsäure. Liegt mindestens eine Doppelbindung (C=C) vor, spricht man von ungesättigten Fettsäuren (Pickardt/de Kathen 2004, S. 72).

#### Beispiel: Mittelkettige Fettsäuren in Raps (Calgene/Monsanto)

Raps (*Brassica napus*) nimmt unter den Ölsaaten mit einer jährlichen Produktion von 36 Mio. t (2001/02) hinter

der Sojabohne (184 Mio. t) weltweit den zweiten Platz ein (Pickardt/de Kathen 2004, S. 71). Er wird in fünfzig Ländern der Erde kommerziell angebaut. Zu den Hauptanbauländern gehören China, Kanada, Indien, Deutschland, Frankreich, Australien und das Vereinigte Königreich (Klein 2005, S. 27).

Der Laurinraps (Laurical) der Firma Calgene (heute Monsanto) gehörte zu den ersten transgenen Pflanzen überhaupt, die in den USA zugelassen und für kommerzielle Zwecke angebaut wurden (Zulassung 1994; Tab. 1 in Kap. II.2). Aufgrund der gentechnischen Modifizierung (s. u.) bilden die Samen dieser Rapslinie die mittelkettige Fettsäure Laurinsäure. Für bestimmte Herstellungsverfahren und technische Anwendungen werden mittelkettige Fettsäuren benötigt, etwa bei der Herstellung von Detergentien für Haarwaschmittel und Seifen oder der Produktion von Schokolade. Hierfür werden bisher als Quelle Kokos- und Palmkernöl genutzt (Pickardt/de Kathen 2004, S. 72).

Da in den bekannten natürlichen Rapsvarianten das entsprechende Enzym (sog. Medium-Chain-Thioesterase)

fehlt, konnten durch herkömmliche Züchtung (inkl. Mutagenese) bislang keine Linien erzielt werden, die mittelkettige Fettsäuren produzieren. Erst durch die gentechnische Übertragung des Gens für eine Medium-Chain-Thioesterase (aus dem Lorbeerbaum) gelang dies, mit Ausbeuten von ca. 40 Prozent Laurinsäure im Fettsäureanteil. Nach Übertragung eines weiteren Gens, für eine Acyltransferase aus der Kokosnuss, ließ sich der Anteil auf bis zu 60 Prozent steigern (Pickardt/de Kathen 2004, S. 72 f.). Auf dem Markt war Laurical jedoch nicht konkurrenzfähig, ein Anbau findet praktisch nicht statt.

### Weitere Ansätze bei Raps

Neben Laurinsäure gibt es eine Reihe weiterer Fettsäuren, deren Anteil durch gentechnische Ansätze beim Raps erhöht werden sollen, u. a. Erucasäure (C22:1), Stearinsäure (C18:0) oder Myristinsäure (C14:0) (Peerenboom 1996). Andere Forschungsvorhaben (bei Raps und weiteren Ölpflanzen) zielen auf die Produktion von langkettigen Fettsäuren (C20–24; s. hierzu Kap. III.1.3.2, PUFA für den Lebensmittelbereich) sowie die Einführung funktioneller Gruppen (z. B. Hydroxy- oder Epoxy-Funktionen) für spezielle Anwendungen in der chemischen Industrie (Klein 2005, S. 29).

Der recht weit reichende Optimismus – als Folge mehrerer positiver Forschungsergebnisse in den 1990er Jahren – ist mittlerweile größerer Zurückhaltung gewichen. Zwar ist der Fettstoffwechsel in Pflanzen auf molekularer Ebene weitgehend erforscht, doch hat sich gezeigt, dass die gezielte Beeinflussung bzw. Steuerung durch gentechnische Eingriffe weitaus komplizierter ist als ursprünglich angenommen. Darüber hinaus haben die Erfahrungen insbesondere der (versuchten) Kommerzialisierung von Laurical gezeigt, dass der jeweilige Gehalt des gewünschten Öls bzw. der Fettsäure in der Regel auf ca. 80 Prozent gesteigert werden müsste, um mit diesen transgenen Linien eine wirklich konkurrenzfähige Produktion aufbauen zu können (Murphy 2002 u. 2003). Viele Zuchtziele, deren Realisierung vor wenigen Jahren noch optimistischer beurteilt worden waren, zählen deshalb inzwischen kaum noch zu den „zeitnahen“ Output-Traits (Pickardt/de Kathen 2004, S. 74).

### Andere Ölsaaten

Aufgrund intensiver Züchtungsanstrengungen liegen heute Sojabohnensorten mit sehr unterschiedlichem Fettsäuremuster vor, z. B. durch Mutagenese erzeugte Niedriglinolensäureformen, die allerdings ganz überwiegend für den Lebensmittelbereich entwickelt wurden (Klein 2005, S. 27). Dies gilt auch für die gentechnisch produzierte „High oleic acid“-Sojabohne der Firma DuPont, die seit 1998 in den USA und Kanada für den Verkehr zugelassen ist (Pickardt/de Kathen 2004, S. 13). Auch bei Sonnenblumen konzentrieren sich die bisherigen gentechnischen Entwicklungsansätze auf Modifikationen für Nahrungsmittelzwecke (Kap. III.1).

### 3.2 Modifikation von Kohlenhydraten („Stärke-Design“)

Stärke wird als nachwachsender Rohstoff für verschiedene Anwendungen in der Industrie, z. B. bei der Herstellung von Papierprodukten, Textilien, Kosmetika, Arzneimittel und Klebstoffen genutzt. Weltweit werden jährlich etwa 40 Mio. t Stärke produziert, davon 1,4 Mio. t in Deutschland. Ein Anteil von ungefähr 55 Prozent wird in der Nahrungsmittelindustrie verwendet, auf die Papier- und Pappeherstellung entfallen ca. 30 Prozent, und 15 Prozent nutzt die chemisch/technische Industrie. Gewonnen wird Stärke in Europa hauptsächlich (zu etwa 65 Prozent) aus Kartoffeln, in den USA aus Mais (Pickardt/de Kathen 2004, S. 74).

Der weltweite Stärkemarkt wird von der Maisstärke dominiert, die Variante „Waxymais“ (s. u.) stellt insgesamt den Hauptstärkelieferanten dar. Die Kartoffel hat zwar einen geringeren Stärkegehalt (18 Prozent) als Mais und auch Weizen (60–70 Prozent), jedoch ist der Gesamtertrag je ha Anbaufläche bei Kartoffeln deutlich höher als bei den beiden anderen Kulturarten (Tab. 37) (Klein 2005, S. 33 f.).

Stärke ist ein sog. Polymer, d. h. ein Makromolekül, das aus vielen, miteinander gleichartig verknüpften Untereinheiten besteht. Dabei handelt es sich um Glucose-(= Traubenzucker)einheiten (der entstehende Mehrfachzucker wird als Polysaccharid bezeichnet). Stärke tritt natürlicherweise nicht als homogene Substanz auf, sondern als Gemisch zweier Hauptvarianten:

- Amylose, bestehend aus langen, spiralförmigen Ketten von 500 bis 20 000 Glucosemolekülen mit nur wenigen Verzweigungen (etwa alle 1 000 Glucosemoleküle);
- Amylopektin, aus kürzeren Ketten von 20 bis 25 Glucoseeinheiten, aber mit zahlreichen Verzweigungen (etwa 1x pro 20 Glucosemoleküle).

Der jeweilige Anteil beider Formen variiert in Abhängigkeit von der Pflanzenart (Tab. 37). Die industrielle Nutzung der beiden Anteile ist sehr unterschiedlich: Aus Amylose lassen sich biologisch abbaubare Folien und Filme herstellen, Amylopektin eignet sich hingegen zur Produktion von Bindemitteln und wird vor allem in der Papierindustrie eingesetzt. Für die industrielle Nutzung müssen beide Komponenten unter hohem Verbrauch von Energie und Wasser voneinander getrennt werden (Pickardt/de Kathen 2004, S. 74).

#### Beispiel: Amylosefreie Kartoffel

Mit dem Ziel, das Auftrennungsverfahren umgehen zu können, wurde nach Genotypen gesucht, die ausschließlich – oder zumindest ganz überwiegend – eine der beiden Stärkeformen produzieren. Während man beim Mais kommerziell nutzbare Genotypen dieser Art fand, gelang dies bei Kartoffeln lediglich in experimentellen (monohaploiden) Zuchtlinien, die nur geringe Erträge liefern und für den kommerziellen Anbau ungeeignet sind. Mais und Kartoffelstärke unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht,

Tabelle 37

## Stärkepflanzen

Pflanzenart	Gesamtertrag (dt/ha)	Stärkegehalt (%)	Stärkeertrag (dt/ha)	Amylosegehalt (%)	Amyloseertrag (dt/ha)
Kartoffel	400	18	72	20	14
Mais*	70	70	49	85	42
Weizen	40	65	39	26	10
Gerste	55	60	33	45	15
Markerbse	35	30	10	70	7
Schalerbse	50	48	24	37	9

\* High-Amylose-Typ

Quelle: Friedt/Lühs 2001, nach Klein 2005, S. 34

etwa im Aufbau und in der Größe der Stärkekörner sowie bezüglich des Gehalts und der Zustandsform von Lipiden und Phosphor (Blennow et al. 2002). Diese in geringen Mengen vorhandenen Komponenten der Stärke beeinflussen die physikalisch-chemischen Eigenschaften wesentlich, so dass sich Kartoffelstärke nicht beliebig durch Maisstärke ersetzen lässt (und umgekehrt). Erst durch einen gentechnikbasierten Ansatz konnten vor einigen Jahren Kartoffeln mit einem hohen Anteil an Amylopektin erzeugt werden. Dies gelang durch die Verhinderung der Amylosesynthese, indem das „zuständige“ Enzym GBSS (granule bound starch synthase) „downreguliert“ wurde, d. h. seine Produktion unterdrückt wurde. Bei dem gewählten sog. Antisenseansatz wurde ein „spiegelbildliches“ Gen eingeführt, wodurch die Expression des natürlichen Gens blockiert werden konnte (Pickardt/de Kathen 2004, S. 75).

Für aus solchen transgenen Linien entwickelte amylosefreie Kartoffellinien stellte die damalige Firma Amylogene bereits 1997 einen Antrag auf Inverkehrbringen in Europa, der dann allerdings dem „De-facto-Zulassungsmoratorium“ (TAB 2000a) zum Opfer fiel. Amylogene wurde inzwischen von der BASF Plant Science GmbH übernommen (Pickardt/de Kathen 2004, S. 75). Trotz Beendigung des Moratoriums ist (mit Stand Juni 2005) eine Zulassung nach wie vor nicht erteilt worden. Das Genehmigungsverfahren für eine Sortenzulassung läuft seit 2004 weiter.

#### Weitere Stärkewandlungen bei Kartoffel und Mais

Die beschriebene Auftrennung der Stärke in Amylose und Amylopektin ist bei vielen Nutzungen nicht ausreichend – beide Unterfraktionen stellen noch keine Rohstoffe dar, die direkt in Verarbeitungs- und Produktionsprozesse eingebracht werden können. In diesen Fällen muss die Stärke zunächst durch z. T. aufwendige und umweltbelastende physikalisch-chemische Behandlungen modifiziert werden. Verändern lassen sich dadurch u. a. die Viskosi-

tät, das Quellverhalten in Wasser, das Verhalten beim Einfrieren und Auftauen, das Wasseraufnahmevermögen, die Temperaturstabilität oder die Adsorptionseigenschaften (Bayer AG 2002; Jobling 2004; Landschütze 2004) (Pickardt/de Kathen 2004, S. 76).

Seit Jahren konzentrieren sich Bemühungen konventioneller und gentechnikunterstützter Züchtung auf die Erzeugung von Linien mit für industrielle Prozesse optimierten Stärkeeigenschaften, v. a. bezüglich des Phosphorylierungsgrads und -musters des Amylopektins, der Größe der Stärkekörner oder der Glucosekettenlänge von Amylose und Amylopektin (Blennow et al. 2002; Davis et al. 2003) (Pickardt/de Kathen 2004, S. 76).

In einer Vielzahl von Projekten und Ansätzen wurde die Funktion einzelner Gene bzw. Enzyme der Stärkebiosynthese durch Downregulation oder Überexpression erforscht. Nachdem die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Typen genauer erfasst und der Syntheseweg und seine Regulation in Teilen ermittelt wurden, werden seit längerer Zeit Stärkeeigenschaften gezielt gentechnisch modifiziert. Zusammen mit Solavista, einem Joint Venture der Bayer CropScience mit Avebe (dem größten Stärkeproduzenten Europas, entwickelt z. B. die Bayer BioScience GmbH, Potsdam, industriell nutzbare Stärketypen. Für ein Produkt, dessen Eigenschaften und Funktion nicht näher beschrieben werden, soll dieser Prozess vor Ablauf dieses Jahrzehnts abgeschlossen sein (Pickardt/de Kathen 2004, S. 76 f.).

Auch beim Mais laufen vergleichbare Forschungs- und Züchtungsprogramme zur Stärkewandlung. In den USA gehören Freisetzungstransgener Maislinien mit dem Phänotyp „carbohydrate metabolism altered“ zu den Hauptaktivitäten. Zuchtziele beim Mais (Davis et al. 2003) sind die Erzeugung eines Amylopektin-Phosphorylierungsmusters wie bei Kartoffeln, um die Qualitätseigenschaften der Kartoffelstärke auch im Mais herstellen zu können, oder die Erhöhung des Gesamtstärkegehalts

für Anwendungen, bei denen ein besonders großer Stärkebedarf besteht, etwa bei der Herstellung von Bioethanol oder in Verfahren, in denen Stärke als Basis für fermentativ produzierte neuartige Biopolymere (z. B. die Polylactide NatureWorks® und Ingeo™, die im Maßstab von 140 000 t/a von NatureWorks LLC produziert werden; oder das biobasierte 1,3-Propandiol-Terephthalat Sorona®/ DuPont, dessen Kommerzialisierung für 2006 angekündigt ist) dienen soll. Details der gentechnisch modifizierten Eigenschaften sind über öffentlich zugängliche Informationen nicht zu ermitteln (Pickardt/de Kathen 2004, S. 77).

### 3.3 Enzyme

Enzyme sind Proteine, die (bio)chemische Reaktionen beschleunigen, die ansonsten unter den in lebenden Zellen herrschenden Bedingungen nicht oder nur sehr langsam ablaufen würden. Ihr Einsatz für industrielle Zwecke wird seit vielen Jahren mit Blick auf ökonomische und ökologische Potenziale diskutiert (TAB 1996). In jüngster Vergangenheit hat die Debatte über Enzymproduktion und -nutzung unter dem Begriff „Weiße Biotechnologie“ forschungspolitisch an Sichtbarkeit gewonnen (CDU/CSU-Fraktion 2005; FDP-Fraktion 2005; SPD-Fraktion/Fraktion Bündnis 90/DIE GRÜNEN 2004). In den meisten Stellungnahmen wird die (mittlerweile fast ausschließlich gentechnisch optimierte) Enzymproduktion beim Thema „Weiße Biotechnologie“ ausdrücklich auf die mikrobielle Herstellung in geschlossenen (Fermenter-) Systemen (Kap. III.2.2.) eingegrenzt. Schon aus diesem Grund wird der Gesamtthemenkomplex „Weiße Biotechnologie“ im vorliegenden Bericht auch nicht weitergehend behandelt.

Die Nutzung transgener Pflanzen für die Enzymproduktion erscheint allerdings aus mehreren Gründen durchaus naheliegend, zum einen, weil es erste Produkte gibt (wenn auch in sehr kleinen Mengen), zum anderen, weil hier die mögliche spezifischen Vorteile einer GVP-Produktion, wie sie bei den PMP diskutiert worden sind (Kap. III.2.3 u. III.2.5), eventuell besonders zum Tragen kommen könnten:

- die vergleichsweise „schnelle“ Herstellung von kleinen Mengen für Testung und geringen Bedarf mit Hilfe der transienten Expression sowie
- die Herstellung besonders großer Mengen für große Bedarfe.

Vergleichbar den Ökobilanzen zum Vergleich gentechnisch vs. „konventionell“ optimierter Enzymproduktion (diskutiert in Spök et al. 1998) läge es nahe, entsprechende Vergleichsbilanzen für mikrobielle und GVP-Produktion zu erstellen. Methodische Vorarbeiten hierfür wurden und werden geleistet (Renner/Klöpffer 2005), jedoch fehlen bislang die entsprechenden GVP. Die wenigen existierenden Beispiele wurden in Kapitel III.2.1.2 bei den PMP vorgestellt (Lactoferrin, Lysozym, Trypsin). Alle drei werden bislang entweder direkt aus menschlichem oder tierischem Gewebe oder aber mit aufwendigen und teuren tierischen Zellkulturen gewonnen, so dass

durch den hohen Preis die aus experimentellem Freisetzungsanbau gewonnen GVP-Produkte bereits konkurrenzfähig sind.

Offen ist hingegen, inwieweit es gelingt, auch in den auf kostengünstige Massenproduktion ausgerichteten Markt für industrielle Enzyme einzudringen. Ein erstes Produkt in größerer Menge könnte eine Laccase sein, welche die Firma ProdiGene in transgenem Mais produziert. Dieses Enzym aus Pilzen besitzt eine geringe Spezifität, d. h. es kann ein Vielzahl von chemischen Verbindungen abbauen, und wird daher vielseitig genutzt, u. a. zum Bleichen in der Zellstoff- und Papierherstellung, für die Bearbeitung von Jeansstoffen (stonewash), die Herstellung von Klebstoffen oder die Detoxifizierung von organischen Schadstoffen (z. B. Pentachlorophenol) in Böden und Gewässern, aber auch in der Lebensmittelindustrie für die Klärung von Säften (Leonowicz et al. 2001). Bislang werden Laccasen aus natürlichen Quellen wie dem Baumpilz *Trametes versicolor* (aus dem auch das in Mais übertragene Gen stammt) oder dem Champignon isoliert oder durch heterologe Expression in Hefen und Pilzen fermentativ hergestellt. Für entsprechende GVP wurden recht hohe Ausbeuten von 500 mg/kg Trockengewicht der Maissamen berichtet (Bailey et al. 2004; Hood et al. 2003). Die Kosten für die Laccaseproduktion in Mais wurden – allerdings bereits vor Jahren – von ProdiGene auf weniger als 1 US-Dollar/g geschätzt (ProdiGene 2000), was weniger als einem Zehntel der Kosten der mikrobielle Produktionssysteme entsprechen würde (– 10 US-Dollar/g). Gleichzeitig ging das Unternehmen von einem zukünftigen industriellen Bedarf für Laccase aus, der Anbauflächen dieser Maislinien zwischen 80 000 und 800 000 ha erfordert (Pickardt/de Kathen 2004, S. 90). Darüber hinaus entwickelt das Unternehmen auch eine Manganperoxidase, die ebenfalls in der Papier- und Zellstoffindustrie eingesetzt werden könnte (Hood 2004).

#### **α-Amylase produzierender Mais zur Ethanolherstellung**

Bei einem „systematisch“ anderen, aber möglicherweise bereits weiter fortgeschrittenen Beispiel für die Produktion eines Enzyms in GVP soll das Enzym nicht aus der Pflanze gewonnen und dann verwendet werden, sondern seine Funktion direkt in der Pflanze beim Aufschluss des Rohstoffes Stärke erfüllen.

Sowohl in Europa als auch den USA (McAloon et al. 2000) werden derzeit Verfahren zur Nutzung nachwachsender Rohstoffe für die Herstellung flüssiger Biokraftstoffe gefördert. In Europa sieht die Regelung vor, dass der Biokraftstoffanteil im Jahr 2005 2 Prozent und im Jahr 2010 mindestens 5,75 Prozent aller verkauften Kraftstoffe ausmacht. Zu den Verfahren zur Herstellung von Biokraftstoffen zählt die Produktion von Bioethanol aus stärkehaltigen und lignozellulosehaltigen Rohstoffen. Grundlage dieser Verfahren sind moderne Fermentationsverfahren zur Umwandlung von Stärke und Zellulose in vergärbare Zucker. Maissorten (nicht GVO) mit hohem Stärkegehalt (zwischen 69 bis 79 Prozent leicht extrahier-

bare Stärke) sind in den USA bereits auf dem Markt. Die Anbaufläche betrug dort 2003 etwa 60 000 ha<sup>21</sup>. Für die nächsten Jahre wird eine Steigerung erwartet, da die Zahl der ethanolproduzierenden Anlagen derzeit steigt und überdies die Zulassung für das Antiklopfmittel Methyltertiärbutylether (MTBE) in den USA ausläuft und durch Ethanol ersetzt werden soll (Pickardt/de Kathen 2004, S. 77).

Für die Stärkeumwandlung werden hauptsächlich Amylasen benötigt, welche die Stärke bis zur Glucose aufspalten, die anschließend von Hefen zu Ethanol vergoren wird. Bislang werden hierfür mikrobiell erzeugte Amylasen eingesetzt. Die Firma Syngenta verfolgt den Ansatz, die Amylase gentechnisch direkt in die Maissamen einzubringen. Nach Aussage der Firma ließen sich dadurch die Kosten für die Ethanolproduktion um 10 Prozent senken. Untersuchungen zur heterologen Expression von Amylasen in Pflanzen wurden bislang für Tabak, die verwandte Art *Nicotiana benthamiana*, Erbse und eine Wickenart (*Vicia narbonensis*) publiziert (Biesgen et al. 2002). Berichte über die Expression in Mais liegen bisher nicht vor. Welchen Amylasentyp Syngenta verwendet und welche Expressionshöhe bzw. Aktivität erreicht wird, ist unbekannt. In Freisetzung von Syngenta tritt der Phänotyp Amylaseexpression (oder ähnliche Beschreibungen) nicht auf, entsprechende Feldversuche könnten in den Gruppen mit nicht eindeutiger Zuordnung verborgen sein (Kap. II.3.1) (Pickardt/de Kathen 2004, S. 77 f.).

### 3.4 Produktion von „Biokunststoff“

Ein seit vielen Jahren verfolgter Ansatz ist die Produktion biologisch abbaubarer Polymere in Pflanzen („Biokunststoff“), die natürlicherweise nur von Bakterien gebildet werden können. Dabei dominieren Arbeiten zur Produktion von Polyhydroxyalkanoaten (PHA; synonym PHF = Polyhydroxyfettsäuren) und Polyaspartat (Klein 2005, S. 38).

#### PHA-(bzw. PHB-)Polymere

Polyhydroxyalkanoatpolymere (PHA) sind thermoplastische, wasserunlösliche Polyester, die von vielen Bakterienarten als Kohlenstoff- und Energiereserve gebildet werden, wenn Kohlenhydratquellen verfügbar sind, andere für das Wachstum essenzielle Substanzen wie Stickstoff oder Sauerstoff jedoch fehlen.

Seit Anfang der 1990er Jahre wird versucht, PHA-Polymere auch in Pflanzen zu produzieren (Poirier et al. 1992). Die Hoffnung bestand (und besteht), dass bei einer ausreichend hohen Akkumulation und mit effizienten Extraktionsverfahren ein pflanzliches Produktionssystem gegenüber dem bakteriellen Fermentationsprozess weit aus kostengünstiger sein würde und damit eine konkurrenzfähige, nachhaltigere Alternative zur erdölbasierten Kunststoffproduktion (von Polypropylen) bieten könnte. In dem üblichen Produktionsbakterium *Ralstonia eutropha* führt die PHB-Synthese über drei enzymatische

Schritte. Die Übertragung der drei entsprechenden Gene (phbA, phbB und phbC) in die mit dem Raps verwandte Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand) gelang 1993. Eine Forschergruppe der Firma Monsanto fand in den folgenden Jahren einen Weg, mit Hilfe eines weiteren bakteriellen Gens zusätzlich Propionsäure, und damit auch das hochwertigere Copolymer PHBV, in Pflanzen (Raps) produzieren zu können (Pickardt/de Kathen 2004, S. 79).

Die maximalen Erträge im Raps erreichten knapp 8 Prozent des Trockengewichts (Houmiel et al. 1999). Monsanto trennte sich 2001 von dem Projekt und verkaufte die entsprechenden Patentrechte an Metabolix, eine Firma, die sich seit ihrer Gründung 1992 auf die Isolierung und gentechnischen Modifizierung von Bakterienstämmen zur Herstellung unterschiedlicher PHA-Varianten für spezielle industrielle und medizinische Anwendungen konzentriert hatte. Mit der Einbeziehung der pflanzenbasierten PHA plant Metabolix den Einstieg in die Großproduktion von Biokunststoff für die Herstellung von Massenartikeln (Pickardt/de Kathen 2004, S. 80 f.). Metabolix favorisiert mittlerweile die Art *Panicum virgatum* (Switchgrass) als pflanzlicher PHA-Produzent. *Panicum virgatum* ist eine mehrjährige, in Nordamerika beheimatete und relativ anspruchslose Grasart, die auf landwirtschaftlich nicht nutzbaren Arealen gedeiht. Switchgrass konkurriert deshalb weder mit Kulturpflanzenarten um Flächen noch benötigt es so große Mengen an Dünger und Pflanzenschutzmittel wie Raps. Auch als Biomasseproduzent ist Switchgrass hocheffizient, in den USA wird es als eine der wichtigsten Arten für die Programme zur Nutzung erneuerbarer, CO<sub>2</sub>-neutraler Energieträger angesehen. Das U.S. Department of Energy unterstützt die Entwicklung einer Biogasanlage durch Metabolix, die im Endeffekt mit PHA-Switchgrass betrieben werden soll. Nach Auskunft des Metabolix-Forscher-teams können die durch die PHA-Synthese (angepeilt wird ein Gehalt von 5 bis 20 Prozent des Trockengewichts) verursachten Entwicklungsstörungen in Switchgrass vermieden werden, und mit der Doppelnutzung als PHA-Produzent und Bioenergiequelle soll das Konzept wirtschaftlich tragfähig sein (Pickardt/de Kathen 2004, S. 81).

Metabolix plant Freisetzungsversuche mit transgenen Switchgrasslinien erst in einigen Jahren. Nach Prognosen des U.S. Department of Energy könnte im Jahre 2020 die PHA-Produktion in Switchgrass etwa 1 Mio. t/Jahr erreicht haben und PHA-Switchgrass gleichzeitig ca. 30 Mrd. kWh/Jahr liefern. Wie die Ökobilanz dieses Konzepts letztendlich ausfällt, hängt in großem Maße von der Effizienz und Umweltverträglichkeit des PHA-Extraktionsprozesses ab, dessen Entwicklung gegenwärtig noch Inhalt der laufenden Forschungsarbeiten darstellt (Pickardt/de Kathen 2004, S. 81). Informationen zu möglichen Umweltwirkungen der PHA-Akkumulation in Switchgrass liegen nicht vor.

In Deutschland begannen Arbeiten zu PHA-Pflanzen Anfang der 1990er Jahre am Institut für Genbiologische Forschung (Freie Universität Berlin/Schering AG), ab 1994

<sup>21</sup> <http://web.aces.uiuc.edu/value/factsheets/corn/fact-highstarch-corn.html>

wurden sie am Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie in Golm/Potsdam fortgeführt (Voß et al. 2002, S. 104). Dieses war dann einer der Partner in einem von 1997 bis 2004 von der Fachagentur für nachwachsende Rohstoffe geförderten Projekt unter Leitung von Prof. C. Jung vom Lehrstuhl für Pflanzenzüchtung der Universität Kiel (Jung/Steinbüchel 2001). Weitere Partner waren das Botanische Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München, das Institut für Mikrobiologie der Universität Münster sowie die Firma Planta GmbH, Einbeck. Ziel des Projektes war es, züchterische Prototypen von Zuckerrübe und Raps (sowie möglicherweise Kartoffel; Voß et al. 2002, S. 102 ff.) zu erzeugen, mit PHF-Gehalten in der Trockenmasse von mindestens 15 Prozent und einem maximalen Ertragsrückgang von 20 Prozent (Klein 2005, S. 46, nach pers. Mitteilung C. Jung).

In der Modellpflanze *Arabidopsis* konnten zuvor noch nie erreichte PHB-Gehalte von 40 Prozent in der Sprosstrockenmasse erzielt werden, jedoch wiesen die Pflanzen bei diesen hohen Gehalten ein stark verzögertes Wachstum auf (Voß et al. 2002, S. 105). In den Wurzeln der Zuckerrübe hingegen konnten lediglich Gehalte von 3 Prozent erzielt werden (im Vergleich: Monsanto gelangte beim Raps auf Werte von knapp 8 Prozent; Houmiel et al. 1999). Die transgenen Pflanzen zeigten bei diesen niedrigen Werten normales Wuchsverhalten.

Insgesamt stellen transgene pflanzliche PHA-Produktionssysteme nach wie vor eher Modelle als konkrete Optionen dar (Pickardt/de Kathen 2004, S. 79 f.):

- Bei den PHA-produzierenden Pflanzen mit höheren Gehalten waren Wachstumsreduktion und morphologische Aberrationen sehr ausgeprägt (Bohmert et al. 2000 u. 2002; Lössl et al. 2003).
- Die verwendeten Gene verhalten sich in verschiedenen Pflanzenarten sehr unterschiedlich – während in *Arabidopsis thaliana* z. T. sehr hohe Akkumulationsraten erzielt wurden, bilden z. B. Kartoffeln und Tabak nach Übertragung der gleichen Genkonstrukte nur sehr geringe Mengen an PHA (Bohmert et al. 2002; John/Keller 1996; Nakashita et al. 1999). Die bislang erzielten Akkumulationsraten in Nutzpflanzen liegen noch deutlich unter der für eine kommerzielle Anwendung erforderlichen Grenze von ca. 15 Prozent des Trockengewichtes.
- Fundamentale Bedenken bestehen mit Blick auf die Energieeffizienz der PHA-Produktion. Nach Einschätzung einiger Wissenschaftler benötigt die Herstellung von PHA aus gentechnisch veränderten Pflanzen unter Berücksichtigung sämtlicher Schritte 300 Prozent mehr Energie als die Gewinnung einer entsprechenden Menge erdölbasiertes Polyethylen.

Trotzdem sieht wohl die BASF ein Chancenpotenzial in der pflanzlichen PHA-Produktion z. B. als biologisch abbaubares Verpackungsmaterial, das durch die letzte Novellierung der Verpackungsverordnung für die kommenden Jahre (bis Ende 2012) von der Rücknahmeverpflichtung durch das Duale System in Deutschland befreit

worden ist. Die damit einhergehende Subventionierung wird zwar den Preisnachteil nicht ganz ausgleichen können, es wird aber angenommen, dass z. B. der Lebensmittelhandel zumindest seine Ökoware in Zukunft mit Biokunststoffen verpacken wird (Anonym 2005). Bislang produziert BASF einen synthetischen, aber kompostierbaren Kunststoff (Ecoflex) in einer Menge von 8 000 t/Jahr. Den globalen Markt für biologisch abbaubares Plastik schätzt die Firma auf insgesamt ca. 40 000 t (Klein 2005, S. 51).

### Polyaspartat

Polyaspartat ist ein lösliches, nicht giftiges, biologisch abbaubares Polycarboxylat (Tabata et al. 2000), welches in einer Vielzahl von industriellen, landwirtschaftlichen und medizinischen Anwendungen Verwendung findet. Polyaspartat als solches ist im Naturreich unbekannt und wird daher ausschließlich chemisch synthetisiert. Man kann jedoch Bausteine (Homo- und Copolymere) des Polyaspartats aus dem natürlichen Speicherstoff Cyanophycin (Multi-L-Arginyl-Poly-L-Aspartinsäure) gewinnen, der in Cyanobakterien vorkommt (Allen 1988; Simon 1971 u. 1987) (Klein 2005, S. 52).

Das Gen für das Enzym, welches die Cyanophycinsynthese steuert, wurde aus dem Bakterium *Thermosynechococcus elongatus* gentechnisch in Tabak und in Kartoffel übertragen. Die entsprechenden transgenen Pflanzen produzierten bis zu 8 Prozent des gesamtlöslichen Proteins als Polymer mit cyanophycinähnlichen Eigenschaften, zeigten allerdings erhebliche Störungen in Entwicklung und Wachstum (Klein 2005, S. 52).

Eine Arbeitsgruppe um Prof. I. Broer an der Universität Rostock arbeitet an der Behebung dieses Problems in transgenen Kartoffeln (Neumann et al. 2005). Eine Lösung könnte in der Expression des Transgens in Chloroplasten und damit der Verlagerung der Cyanophycinsynthese in diese Zellorganellen liegen, wodurch die Stresssymptome anscheinend drastisch reduziert werden. Durch die parallele Expression von Genen, die für die Aminosäureproduktion zuständig sind, konnte eine weitere Steigerung der Cyanophycinproduktion bei nochmaliger Reduktion der Stresssymptome erreicht werden (Klein 2005, S. 54).

Ein mögliches Molecular Farming von Cyanophycin müsste mit der bakteriellen Fermenterproduktion durch (ebenfalls rekombinante) *E. coli* konkurrieren, bei der aktuell bis zu 24 Prozent Cyanophycin in der Trockenmasse erzielt werden können (Frey et al. 2002). Die o. g. Arbeitsgruppe schätzt die Chancen, mit transgenen Cyanophycinkartoffeln gegen die zwar kostenintensive, aber hocheffiziente bakterielle Produktion anzukommen, in einem singulären Ansatz als gering ein und propagiert daher (in Analogie zum Switchgrass-Beispiel) die Verfolgung einer Doppelnutzung: Die Kartoffeln könnten gleichzeitig als (Industrie-)Stärkelieferanten dienen (Klein 2005, S. 55). Insgesamt befindet sich das Projekt noch in einem recht frühen Entwicklungsstadium.

**3.5 Holz- und Fasereigenschaften von Bäumen**

Auch transgene Bäume werden im vorliegenden Bericht ausschließlich mit Blick auf eine Veränderung der Output-Traits behandelt. Hierbei steht im Mittelpunkt die Optimierung von Gehölzen zur Anpassung an die Verarbeitungsindustrie. Auf die gesamte Vielfalt gentechnischer Ansätze wird nicht eingegangen (vgl. Tab. 38). Es handelt sich darunter bei Obstbäumen zum Großteil um agronomische Eigenschaften wie bei einjährigen Kulturpflanzen, d. h. Herbizid- und Insektenresistenz, mit einem Schwerpunkt bei Pilz- und Virusresistenzen, weil diese Krankheitserreger im Obstbau eine besonders große Rolle spielen. Im Hinblick auf eine Risikominderung der unkontrollierten Ausbreitung konzentriert sich eine Reihe von Projekten auf eine Sterilitätsinduktion (Kap. IV.1.3).

Der Entwicklungsstand transgener Bäume ist noch nicht so weit fortgeschritten wie bei einjährigen Kulturpflanzen.

zen. Von den ca. 10 000 Freisetzungen in den USA bislang betrafen etwa 300 transgene Bäume, in der EU waren es bislang ca. 50 von knapp 2 000 (Robischon 2005). Zugelassen ist in der EU noch kein Baum (bzw. keine mehrjährige Pflanze überhaupt), in den USA lediglich eine transgene, virusresistente Papayapflanze (Robischon 2004a).

Unter den Freisetzungen dominieren in der EU und besonders stark in den USA die Forstbäume (Tab. 39): Mit acht Versuchen zur Ligninveränderung ist dies in der EU das meistuntersuchte Merkmal, in den USA liegt die Veränderung der Holzqualität mit 27 Freisetzungen im „Mittelfeld“ (Robischon 2005).

Unter den forstlich genutzten Baumarten dominiert in der EU die besonders schnell wachsende Pappel (mit 18 Freisetzungen; Birke und Eukalyptus je vier, Fichte und Kiefer je zwei), die plantagenartig für die Papiergewinnung angebaut wird, allerdings kaum in Europa, sondern v. a.

Tabelle 38

**Ansätze gentechnischer Veränderung bei Obst- und Forstbäumen**

Obstbäume	Forstbäume
Virusresistenz	Krankheitsresistenzen
Pilzresistenz	Insektenresistenz
Bakterienresistenzen	Kälteresistenz
Insektenresistenzen	Toleranz gegen Salinität und Trockenheit
Kälteresistenz	Verbesserung der Wurzeleigenschaften
Herbizidresistenzen	Rekultivierung von Böden
Toleranz gegen Salinität und Trockenheit	Phytosanierung
Veränderung von Eigenschaften der Früchte (Geschmacks, Haltbarkeit)	verändertes Blühverhalten, Sterilität
Veränderung der Wuchsform	Verkürzung der Juvenilphase
Verkürzung der Juvenilphase	veränderte Holzqualität (Ligningehalt, Zellulosefasern, Resistenz gegen Verrotten)

Quelle: Robischon 2004a

Tabelle 39

**Freisetzung transgener Bäume in der EU und den USA (1989 bis 2005)**

	gesamt	davon Forstbäume	davon Ligninveränderung
EU	51	30	8
USA	306	212	27

Quelle: Robischon 2005, nach Daten von APHIS (<http://www.aphis.usda.gov>) und JRC (<http://biotech.jrc.it/deliberate/gmo.asp> und <http://gmo-info.jrc.it/>)

in den USA und China (in der EU gibt es größere Papierholzplantagen lediglich mit Eukalyptus in Spanien und Portugal) (Robischon 2005). Auch für Zwecke der Bodensanierung, insbesondere möglicherweise der Schwermetallentgiftung, werden gentechnisch veränderte Pappeln entwickelt. Wegen der Nähe zu risikorelevanten Aspekten werden diese Ansätze der sog. Phytosanierung (bzw. Phytoremediation) in Kap. IV.1.3 im Zusammenhang der Diskussion möglicher ökologischer Risiken dargestellt.

Auch die Auswertung der EU-Projekte (vgl. Kap. II.3.3) hat gezeigt, dass die Optimierung von Gehölzen zur Anpassung an die Verarbeitungsindustrie mit sechs Projekten (zumindest innerhalb der PMI, zu denen man sie zuordnen kann) in den Rahmenprogrammen 3 bis 5 (von 1990 bis 2002) durchaus eine prominente Rolle gespielt hat (Tab. 40). Zum 6. RP konnte kein Hinweis auf ein laufendes Projekt mit transgenen Bäumen gefunden werden.

#### Molekularbiologische Ansätze der Ligninveränderung

1998 wurden weltweit 160 Mio. t Zellstoff produziert, nach Schätzungen steigt die jährliche Produktion in den nächsten 50 Jahren auf 240 Mio. t (Brown 2000, nach Huntley et al. 2003). Sowohl die Befriedigung dieses wachsenden Bedarfs als auch eine Reduktion der starken Umweltbelastungen, die von der Papierproduktion und -verarbeitung ausgehen, stellen starke ökonomische und ökologische Motive für eine Optimierung der Papiergewinnung aus den verwendeten Gehölzen dar (Pickardt/de Kathen 2004, S. 81).

Holz besteht aus Zellulose (einem aus Glucose bestehendes Polysaccharid), einer flexiblen, aus Fibrillen bestehenden Gerüstsubstanz, Hemizellulose (heterogene Polysaccharide), einer Matrix, in die die Zellulosefibrillen eingebettet sind, und Lignin (ein Phenolpolymer), das dem Holz Festigkeit verleiht. Das Verhältnis der drei Komponenten beträgt ungefähr 2:1:1 (Pickardt/de Kathen 2004, S. 81 f.).

Für die Papierherstellung bzw. Zellstoffproduktion muss das Lignin entfernt werden. Dies geschieht mittels sehr teurer, umweltbelastender chemischer Verfahren und unter hohem Energieverbrauch (Holzaufschlussverfahren). Verbleibende Ligninreste müssen im anschließenden Bleichungsprozess entfärbt werden, um weißes Papier zu erhalten. Seit Anfang der 1990er Jahre wird intensiv an Strategien geforscht, die Lignine bezüglich Gehalt und Zusammensetzung in Bäumen mit Hilfe gentechnischer Methoden so zu verändern, dass sie leichter aus dem Holz herausgelöst werden können (Baucher et al. 2003). In den meisten Fällen wurden Pappeln als Untersuchungsobjekt herangezogen, weil diese schnell wachsende Baumart in der Papierherstellung eine wichtige Rolle spielt und weil sie relativ leicht gentechnisch modifiziert werden kann. Außerdem wurden Kiefern, Eukalyptus und Amberbaum (*Liquidambar styraciflua*) bearbeitet (Pickardt/de Kathen 2004, S. 82).

Je nach Art der Modifizierung der Biosyntheseschritte ließen sich bislang folgende Effekte erzielen (Pickardt/de Kathen 2004, S. 82 f.):

Tabelle 40

#### EU-Projekte zur industriellen Optimierung von Gehölzen

Projektnummer	Titel	Industriepartner
<b>3. Rahmenprogramm (1990–1994)</b>		
AGRE-0021	Optimisation of lignin in crop and industrial plants through genetic engineering	
<b>4. Rahmenprogramm (1994–1998)</b>		
FAIR-CT97-3972	Wood formation processes: the key to improvement of the raw material	Advanced Technol. Cambridge
FAIR-CT95-0424	Tree Improvement Based on Lignin Engineering (TIMBER)	Zeneca
<b>5. Rahmenprogramm (1998–2002)</b>		
QLK5-CT-1999-01209	Engineering fibre and wood properties in poplar using innovative functional genomic approaches	T.I.L.L. Photonics
QLK5-CT-2000-00443	Enzyme discovery in hybrid aspen for fibre engineering	
QLK5-CT-2000-01493	Integrated control of polysaccharide and lignin biosynthesis to improve cellulose content, availability and fibre quality	Biogemma, Advanced Biotechnologies (Cambridge)

Quelle: Pickardt/de Kathen 2004, S. 52 f.



1. Verringerung des Gesamtligningehalts um ca. 45 Prozent, bei gleichzeitiger Erhöhung des Zellulosegehalts um 14 Prozent – das Verhältnis Lignin:Zellulose sinkt hierdurch von 1:2 im Wildtyp auf 1:4 in den transgenen Linien. Das Verhältnis der einzelnen Ligninkomponenten (Sinapyl- und Coniferyleinheiten) zueinander bleibt dabei unverändert (Hu et al. 1999).
2. Erhöhung des Verhältnisses von Sinapyl- zu Coniferyleinheiten im Lignin von ca. 2 auf etwa 6 durch Überexpression der Coniferaldehyd-5-Hydroxylase unter Kontrolle der regulatorischen Sequenz (Promotor) des Cumarinsäure-CoA-Ligasegens (4CL). Der Gesamtligningehalt ändert sich dabei nicht.
3. Addition beider Effekte – als Resultat verringert sich der Gesamtligningehalt um 52 Prozent, der Zelluloseanteil ist um 30 Prozent erhöht, und das Verhältnis von Sinapyl- zu Coniferyleinheiten steigt um 64 Prozent (Li et al. 2003).
4. Das Verhältnis von Sinapyl- zu Coniferyleinheiten lässt sich auf Werte von bis zu 14 steigern, wenn das Coniferaldehyd-5-Hydroxylase-Gen durch die regulatorische Sequenz (Promotor) des Zimtsäure-Hydroxylase-Gens (C4H) gesteuert wird. Bei Übertragung solcher Genkonstrukte treten keine Veränderungen des Phänotyps auf. Das Holz dieser Linien besitzt jedoch eine deutlich höhere Aufschlusseffizienz als normales Pappelholz (Huntley et al. 2003).

Hierbei handelt es sich jedoch noch um Ergebnisse aus frühen Forschungsstadien, eine produktnahe Entwicklung ist bislang nicht bekannt.

### Industrielles Engagement

Das industrielle Interesse an einer gentechnischen Optimierung von Forstbäumen ist in den USA um ein Vielfaches größer als in der EU. So wurden von den 200 Freisetzungen in den USA etwa 160 durch Firmen beantragt, davon wiederum allein 110 durch Arborgen (Robischon 2005), einem Joint Venture aus verschiedenen Firmen, die zu den weltweit größten Vertretern der papier- und holzverarbeitenden Industrie zählen (Pickardt/de Kathen 2004, S. 84).

In der EU hingegen wurden lediglich fünf der insgesamt 30 Freisetzungen von Forstbäumen durch Firmen beantragt, und diese in den Jahren 1993 bis 1997 (Robischon 2005). Die einzige Firma mit zwei Anträgen, Shell Forestry, gibt es nicht mehr. Seit 1998 ist also in der EU kein besonderes Firmeninteresse mehr erkennbar bzw. dieses äußert sich nur noch in einer Beteiligung an den von der EU geförderten Verbundprojekten (Tab. 40).

Bei den Ansätzen zu Ligninveränderung ist auffällig, dass das Engagement in den USA eher spät einsetzt (ab 1998), aber in den vergangenen drei Jahren besonders stark geworden ist (Robischon 2005). In der EU hingegen verteilen sich die acht Anträge auf die Jahre 1995 bis 2003 (Tab. 35 zu Beginn von Kap. III.3), allerdings ist hier immer zu berücksichtigen, dass es sich um Anträge für meh-

rere Jahre handeln kann und gerade bei den mehrjährigen Gehölzen auch meistens handelt.

Dieser insgesamt deutliche Unterschied des industriellen Interesses an der Entwicklung transgener Bäume liegt wohl zum größten Teil daran, dass in der EU die Forstindustrie nicht in dem Maß entwickelt ist wie in den USA, lediglich in Skandinavien gibt es vergleichbar große Firmen.<sup>22</sup> Darüber hinaus liegt es nahe, dass eine Kommerzialisierung transgener Bäume in Europa auf absehbare Zeit als wenig chancenreich eingeschätzt wird, weil aufgrund der besonderen risikorelevanten Eigenschaften (Langlebigkeit, hohes Verbreitungspotenzial) ein Zulassung unter dem geltenden EU-Recht prinzipiell schwer vorstellbar erscheint (hierzu Kap. IV.1.3 u. IV.3). Allerdings stößt die potenzielle Nutzung gentechnisch veränderter Forstbäume auch in den USA auf starken Widerstand (Pickardt/de Kathen 2004, S. 84).

### 3.6 Weitere neuartige Inhalts-/Speicherstoffe

Hierzu konnten im Rahmen des TAB-Projektes nur wenige und eher „unscharfe“ Hinweise auf potenziell relevante Entwicklungen eruiert werden.

Ein großes Potenzial sieht anscheinend die Bayer AG in einer GVP-basierten Produktion langkettiger Alkane (C25–C30), die natürlicherweise nicht in Kulturpflanzen vorkommen, sondern entweder aufwendig chemisch-synthetisch aus Erdölfractionen gewonnen werden oder aber bislang gar nicht verfügbar sind (Klein 2005, S. 71). Details hierzu sind nicht zugänglich.

Ein zweites, allerdings seit Jahren bekanntes Beispiel sind Ansätze zur Produktion von Spinnfaserprotein (sog. Spinnenseide) in Pflanzen. Dieses wurde bislang durch die kanadische Firma Nexia transgen in Ziegenmilch produziert und soll unter dem Namen „Biosteel“ u. a. als Medizinprodukt (z. B. für Wundbehandlungen) vertrieben werden. An der Produktion in Tabak und Kartoffel forscht seit vielen Jahren das Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung (IPK) in Gatersleben, das seit 2001 eine Kooperation mit Nexia betreibt (<http://www.ipk-gatersleben.de/de/06/03/2001/ipkd200108.htm>) und auch Freisetzungsversuche mit Kartoffeln durchführt (s. o., Tab. 35). Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Th. Scheibel an der TU München weisen daraufhin, dass auch hier möglicherweise ein bakterielles Produktionssystem eine besonders effiziente Konkurrenz für Tier und Pflanze darstellen wird (Berliner Zeitung 2005; [http://www.tu-muenchen.de/infocenter/presse/tum\\_mit/tum5\\_2004/Seite33.pdf](http://www.tu-muenchen.de/infocenter/presse/tum_mit/tum5_2004/Seite33.pdf)).

Darüber hinaus wird an der molekulargenetischen Optimierung der Latexsynthese im Gummibaum (*Hevea brasiliensis*) gearbeitet sowie an der Erschließung von Guayule (*Parthenium argentatum*) als alternative latexliefernde Pflanze (Mooibroek/Cornish 2000), für die in den

<sup>22</sup> Auch aus China (Ewald/Han 2000) sind umfangreiche Freisetzungen berichtet worden (Robischon 2005).

USA bereits ein kleinerer Freisetzungsvorschlag beantragt wurde.

Des Weiteren wurden GVP hergestellt, die bioelastische Polymere auf Proteinbasis synthetisieren. Diese Polymere sind prinzipiell für Anwendungen in der Zellkultur und Biomedizin, aber auch für Transducer, Superadsorber oder bioabbaubare Kunststoffe geeignet. Zurzeit werden sie in GVP jedoch in noch zu kleinen Mengen gebildet, um kommerziell von Interesse zu sein (Guda et al. 2000; Moire et al. 2003; Scheller/Conrad 2005).

### 3.7 Perspektiven von PMI-Konzepten

Der Versuch eines Zwischenfazit zum ökonomischen Potenzial gestaltet sich bei den PMI noch schwieriger als bei den PMP (Kap. III.2.5). Dies liegt zum Großteil an der Heterogenität der potenziellen Anwendungsfelder, in denen jeweils die konkurrierenden Produktionsalternativen betrachtet werden müssten. Die Schwierigkeiten liegen aber auch in dem Mangel an belastbaren Informationen über konkrete Produktentwicklungen, der allein angesichts der Vielzahl an EU-Förderprojekten (Tab. 36 am Beginn von Kap. III.3) insgesamt doch überrascht.

Die Gründe hierfür sind je nach Entwicklungsziel und Pflanzenart fallspezifisch unterschiedlich, die vorgestellten Beispiele geben jedoch Hinweise auf mögliche allgemeinere Einschätzungen:

- In einigen Fällen sind die Erwartungen vor allem bezüglich erreichbarer Produktausbeuten auch nach vielen Jahren der Entwicklung nicht erfüllt worden. Im Zuge der Inhaltsstoffmaximierung traten (bzw. treten) anscheinend doch in vielen Fällen Wachstumsstörungen und andere unerwünschte Nebeneffekte auf, die dann auch zu einer Ertragsdepression führen. Dies macht nicht das Konzept als solches (ökonomisch) unbrauchbar, beeinflusst aber das Spektrum an Stoffen, die wirtschaftlich konkurrenzfähig gegenüber den konventionellen bzw. alternativen Quellen produziert werden können.
- In einigen Fällen gelang der Übergang von den viel versprechenden Modellpflanzen auf konkreter nutzbare nicht wie erhofft, weil die Gene dort nicht entsprechend „funktionierten“.
- Bei anderen Produkten entwickelten sich die alternativen Produktionssysteme (zellbasierte Systeme, transgene Tiere) schneller bzw. effizienter.

Dies alles sind grundsätzlich übliche Vorgänge bei der Entwicklung von innovativen Produkten. Dennoch bleibt der Eindruck des geringen Fortschreitens, für das neben diesen eher einzelansatzbezogenen Ursachen wahrscheinlich kontextbezogene Gründe hinzukommen, v. a. eine mangelnde Kompatibilität mit dem regulativen Umfeld (das sich in den vergangenen zehn Jahren noch einmal stark entwickelt hat), aber auch – zumindest in einigen Fällen – eine zu technologie- und zu wenig problem- bzw. nachfrageorientierte Sichtweise. Diese beiden Aspekte werden ausführlich in den Kapiteln V und VI behandelt.

Als Zwischenfazit zu den derzeit absehbaren ökonomischen Chancen von PMI-Konzepten kann – unter ausdrücklicher Betonung der vielen Unwägbarkeiten – zusammengefasst werden:

- Ein zentraler Parameter für die Abschätzung möglicher ökonomischer Vorteilhaftigkeit sind die Konkurrenzprodukte bzw. -produktionsweisen. Wie bei den PMP kann dies eine bereits etablierte oder vergleichsweise fortgeschrittene mikrobielle Fermenterproduktion sein (z. B. industrielle Enzyme, „Biokunststoff“, Spinnenseidenproteine), oder – wie in einigen Fällen des „Öl-Designs“ und Teilen der Stärkemodifikation – es existieren „konventionelle“ Quellen, meist andere Kulturpflanzen an anderen Standorten. Bei den Biokunststoffen kommt dazu noch die gemeinsame Konkurrenz der fossilen Produkte.
- Die Preise all dieser Konkurrenzprodukte sind selbst keine festen Größen, sondern vielfältigen Einflüssen unterworfen, vom Ölpreis über die jeweiligen technologischen Fortschritte bis zu den politischen Rahmenbedingungen, v. a. Förderprogramme und -praktiken in Abhängigkeit von agrar- oder umweltpolitischen Zielsetzungen (hier spielen dann auch ökologische Aspekte eine wichtige Rolle). In einem frühen Entwicklungsstadium einer „PMI-Pflanze“ ist es daher völlig ausgeschlossen, die spätere Konkurrenzfähigkeit vorherzusehen. Die meisten PMI-GVP befinden sich aber genau in solch frühen Entwicklungsstadien.
- Das Beispiel der PHA-Entwicklung in den USA zeigt zweierlei: einerseits den Ausstieg aus einer langjährigen Entwicklung wegen zu geringer Fortschritte und daher anhaltender Zweifel am möglichen Erfolg der gewählten Strategie (PHA aus Raps); und andererseits das Wiederaufgreifen des Konzepts durch völlige Neuausrichtung und Strategieverweiterung zu einer Doppelnutzung (PHA plus Biomasse) in einer anderen Pflanzenart (Switchgrass). Diese weist zusätzlich Vorteile auf, weil sie zum einen nicht als Lebens- oder Futtermittelpflanze genutzt wird (also das „Kontaminationsproblem“ entfällt) und zum anderen auch auf landwirtschaftlich nicht nutzbaren Arealen gedeiht und damit keine Flächenkonkurrenz provoziert – allerdings entsteht hier ein neuer, ökologisch ganz wichtiger Problembereich der zusätzlichen Beanspruchung vorher anderweitig oder ungenutzter Flächen. Die Zweitnutzung ist in diesem Fall besonders anschlussfähig an energiepolitische Zielsetzungen.
- Konzepte der Doppelnutzung könnten von grundsätzlicherer Bedeutung für die mögliche Nutzung von PMI-Pflanzen sein: Zumindest im „Niedrigpreis“-Bereich von „Bulk“-Produkten lassen die meist niedrigen Erträge der GVP eine Einzelnutzung wohl kaum zu (Neumann et al. 2005). Für die Optionen einer Doppelnutzung ist es dann entscheidend, ob das Zweitprodukt auch „industriell“ (wie möglicherweise Stärke) oder aber als Futtermittel verwendet werden soll – im zweiten Fall benötigt es nämlich eine Zulassung nach VO 1829/2003. Hierfür wiederum müsste die gesundheitliche Unbedenklichkeit (der Gesamtpflanze) un-

umstritten nachgewiesen sein – aller Voraussicht nach kein leichtes Unterfangen bei GVP, die in relevantem Umfang Stoffe produzieren, die nicht in bekannten Lebensmitteln vorkommen. Deutlich näher liegend ist dies bei den GVP, deren Öl- oder Stärkezusammensetzung lediglich für die industrielle Nutzung optimiert wird, aber keine zusätzlichen, neuartigen Verbindungen aufweist (vgl. hierzu Kap. IV u. V).

- Für eine „Einzelnutzung“ müssen folglich die zu gewinnenden Produkte „höherpreisig“ sein, ohne dass hierfür sinnvollerweise eine Zahl genannt werden kann (diese wäre abhängig von den Up- und Downstream-Kosten sowie den Konkurrenzprodukten). Das bekannteste und konkreteste Beispiel ist seit Jahren die Spinnenseide; über die aus Industriesicht viel versprechenden langkettigen Alkane liegen praktisch keine Informationen vor. Solche Produkte werden definitionsgemäß nicht in großen Mengen benötigt, die entsprechenden GVP würden daher keine großen Flächen beanspruchen. Die möglichen Sicherheitsmaßnahmen werden starken Einfluss auf die mögliche Wirtschaftlichkeit entsprechender PMI haben und sollten daher frühestmöglich mit erforscht und erprobt werden (s. Kap. VI).

Neben möglichen ökonomischen Potenzialen werden in der Debatte über Molecular Farming auch immer wieder mögliche umweltbezogene Vorteile angeführt. Hierzu kann angemerkt werden, dass mit den verfügbaren Informationen zu PMI-GVP eine ernsthaftere Betrachtung ökologischer Vorteilhaftigkeit (genauso wie der ökologischen Risiken, s. Kap. IV) nicht möglich ist. Dies liegt durchgehend an dem frühen Entwicklungsstadium der GVP. Aussagen zu ökologischen Vorteilen sind daher entweder ganz allgemein bzw. theoretisch, oder sie beziehen sich auf Produkte aus alternativen Produktionssystemen (z. B. Annahmen und Angaben zur ökologischen Vorteilhaftigkeit biologisch abbaubarer Kunststoffe). Es existieren nach Kenntnis des TAB keine belastbaren Studien zu Produkten aus GVP (so konnte auch z. B. die TA-Studie von Voß et al. (2002) bei ihrer Analyse möglicher Nachfragemuster und Akzeptanz nicht auf Ergebnisse der PHB-Produktion aus Pflanzen zurückgreifen).

Verweise darauf, dass PMI-GVP per se umweltfreundlich oder sogar nachhaltig seien, weil sie nachwachsende Rohstoffe darstellen, werden zwar häufig in die Debatte eingebracht, sind jedoch wenig erhellend. Wie in Kapitel VI.1 (mit Blick auf eine nötige Konkretisierung von Visionen und Szenarien) betont wird, handelt es sich bei dem Thema Nachhaltigkeit im Allgemeinen, insbesondere aber beim Konzept einer „nachhaltigen Landwirtschaft“, eher um einen anhaltenden und auszugestaltenden Suchprozess als um ein bereits nutzbares (politisches, wissenschaftliches, gesellschaftliches) Programm. Auch die anzustrebende zukünftige Nutzung von nachwachsenden Rohstoffen ist in keinster Weise eine feststehende Größe, sondern wird geprägt von vielfältigsten Programmen, Zielen und Projekten auf nationaler und internationaler Ebene. Dabei spielen z. B. Fragen der Flächenkonkurrenzen zwischen Nahrungs-, Rohstoff- und Energiepflanzen

oder z. B. der strategischen Ausrichtung auf die Förderung biologischer bzw. agrarischer Vielfalt gegenüber möglichst flächeneffizientem Hochleistungsanbau eine entscheidende Rolle.

#### IV. Risiken und Gegenmaßnahmen

Bei der Beauftragung und Konzeption des TAB-Projektes (Kap. I) wurde Wert auf das Ziel gelegt, klar herauszuarbeiten, welche Risiken tatsächlich als neuartig aufgrund der neuen Eigenschaften der transgenen Pflanzen betrachtet werden müssen. Vermieden werden sollte eine komplette Rekapitulation der Risikodiskussion.

Die Risikoabschätzungs- und Bewertungslage war und ist bei den GVP der 1. Generation im Prinzip recht simpel: Voraussetzung einer Zulassung ist die Feststellung, dass vom Anbau (und meist auch vom Verzehr) der jeweiligen GVP keine Gefahr für Umwelt und Gesundheit ausgeht, zumindest im Vergleich mit konventionell eingebrachten oder einbringbaren Eigenschaften. Von den GVP soll bzw. darf also kein oder zumindest kein über das normale Maß der landwirtschaftlichen Praxis hinausgehendes Risiko ausgehen. Bei Zweifeln an der Risikolosigkeit bzw. -armut wird – wie viele EU-Zulassungsverfahren der vergangenen Jahre zeigen – eine Zulassung (zumindest bis zur Widerlegung der Zweifel) versagt.

Die Einführung von transgenen Merkmalen zum Zweck einer Nutzungsveränderung ändert nun diese Risikobewertungssituation – hierauf wurde bereits im letzten Bericht des TAB zur Grünen Gentechnik hingewiesen (TAB 2000a), und dies war einer der Beauftragungsgründe für den vorliegenden Bericht: Nicht für alle, aber für einige der nutzungsveränderten GVP und der darin enthaltenen gentechnisch übertragenen Merkmale kann eine konkrete Gefährdung für Umwelt und Gesundheit benannt werden, über deren Höhe zwar im Einzelfall auch die Meinungen auseinander gehen werden, die aber seriöserweise nicht grundsätzlich angezweifelt werden kann. Die wichtigsten und vermutlich nachvollziehbarsten Beispiele sind PMP-GVP (selbst wenn es auch hier risikoarme Beispiele gibt), doch auch im Bereich der PMI- und möglicherweise auch bei manchen FF-GVP sind konkrete gesundheitliche und ökologische Gefahren bei Verzehr oder unkontrollierter Verbreitung benennbar.

Es kann bzw. muss also bei nutzungsveränderten GVP von einer anderen Qualität der Risikobehaftetheit als eine Art Gruppeneigenschaft ausgegangen werden. Wenn im Folgenden von einer Risikobehaftetheit nutzungsveränderter GVP gesprochen wird, bezieht sich dieser Ausdruck immer auf diese grundsätzliche Gruppeneigenschaft, nicht aber auf den Einzelfall. Wie in Kapitel V abgeleitet wird, wird es aufgrund dieser Gruppeneigenschaft der konkreteren Risikobehaftetheit vermutlich nötig bzw. angemessen sein, die bislang dominierende Einzelfallprüfung durch eine gruppen- oder klassenspezifische Risikoabschätzung und vor allem ein daraus abzuleitendes Risikomanagement zu ergänzen (das in Form kulturartenspezifischer Koexistenzregeln in Ansätzen bereits jetzt praktiziert wird; s. Kap. IV.4.2).

Eine zweite Konsequenz der qualitativ anders gelagerten Risikobehaftetheit nutzungsveränderter GVP ist, dass, verglichen mit der 1. Generation, die Nutzendiskussion einen neuen, höheren Stellenwert erhält. Während bislang Zweifel am Nutzen der gentechnisch eingebrachten Merkmale z. B. von der Regulierungsseite weitgehend ignoriert werden konnten (weil ja als Zulassungsvoraussetzung keine konkreten Gefahren für Umwelt und Gesundheit festgestellt wurden) und eine Beurteilung – zumindest theoretisch – den Marktkräften überlassen wurde, dürfte in Zukunft zumindest in Einzelfällen auch bei der Zulassungsentscheidung der angestrebte Nutzen (z. B. einer Arzneimittelproduktion) stärker in die Risikobewertung mit einfließen.

Die folgenden Teilkapitel sind heterogen in Bezug auf Umfang und Detailliertheit. Dies hat vorrangig folgende Ursachen:

- Zu den meisten Teilaspekten von nutzungsveränderten GVP existiert keine entwickeltere Risikodiskussion, die abgebildet werden könnte. Dies betrifft z. B. die möglichen ökologischen Risiken von FF-GVP oder die möglichen gesundheitlichen Risiken von PMI-GVP. Die Gründe hierfür werden in den jeweiligen Kapiteln erläutert.
- Einige andere diskutierte Risiken sind entweder gar nicht GVP-spezifisch oder nicht neuartig im o. g. Sinn, d. h. nicht spezifisch für die nutzungsveränderten GVP. Ersteres trifft insbesondere auf die meisten Aspekte möglicher unerwünschter gesundheitlicher Wirkungen funktioneller Lebensmittel zu, die unabhängig von der Herkunft bzw. Produktionsweise zu diskutieren sind bzw. wären. Hinzu kommt hier der in Kapitel III.1 gezeigte bisherige Bedeutungsmangel von GVP-Ansätzen.
- Da die nutzungsveränderten GVP neue Produkte liefern sollen, sind wichtige Risiko-dimensionen auf der Produktebene zu verorten und werden auch dort im Zusammenhang der Frage nach erzielbaren Qualitäten und Nutzen diskutiert. Dies betrifft z. B. bei der Produktion von PMP die Fragen einer korrekten post-translationalen Modifizierung oder die mögliche Wirksamkeit oraler Impfstoffe. Beide Themen wurden bereits im Kapitel III.2 ausführlich behandelt.

## 1. Mögliche ökologische Risiken

Im letzten Bericht des TAB zu Risikoabschätzung transgener Pflanzen wurde ein Überblick zu den wichtigsten ökologischen Risikoparametern gegeben, der zumindest für eine Strukturierung der Debatte herangezogen werden kann (TAB 2000a, S. 29 ff.). Unterschieden werden danach allgemeine Umweltwirkungen bzw. Formen der unkontrollierten und unerwünschten Verbreitung der GVP und ihrer Transgene (v. a. die die Invasivität bzw. das Verwilderungspotenzial, das Auskreuzungsverhalten und die Möglichkeit eines horizontalen Gentransfers, d. h. die nicht sexuelle Weitergabe von genetischem Material vorrangig auf Bakterien) sowie spezifische Auswirkungen der transgenen Merkmale auf Nicht-Zielorganismen, Le-

bensgemeinschaften oder das jeweilige (Agrar-)Ökosystem.

Die Vorgänge der unkontrollierten und unerwünschten Verbreitung (Verwilderung, Auskreuzung und horizontaler Gentransfer) können unabhängig von der Art der transgenen Merkmale ablaufen, möglicherweise aber auch von ihnen beeinflusst werden. Allen drei Ereignissen ist gemein, dass einer Erforschung und Überprüfung im begrenzten Maßstab, ob im Freisetzungsexperiment, im Gewächshaus oder gar nur im Labor, enge Grenzen gesetzt sind. Hinzu kommt, dass es sich um zwar sehr grundlegende, aber mehr oder weniger unspezifische biologische Phänomene handelt, die von einer Vielzahl wechselwirkender Faktoren abhängig sind und die trotz teilweise jahrzehntelanger Forschung in vielen Aspekten nur unvollständig verstanden sind.

Das mögliche Schadenspotenzial einer unkontrollierten und unerwünschten Verbreitung jedoch hängt vor allem von der Art der Transgene bzw. der durch sie vermittelten Eigenschaften ab. Dadurch, dass sie per definitionem von den einzelnen transgenen Merkmalen ausgehen, sind sie einer Erforschung im Labor, im Gewächshaus und in Freisetzungsexperimenten vergleichsweise besser zugänglich als die allgemeinen Umweltwirkungen.

Die folgende Darstellung kann in den allermeisten Fällen nicht bis auf die Ebene einzelner Transgene oder GVP vordringen, weil hierfür auswertbare Informationen grundsätzlich fehlen oder im Rahmen des Projektes nicht recherchiert werden konnten. Versucht wird stattdessen ein weitgehend systematischer Überblick zu möglichen Risikodimensionen und -themen bei den nutzungsveränderten GVP.

### 1.1 GVP für funktionelle Lebensmittel

Es sei noch einmal wiederholt: Zu diesem Thema existiert eigentlich keine entwickelte Risikodiskussion, die aufgegriffen und abgebildet werden könnte. Hierfür gibt es vermutlich drei Hauptgründe:

1. ein Mangel an empirischen und zugänglichen Forschungsergebnissen;
2. die Annahme, dass nicht nur das gesundheitliche, sondern auch das mögliche ökologische Gefährdungspotenzial von Nahrungsmittelpflanzen grundsätzlich nicht so hoch ist wie z. B. bei PMP und PMI, aber auch z. B. bei herbizid- oder insektenresistenten Pflanzen, deren transgene Eigenschaften ja gezielt andere Organismen beeinflussen sollen;
3. die angedachten und angestrebten, teils komplexen Eingriffe in den Primär- und Sekundärstoffwechsel der transgenen Pflanzen könnten zwar durchaus eine größere Fülle von (unerwünschten) Nebeneffekten mit möglicherweise negativen ökologischen Folgen bei einem ungeschützten Freilandanbau generieren (s. u.), diese sind aber naturgemäß nicht vorhersehbar und können nur empirisch untersucht werden – und dann greift wieder der erste genannte Grund.

Die Ansätze einer Risikodiskussion zu FF-GVP werden durch die erheblichen, nach wie vor bestehenden fundamentalen Wissenslücken bezüglich des komplexen pflanzlichen Stoffwechsels geprägt. Es überrascht daher nicht, dass nur selten alle Funktionen der Stoffwechselprodukte, die verändert werden, bekannt sind (Hüsing et al. 1999; Woodson 2002). Besonders der in verschiedenen Pflanzen sehr unterschiedlich ausgeprägte sekundäre Pflanzenmetabolismus ist bislang nur in Teilen verstanden (Spök et al. 2004, S. 69).

Zu den grundsätzlichen Überlegungen zu potenziellen Umweltwirkungen von FF-GVP auf Nicht-Zielorganismen (Schütte et al. 2000, S. 194, in TAB 2000a, S. 51), sind anscheinend keine substanziellen Erweiterungen hinzugekommen (Spök et al. 2004, S. 70). Prinzipiell können durch veränderte Inhaltsstoffzusammensetzungen von FF-GVP (negative) Wirkungen auf verbundene Nahrungsketten bzw. -netze ausgehen, die auch einen agronomischen Nachteil bedeuten können, wenn z. B. verstärkt Schädlinge und Krankheitserreger auftreten.

Im Rahmen der vom BMBF geförderten biologischen Sicherheitsforschung wurden (in den Jahren 2001 bis 2004) mögliche ökologische Wirkungen von FF-GVP bei den sog. Fructankartoffeln (Kap. III.1.3.1) untersucht (www.biosicherheit.de; SiFo-Forschungsverbund Fructankartoffel; zuletzt abgerufen am 16. Juni 05). Signifikante Abweichungen z. B. in der Anfälligkeit gegen Schadorganismen (Viren, Bakterien, Pilze, Nematoden) als Indikatoren veränderter Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet. Allerdings wurde im Labor unter standardisierten Bedingungen eine geringere Empfindlichkeit gegen *Phytophthora infestans*, den (Pilz-)Erreger der Kraut- und Knollenfäule, nachgewiesen. Mögliche physiologische Auswirkungen auf den Kartoffelkäfer (als bedeutendstem Schadinsekt) wurden hinsichtlich verschiedener Parameter (Blutbild, Abwehrstatus, Darmflora) untersucht, aber nicht gefunden. Die Pflanzen selbst weisen einen geänderten Wuchstyp mit verkürztem Haupttrieb auf, wodurch die Bestände auf dem Feld nicht geschlossen werden. Hierdurch werden sie konkurrenzschwächer gegenüber Unkräutern, woraus ein höherer Herbizideinsatz resultieren könnte. Eine erhöhte Trockentoleranz wurde nicht beobachtet.

## 1.2 Molecular Farming – PMP und PMI

Die PMP und PMI werden im Folgenden gemeinsam behandelt, weil auch die (internationale, insbesondere die nordamerikanische) Risikodiskussion meist nicht trennt zwischen beiden Fallgruppen. Dies ist einerseits plausibel und sinnvoll mit Blick auf „Dual-use-GVP“ bzw. Produkte im Grenz- oder Überschneidungsbereich (s. Kap. III.2), andererseits gelten die vorgebrachten Überlegungen und Bedenken nicht für alle PMI-Pflanzen, wie einige der kohlenhydrat- und fettsäuremodifizierten Pflanzen (Kap. III.3), die in ihren möglichen ökologischen Wirkungen eher analog zu den FF-GVP gesehen werden müssen. Auch für viele Enzyme aus pflanzlicher Produktion dürfte letzteres zutreffen, nachdem bei industriellen Enzymen aus mikrobieller Produktion bislang

kein relevantes ökotoxikologisches Problempotenzial gefunden wurde (UBA/IFZ 2002). Wenn also im Folgenden von PMI die Rede ist, dann bezieht sich dies auf GVP mit solchen Inhaltsstoffen, die zwar nicht als Arzneimittel verwendet werden, die aber dennoch unzweifelhaft eine Schädwirkung auf Nicht-Zielorganismen, z. B. auf Fraßtiere, ausüben können. Entsprechendes gilt dann auch für die gesundheitliche Risikodimension bei einem nicht gezielten menschlichen Verzehr (Kap. IV.2.2).

Die Annahme einer prinzipiellen „Risikobehaftetheit“ von PMP-GVP leitet sich aus dem grundsätzlichen, allgemeinen Risikowissen und der daraus abgeleiteten Risiko-Regulierung bei Arzneimitteln jeglicher Herkunft ab: Stoffe, die eine pharmakologische Wirkung hervorrufen sollen, können unerwünschte, von harmlosen bis hin zu fatalen, Nebenwirkungen haben. Eine besondere Situation bei PMP-GVP ergibt sich dadurch, dass der pharmakologisch wirksame Stoff meist in pflanzlichem Gewebe eingeschlossen vorliegt (darüber hinaus kann er auch in Sekreten aus Blättern oder Wurzeln abgegeben werden). Diese Eingeschlossenheit hat Auswirkungen auf die mögliche Aktivität des Stoffes und muss bei Überlegungen zu einer möglichen Exposition der Umwelt mit berücksichtigt werden.

Die Eintragungspfade für PMP in die Umwelt sind die gleichen wie für alle anderen pflanzlichen Inhaltsstoffe und Transgene: direkt durch Tierfraß, Verrottung, und die o. g. Sekretion; indirekt infolge von Weitergabe an Nachkommen und deren Verbreitung über Verbringung oder Durchwuchs, durch Auskreuzung auf verwandte Kultur- oder Wildarten sowie möglicherweise durch horizontalen Gentransfer auf „austauschkompetente“ Organismen, v. a. Bakterien und Viren.

Auswirkungen von PMP-GVP auf Fraßtiere liegen aufgrund der Stoffwechselähnlichkeiten einerseits bei „näheren“ Verwandten des Menschen grundsätzlich besonders nahe, also bei Säuger- oder zumindest Wirbeltieren (Spök et al. 2004, S. 37). Hier sind sehr spezifische Wirkungen denkbar, z. B. durch Antikörper oder immunmodulatorisch wirksame Proteine. Gleichzeitig sind jedoch die völlig unterschiedlichen Empfindlichkeiten auch zwischen nahe verwandten, oft auch innerhalb von Arten zu beachten – so ist z. B. Aspirin für Katzen schwer verträglich. Spezifische oder gar systematische Studien dazu scheinen bislang noch nicht durchgeführt worden zu sein. Andererseits können gerade sehr „vielseitige“, eher artunsspezifische multifunktionelle Proteine, wie z. B. Avidin u. Aprotinin, die beide stark insektizid wirken, problematisch sein (Spök et al. 2004, S. 37, nach Freese 2002).

Entscheidend für eine Risikoabschätzung ist allerdings die tatsächliche biologische Wirksamkeit und Verfügbarkeit der GVP bzw. des PMP in der Expositionssituation. Wichtig hierfür sind wiederum Persistenz und Akkumulation der rekombinanten Proteine im Pflanzenmaterial und im Boden. Untersuchungen mit industriellen Enzymen haben gezeigt, dass diese – stellvertretend für Proteine allgemein – relativ leicht abbaubar sind (UBA/IFZ 2002). Dies gilt aber lange nicht für alle Proteine und Peptide.

Eine bekannte Ausnahme ist z. B. Trypsin (Spök et al. 2004, S. 36).

Im Vergleich mit den GVP der 1. Generation kommt hier ein spezifischer Unterschied zum Tragen, dass nämlich nutzungsveränderte GVP in den meisten Fällen auf einen besonders hohen Gehalt an dem neuen Inhaltsstoff hin optimiert werden, wodurch ein Austrag in die Umwelt grundsätzlich wahrscheinlicher wird (während z. B. herbizid- oder insektenresistente Sorten nur die „wirksame“ Dosis des rekombinanten Proteins benötigen, im Fall von Bt-Mais z. B. ca. 0,1 bis 0,3 Prozent des gesamten löslichen Proteins, gegenüber angestrebten Gehalten bei PMP und PMI von um die 10 Prozent; Spök et al. 2004, S. 36; vgl. Kap. III).

Hierdurch könnte sich auch die Möglichkeit eines horizontalen Gentransfers auf Bodenbakterien erhöhen, die grundsätzlich als sehr klein angesehen wird (TAB 2000a, S. 38 f.). Verglichen mit der Debatte bei der 1. Generation von GVP, insbesondere zur Herbizid- und Antibiotikaresistenz, besteht für die mögliche Bedeutung eines horizontalen Gentransfers zumindest theoretisch beim Molecular Farming ein Unterschied: Während die dort verwendeten Gene meist selbst aus (Boden-)Bakterien stammten und somit im bakteriellen Genpool vorhanden sind, stammen die Gene für die PMP zum Großteil aus dem menschlichen Genom oder von anderen Säugetieren. Hierdurch weisen sie allerdings auch strukturelle Unterschiede zu bakteriellen Genomen auf, die eine Weitergabe eher behindern als fördern. Informationen über Untersuchungen zu dieser Frage konnten im TAB-Projekt nicht gefunden werden.

Eine zweite, vermutlich näher liegende Variante des horizontalen Gentransfers kann aus dem Verfahren der sog. transienten Expression resultieren, bei der das Transgen nur vorübergehend mit Hilfe von Pflanzenviren exprimiert wird. Bei der Nutzung intakter Vireng Genome besteht die direkte Gefahr der Weiterverbreitung; und auch bei der Verwendung von Teilsequenzen sind Rekombinationsvorgänge z. B. mit weiteren, verwandten Viren nicht ausgeschlossen, wodurch die transgenen Konstrukte möglicherweise unkontrolliert weiter getragen und in ganz anderen ökologischen Umgebungen verbreitet werden könnten. Diese Problematik wird von den entsprechend engagierten Unternehmen (u. a. Large Scale Biology Corporation, Icon Genetics) sehr ernst genommen und durch eine maximale Reduktion der Virensequenzen adressiert (Kap. III.2.3.1).

### 1.3 Transgene Bäume (inkl. Phytoremediation)

Bei transgenen mehrjährigen Pflanzen, also bei Sträuchern und Bäumen, stehen ökologische Risiken im Zentrum der Debatte. Zwar werden auch mögliche gesundheitliche Gefahren diskutiert, zum einen bei lebensmittelliefernden Gehölzen wie Obstbäumen und -sträuchern, zum anderen mit Blick auf eine mögliche Beeinflussung der Pollenallergenität. An erster Stelle jedoch stehen Bedenken zu den möglichen Einflüssen transgener Bäume auf die komplexen nicht agrarischen Ökosysteme, insbesondere Wälder. In der Literatur wird durchgängig hervorgehoben,

dass die besonderen Eigenschaften von Bäumen gegenüber den einjährigen, landwirtschaftlich genutzten Pflanzenarten bei der Risikoabschätzung besondere Probleme aufwerfen (Pickardt/de Kathen 2004, S. 84):

- Bäume (und Sträucher) weisen als sehr langlebige Organismen mit ausgedehnten vegetativen Phasen von einer bis zu mehreren Dekaden ein sehr hohes Reproduktionspotenzial auf.
- Manche (z. B. Pappeln) können sich sehr effektiv vegetativ vermehren.
- Häufig finden sich im näheren Umkreis kreuzungskompatible Arten.
- Einige Baumarten sind als zweihäusige Arten reine Fremdbestäuber.
- Eine Kombination aus Windbestäubung, großer Wuchshöhe und speziellen morphologischen Eigenschaften der Samen (Gewicht/Form) gewährleistet bei manchen Waldbäumen eine sehr weite Verbreitung sowohl des Pollens (bei Kiefern bis zu mehrere hundert km) als auch der Nachkommen.

Hinzu kommt die Flächengröße von Baumbeständen in Wäldern und Plantagen sowie der Umstand, dass Bäume im Gegensatz zu einjährigen Nutzpflanzen, die zum Teil bereits seit mehreren Jahrtausenden gezüchtet und angebaut werden, in einem weitaus geringeren Maße domestiziert sind. Im Verlauf von Züchtungsmaßnahmen gehen viele Eigenschaften, die ein Überleben unter natürlichen Bedingungen sicherstellen, verloren. Bei den züchterisch kaum beeinflussten Bäumen muss ein deutlich höheres Potenzial angenommen werden, in natürliche oder künstliche Pflanzengemeinschaften vorzudringen (Pickardt/de Kathen 2004, S. 84).

Zu der hohen Reproduktivität und Durchsetzungsfähigkeit kommen noch die lange Lebensdauer sowie lange Generationszyklen, die eine prospektive Sicherheitsforschung enorm erschweren bzw. in die Länge ziehen. Auch die komplexe Physiologie und die Eingebundenheit in Ökosysteme beeinflussen Zahl und Art möglicher Folgewirkungen, z. B. mit Blick auf die Symbionten.

Unter den bei (Forst-)Bäumen gentechnisch beeinflussten Eigenschaften hat die Veränderung der Ligninstruktur eine besondere Bedeutung. Lignin ist Bestandteil praktisch jeder Pflanzenzellwand und beeinflusst damit auch die Verbreitungseigenschaften der Pflanze, wie z. B. Samendormanz, Fruchtbarkeit und vegetative Persistenz (Kuzma 2002, nach Spök et al. 2004, S. 89). Durch die Langlebigkeit und Verbreitungsfähigkeit von Bäumen sowie die räumliche Ausdehnung von Wäldern, Forsten und Plantagen können aber auch die bislang in einjährigen Pflanzen genutzten transgenen Merkmale (Herbizid-, Insekten und Virusresistenzen) möglicherweise ein größeres Risikopotenzial bergen.

Die vorrangig diskutierten Wirkungsketten betreffen den vertikalen und horizontalen Gentransfer sowie Auswirkungen auf Nicht-Zielorganismen. Zu diesen direkteren Wirkungen der transgenen Eigenschaften kommen indi-

rekte Folgen, wenn durch die Verwendung transgener Bäume z. B. eine Plantagenwirtschaft erst ermöglicht oder zumindest befördert und stark ausgeweitet werden kann, so dass vormalig natürliche oder naturnahe Flächen in Monokulturen mit all den einhergehenden ökologischen Belastungen umgewandelt werden.

### **Vertikaler Gentransfer – Sterilität – Transgenstabilität**

Ein Ansatz, die unkontrollierte und ungewünschte Ausbreitung der transgenen Eigenschaften zu unterbinden, ist die wiederum gentechnische Erzeugung von Sterilität (Kap. IV.4.1). Aus dieser Strategie resultiert die Frage, ob das Sterilitätsgen dauerhaft eingebaut und auch dauerhaft wirksam bleibt (bzw. das entsprechende Protein dauerhaft exprimiert wird). In Gewächshausversuchen mit transgenen Zitterpappeln (Espen bzw. Aspen) zeigten sich sehr schnell Instabilitäten. Wegen der langen Lebensdauer der Gehölze gibt es bislang keine belastbaren Daten, gerade deshalb wären sie aber besonders nötig (Pickardt/de Kathen 2002). Es können daher nur Ergebnisse von besser untersuchten, meist einjährigen transgenen Pflanzen herangezogen werden, ergänzt um Analogieschlüsse und Hochrechnungen. Die variablen und beeinflussenden Faktoren sind äußerst vielfältig und heterogen. Sie betreffen u. a. Eigenschaften von Donor- und Rezipientenorganismus, den Integrationsort des Transgens und die Anzahl der integrierten Genkopien, aber auch eine Vielzahl äußerer, insbesondere abiotischer (Stress-)Faktoren. Eine verlässliche Risikoabschätzung erscheint hier auf lange Zeit hinaus nicht möglich.

### **Horizontaler Gentransfer**

Ein horizontaler Gentransfer, also die Weitergabe des Transgens über nicht verwandte Organismen, kann bei Bäumen eine besondere Rolle spielen, weil sie eng vergesellschaftet mit Mikroorganismen leben (insbesondere mit Pilzen im Wurzelbereich, welche die sog. Mykorrhiza bilden), die eine Fähigkeit zur Aufnahme und Weitergabe von genetischem Material besitzen. Zwar mag die Wahrscheinlichkeit für einen Gentransfer gering sein (hierauf deuten u. a. Untersuchungen des Botanischen Instituts der Universität Tübingen; <http://www.biosicherheit.de/projekte/29.proj.html>, zuletzt abgerufen am 16. Juni 2005), doch müssen auch hier wieder die lange Lebensdauer der Bäume, die komplexe Zusammensetzung und große Zahl der beteiligten Organismen sowie das geringe Wissen in Rechnung gestellt werden. Denkbare Folgen sind sowohl Veränderungen in der Zusammensetzung und Ausbreitung der Mykorrhizapilze (wodurch das gesamte Bodenökosystem beeinflusst werden könnte) als auch eine Weitergabe der transgenen Eigenschaft an andere Bäume.

Ein weiterer Aspekt ergibt sich aus der Transformationstechnik, also der Methode der Genübertragung (Robischon 2004b). Das routinemäßig bei Bäumen eingesetzte Verfahren ist die Transformation mittels *Agrobacterium tumefaciens*, ein Bakterium, das in der Natur Pflanzentumoren hervorruft. Das zu übertragende Merkmal wird (im Labor) in *Agrobacterium*-zellen eingebaut, die dann

wiederum die zu verändernden Pflanzenzellen infizieren können und das Genkonstrukt in das pflanzliche Genom einbauen. Anschließend wird versucht, die Bakterienzellen mit Hilfe von Antibiotika und durch eine Reihe von Waschungen des Gewebes zu entfernen, um eine Zellkultur ohne die Bildung störender Bakterienrasen zu erlauben. Tatsächlich ist es allerdings nahezu unmöglich die *Agrobacterium*-zellen vollständig zu entfernen. Die eingesetzten Antibiotika töten die Zellen meist nicht ab, sondern verhindern lediglich ihre Vermehrung.

Bei einjährigen Pflanzen werden durch Vermehrungsschritte in Labor oder Gewächshaus die verbleibenden *Agrobacterium*-strukturen/-zellen eliminiert, während bei Bäumen in Freisetzungsversuchen eine direkte Auspflanzung erfolgt und dann über die gesamte Lebensdauer transgene *Agrobacterium*-zellen in den Geweben erhalten bleiben können. Die Freisetzung eines transgenen Baumes bedeutet somit immer auch die Freisetzung dieses weiteren transgenen Organismus – ein Vorgang, der zwar bekannt und belegt (Ewald 2004), dessen Bedeutung aber wohl noch wenig erforscht ist.

Für einen horizontalen Gentransfer kommen sicher auch manche sog. endophytische Bakterienarten in Frage, die in Pflanzengewebe teils in komplexen Zusammensetzungen vorkommen und von denen einige eine besondere Kompetenz zur Aufnahme freier DNA (z. B. *Acinetobacter*-stämme in Eibe und Fichte; Ewald 2004) und/oder zum Austausch von DNA mit anderen Bakterien haben.

Eine spezifische „Nebenwirkung“ von transgenen Bäumen mit veränderter Lignin- und damit Holzstruktur geht sicherlich auf diejenigen Organismen aus, die sich von Baumteilen ernähren, und damit auf die verbundene Nahrungskette und die entsprechende Lebensgemeinschaft. Aussagekräftige ökologische Risikoforschung, die hierzu genauere Daten liefert, dürfte äußerst schwer zu realisieren sein.

### **Phytosanierung (Phytoremediation), insbesondere von Schwermetallen**

Als Phytosanierung (oder Phytoremediation) werden biologische Verfahren bezeichnet, in denen Pflanzen zur Reinigung von kontaminierten Böden, Schlammern und Abwässern eingesetzt werden. Manche Pflanzenarten können Schadstoffe über die Wurzeln aufnehmen und in die oberirdischen Organe transportieren. In Abhängigkeit vom Schadstofftyp und den physiologischen Eigenschaften der Pflanzenart können Substanzen angereichert (Phytoextraktion), detoxifiziert (Phytodegradation) oder in flüchtige Produkte umgewandelt werden (Phytovolatilisation) (Pickardt/de Kathen 2004, S. 91 f.).

Pflanzenarten, die z. B. Schwermetalle nicht nur tolerieren, sondern auch anreichern können, entwickelten sich in natürlichen oder anthropogen belasteten Habitaten. Unter diesen Arten gibt es sog. „Hyperakkumulatoren“, die bis zu tausendmal mehr Schwermetalle anreichern können als „normale“ Pflanzenarten (Pickardt/de Kathen 2004, S. 92). Viele dieser Hyperakkumulatoren sind jedoch kleinwüchsig und/oder nur an speziellen Standorten

einsetzbar (Pickardt/de Kathen 2004, S. 93). Phytosanierung stellt insgesamt eher ein Konzept denn ein praxisrelevantes Verfahren dar. Besonders attraktiv wäre es, größere Areale, etwa durch Klärschlamm verseuchte landwirtschaftliche Nutzflächen, deren Dekontamination mittels Bodenabtragung extrem teuer und aufwendig (oder undurchführbar) wären, mittels Phytosanierung zu behandeln (Pickardt/de Kathen 2004, S. 92 f.).

Seit über einem Jahrzehnt wird weltweit in vielen Forschungsprojekten an der Aufklärung der Schwermetalltoleranz und der Fähigkeit zur Anreicherung von Schwermetallen gearbeitet. Darüber hinaus wird mit Hilfe gentechnischer Methoden versucht, das Anreicherungsvermögen zu optimieren sowie die beteiligten Gene in Pflanzenarten, die eine hohe Biomassenproduktion aufweisen und widerstandsfähig gegenüber Schadstoffen sind, zu übertragen. Als besonders gut geeignet gilt die Pappel, die vergleichsweise leicht zu transformieren ist, relativ schnell wächst bzw. Biomasse produziert und ein ausgedehntes Wurzelsystem bildet (Pickardt/de Kathen 2004, S. 93).

Die zugrundeliegenden physiologischen Prozesse der Schwermetalltoleranz und -akkumulation sind sehr komplex. Am weitesten vorangeschritten scheinen die Arbeiten der Firma Applied PhytoGenetics (APGEN) zu sein, die Pappelarten mit Bakteriengen für die Produktion von Enzymen zur Umwandlung von Methylquecksilber und andere organische Quecksilberverbindungen in elementares Quecksilber versehen hat. In elementarer Form ist Quecksilber weniger toxisch und entweicht zudem aus den Zellen aufgrund des hohen Dampfdruckes. Die transgenen Pappeln werden zur Phytosanierung von quecksilberkontaminierten Böden seit einiger Zeit in Freilandversuchen getestet. Sollten die Ergebnisse den Erwartungen entsprechen, plant APGEN eine Kommerzialisierung entsprechender Linien bis Ende dieses Jahrzehnts (Pickardt/de Kathen 2004, S. 93).

### Mögliche ökologische Risiken

Schon bei der Konzepterstellung mit dem Ziel, eine gentechnisch optimierte Pflanze für Zwecke der Phytoremediation zu entwickeln, sollte bzw. müsste die Frage bedacht – und beantwortet – werden: „Was passiert mit der Pflanze, nachdem sie die Schadstoffe aufgenommen und in ihren Geweben akkumuliert hat?“ (Royal Commission on Genetic Modification 2001). Viele Studien gehen jedoch auf eine mögliche Entsorgung der Pflanzen nicht näher ein (Spök et al. 2004, S. 115).

Unter den unbeabsichtigten Konsequenzen müssen bei dieser Art transgener Pflanzen insbesondere Wirkungen auf Nicht-Zielorganismen sowie mögliche Fitnessvorteile betrachtet werden. Pflanzen, die Schadstoffe, z. B. Schwermetalle, akkumulieren, geben diese über Tierfraß in konzentrierter Form an die Nahrungskette weiter und könnten darüber erhebliche Umweltwirkungen hervorrufen (Pilon-Smith/Pilon 2002, nach Pickardt/de Kathen 2004, S. 93). Dies müsste gegebenenfalls durch geeignete

Maßnahmen (physische Barrieren zumindest gegen größere Tiere) verhindert werden. Im Rahmen der Risikoabschätzung muss in diesem Fall allerdings auch die ökologische Situation ohne Einsatz der transgenen Phytosanierungspflanzen abgewogen werden.

Für den o. g. Ansatz, die Pappeln der Firma APGEN, stellt der Tierfraß eher kein Problem dar. Hier stellt sich die Frage, ob die Verfrachtung des Quecksilbers aus den lokal belasteten Böden in die Atmosphäre und die nachfolgende örtliche Verlagerung einen ökologischen Gewinn oder eher eine Gefahr darstellt. Annahmen über einen effektiven Abbau des Quecksilbers bzw. eine unschädliche Feinverteilung der Schadstofffracht stehen Szenarien einer Konzentration durch Kondensation und Niederschlag in bestimmten Gebieten, vor allem in der nördlichen Hemisphäre gegenüber (Spök et al. 2004, S. 116). Dass eine substanzielle Klärung dieser Frage im Vorhinein möglich ist, erscheint angesichts der Komplexität der Vorgänge und im Licht der nach wie vor mit großen Unsicherheiten behafteten Atmosphärenforschung nur wenig wahrscheinlich.

Auch der Aspekt einer möglichen unerwünschten Ausbreitung der schadstoffaufnehmenden und daher -tolerierenden Pflanzen ist keineswegs trivial. Auf hoch belasteten Böden sollen bzw. müssen die Pflanzen ja einen entsprechenden Fitnessvorteil aufweisen. Es stellt sich aber die Frage, ob Toleranz gegen den jeweiligen Schadstoff auch auf nur leicht belasteten Böden einen so großen Vorteil bietet, dass sich die transgenen Pflanzen dort unkrautartig und mit ökologisch nachteiligen Folgen ausbreiten können. Dies muss wohl in jedem Einzelfall abgeschätzt werden.

Projekte der Universitäten Freiburg und Tübingen befassen sich im Rahmen der vom BMBF geförderten biologischen Sicherheitsforschung seit mehreren Jahren mit weiteren möglichen ökologischen Folgen des Einsatzes transgener Pappeln zur Phytosanierung. Untersucht werden Pappeln mit gentechnisch erhöhter Glutathionkonzentration (zur Schwermetallbindung) unter anderem daraufhin, ob der erhöhte Glutathiongehalt einen Einfluss auf die Bodenmikroflora im Wurzelbereich hat und ob ein horizontaler Gentransfer auf assoziierte Mykorrhizapilze möglich ist. Bisher konnten keine (negativen) Einflüsse nachgewiesen werden, allerdings sind die Ergebnisse bislang vorläufig und werden dies auch nach Abschluss in ihrer Aussagekraft notwendigerweise bleiben (<http://www.biosicherheit.de>; SiFo-Forschungsverbund Gehölze; zuletzt abgerufen am 16. Juni 2005).

### 2. Mögliche gesundheitliche Risiken

Gesundheitliche Risiken können von GVP bei einer gezielten Verwendung als Lebensmittel oder aber infolge eines ungewollten Eintrags in die Lebens- und Futtermittelkette ausgehen. Der erste Fall betrifft die Fallgruppe FF-GVP sowie transgene Obstbäume, der zweite vor allem das Molecular Farming von PMI und PMP.



## 2.1 GVP für funktionelle Lebensmittel

Im Hinblick auf eine Verwendung als Lebensmittel werden transgene Pflanzen vor allem auf mögliche Toxizität und Allergenität untersucht. Beide Eigenschaften wurden bislang nach dem Prinzip bzw. Konzept der „substanziellen Äquivalenz“, d. h. auf der Basis eines Vergleichs mit nicht transgenen Pflanzen der gleichen Art, charakterisiert.

Die Diskussion über Functional Food-GVP kann als Schnittmenge der Risikodiskurse über gentechnisch veränderte Lebensmittel und Functional Food gesehen werden (Spök et al. 2004, S. 69). Hierbei können (bzw. müssen) vor allem zwei Wirkungsdimensionen unterschieden werden:

- die Wirkungen der Aufnahme des funktionellen Inhaltsstoffes als solchem sowie
- die Wirkungen des Verzehrs entsprechender FF-GVP.

Kapitel III.1 hat zwar deutlich gemacht, dass GVP tendenziell eher als Quelle bzw. Rohmaterial für die Gewinnung funktioneller Inhaltsstoffe dienen dürften und weniger zur direkten Verarbeitung bzw. direktem Verzehr als funktionelle Lebensmittel. Dennoch betrifft der größte Teil der Risikodebatte den zweiten Fall, weil hier die „Gentechnikspezifität“ der potenziellen Risiken am ehesten gegeben erscheint. Diese leiten sich (wie im Fall der möglichen ökologischen Folgen auf Nicht-Zielorganismen; Kap. IV.1.1) wiederum aus den möglichen (unerwünschten und unbeabsichtigten) Nebeneffekten bei den teilweise angedachten und angestrebten, teils komplexen Eingriffen in den Primär- und Sekundärstoffwechsel der transgenen Pflanzen ab (Kap. III.1).

Mögliche Sekundäreffekte der gentechnischen Veränderung standen bereits bei den als Lebensmitteln genutzten GVP der 1. Generation im Zentrum der Bedenken (vgl. TAB 2000a, S. 52 ff.). Während aber bei GVP der 1. Generation vor allem Einzelgene übertragen wurden (sieht man vom Markergen und Regulierungssequenzen ab), werden zumindest bei manchen FF-GVP an mehreren Stellen im Genom Veränderungen vorgenommen oder größere DNA-Konstrukte mit mehreren Genen hintereinander eingeführt, was die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebeneffekten (Stoffwechsellerschiebungen, Positionseffekte, pleiotrope Effekte) erhöht (CBAC 2002; Daniell 2002; OECD 2002a; nach Spök et al. 2004, S. 72).

Deren Vorhersage ist (per Definition) nicht möglich, sondern kann nur empirisch erfasst werden. Die ganz überwiegende Zahl solcher unerwünschter Nebeneffekte manifestiert sich in frühen Entwicklungsphasen transgener Pflanzen und führt zur Aussortierung des Ansatzes. Heikel wären diejenigen Fälle, bei denen z. B. ein toxischer, allergener oder zumindest antinutritiver (also den Ernährungswert mindernder) Stoff infolge der gentechnischen Veränderung auftritt (bzw. seine Konzentration erhöht wird), ohne dass dies im Rahmen der Produktentwicklung entdeckt wird.

Dieser grundsätzlich genauso bei der 1. GVP-Generation (wie auch bei nicht gentechnischen Züchtungen) mögliche Vorgang wird bei der Sicherheitsbewertung im Rahmen der Zulassungsverfahren transgener Lebens- und Futtermittelpflanzen nach EU-Verordnung 1829/2003 untersucht. Allerdings liegen bislang kaum relevante Erfahrungen vor. Es gibt aber seit einigen Jahren eine intensive Diskussion darüber, wie die Verfahren der gesundheitlichen Sicherheitsbewertung verbessert werden müssten, auch mit Blick auf die funktionell veränderten Lebensmittel-GVP. Die entsprechenden Überlegungen werden in Kapitel IV.3 behandelt.

## 2.2 Molecular Farming – PMP und PMI

Wie groß die gesundheitliche Gefährdung ist, die z. B. vom versehentlichen Verzehr einer PMP-GVP ausgehen würde, kann nur in einer Einzelfallbetrachtung abgeschätzt werden. Wie bei den ökologischen Risiken bereits erläutert, würde ein Risiko nicht allein durch die Stoffeigenschaft des PMP definiert, sondern ganz entscheidend durch die tatsächliche biologische Wirksamkeit und Verfügbarkeit. Dies verkompliziert eine mögliche Risikoabschätzung substanziell gegenüber der Untersuchung isolierter Verbindungen.

Auch wenn vermutlich bei einigen PMP (und PMI) ein spezifisches gesundheitliches Risiko weitgehend ausgeschlossen werden kann (z. B. bei GVP zur Produktion von Kollagen, dem menschlichen bzw. allgemein tierischen Hauptbindegewebsprotein, oder zur Produktion von menschlichem Serumalbumin, dem häufigsten Blutprotein, oder zur Produktion leicht abbaubarer, häufig verwendeter Enzyme), richtet sich die Risikoregulierung in Kanada und den USA derzeit vordringlich auf die Einschließung entsprechender GVP und die strikte Separierung von der Lebens- und Futtermittelkette (Kap. V.1).

Im vorliegenden Bericht kann die Frage möglicher gesundheitlicher Risiken durch PMP-GVP nicht diskutiert werden, weil hierzu keine belastbaren Informationen erhalten werden konnten. Zu spezifischen gesundheitlichen Risiken transgener, ligninveränderter Bäume konnten ebenfalls keine relevanten wissenschaftlichen Ergebnisse und auch kaum Überlegungen gefunden werden (Robison 2004b). Theoretisch könnten gentechnische Veränderungen einen Einfluss auf die Pollenallergenität ausüben, ein Gesundheitseffekt, der angesichts der Verbreitung von Baumpollenallergien von großer Bedeutung sein könnte. Bei transgenen Obstbäumen gelten für den Verzehr der Früchte die identischen Überlegungen wie bei einjährigen Futtermittelpflanzen.

Die folgenden Ausführungen beschränken sich daher auf eine Zusammenfassung möglicher Eintragswege von PMP-GVP in die Lebens- und Futtermittelkette, und in Kapitel IV.4 werden Ansätze, Wirkungsweisen und derzeit absehbare Potenziale von Confinement- und Containmentmethoden vorgestellt.

### Mögliche Eintragspfade von PMP-GVP in Lebens- und Futtermittel

Drei Eintragspfade können unterschieden werden: Auskreuzungen, die landwirtschaftliche Praxis sowie die Verarbeitung.

Bei den Auskreuzungen verschiebt sich beim Molecular Farming der Fokus gegenüber der 1. GVP-Generation noch stärker auf die mögliche Auskreuzung in andere Kulturbestände (Stewart et al. 2003). Auch eine Auskreuzung auf nah verwandte Wildpflanzen könnte durch Rückkreuzungen zu einem Wiedereintrag führen. Das Auskreuzungspotenzial ist pflanzenspezifisch unterschiedlich und naturgemäß bei Windbestäubern besonders hoch. Da in den USA ca. zwei Drittel aller Freisetzungsversuche zu Biopharming mit Mais stattfanden (Freese 2002) und zumindest in Kanada auch Versuche mit Raps durchgeführt werden (Giddings et al. 2000), dem ein besonders hohes Auskreuzungspotenzial nachgewiesen wurde, kommt der Frage der Auskreuzung erhebliche Bedeutung in der Diskussion zu (Spök et al. 2004, S. 32).

Im Rahmen der üblichen landwirtschaftlichen Praxis können bei Ernte und Abtransport des Ernteguts nie alle Samen erfasst werden. Der daraus resultierende Durchwuchs kann über Jahre auftreten, besonders wenn durch Pflügen die Samen in tiefere Bodenschichten gelangen und dann in einen Dormanz genannten Ruhezustand eintreten (Kap. IV.4.2).

Bei der Verarbeitung muss unterschieden werden zwischen Fällen beabsichtigter und unbeabsichtigter bzw. illegaler Vermischung. Bei den bisherigen, konventionell gezüchteten Industriepflanzen ist eine Doppelnutzung, meist als Futtermittel, durchaus üblich (z. B. bei Ölsaaten oder Baumwolle) (Spök et al. 2004, S. 33 f.). Ob eine solche für PMP-GVP überhaupt in Frage kommt, wird sehr gründlich abzuwägen sein. Es existieren durchaus Vorschläge, auch hierbei nach risikoreichen und „sicheren“ PMP (z. B. menschliches Serumalbumin oder Hämoglobin) zu unterscheiden (Crosby 2003), ein Dokument der OECD äußert sich ähnlich (OECD 2003). Derzeit ist eine Doppelnutzung jedoch sowohl in Nordamerika als auch in der EU verboten. Die Beispiele „StarLink“, „ProdiGene“ (s. Kasten folgende Seite) und zuletzt „Bt-10“ sind prominente Hinweise darauf, dass sehr strenge Kontrollen vonnöten sind, wenn in Zukunft eine illegale Vermischung vollständig verhindert werden soll.

### 3. Auswirkungen auf die Risikoabschätzung

Die in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen möglichen neuartigen ökologischen und gesundheitlichen Risiken müssen in den Risikoabschätzungen im Rahmen der EU-Zulassungsverfahren berücksichtigt und gegebenenfalls untersucht werden. Die Eignung, Umsetzung und Ausgestaltung dieser Risikoabschätzungsverfahren transgener Pflanzen soll im vorliegenden Bericht nicht umfassend diskutiert werden. Vielmehr werden vor allem zwei Aspekte aufgegriffen, die im engeren Sinn spezifisch für nutzungsveränderte GVP sind: Bei den FF-GVP die Frage der notwendigen Erweiterung des Konzepts der

substanziellen Äquivalenz für die Bewertung möglicher gesundheitlicher Risiken (im Folgenden), besonders ausführlich aber mit Blick auf die PMP (und PMI) die Frage möglicher Einschließungs- und Separierungsmaßnahmen.

#### Fallbeispiel ProdiGene

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

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

In Nebraska wurde ProdiGene angewiesen, die Maispflanzen zu entfernen. Dem wurde jedoch nicht nachgekommen, und die Sojapflanzen wurden geerntet, bevor der Mais abgetrennt wurde. Circa 500 bushel (ca. 18 000 l bzw. 18 m<sup>3</sup>) Sojabohnenpflanzen wurden geerntet, vermischt mit dem Mais aus dem Durchwuchs. Diese Sojabohnen wurden dann in einem Getreidesilo gemeinsam mit insgesamt 500 000 bushel Soja (ca. 18 Mio. l) gelagert. Nach Entdeckung der Kontamination wurde die gesamte Charge unter Quarantäne gestellt und eine Verwendung für Lebens- oder Futtermittelzwecke ausgeschlossen. ProdiGene erklärt sich daraufhin bereit, die gesamte Charge aufzukaufen und entweder zu vernichten oder für Nicht-Futtermittel- bzw. Nicht-Lebensmittelzwecke, z. B. als Biodiesel, zu verarbeiten. Der unmittelbar finanzielle Schaden für die Firma betrug ca. 3 Mio. US-Dollar, eine Strafe von 250 000 US-Dollar bereits inbegriffen.

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

Quelle: Spök et al. 2004, S. 33, auf Basis von Cassidy/Powell (2002) und Choi (2002a u. b)

Bei letzteren handelt es sich zwar nicht um Aspekte der Risikoabschätzung, sondern um Maßnahmen des Risikomanagements, jedoch konzentriert sich die internationale, d. h. vor allem die nordamerikanische Risikodebatte und -regulierung auf eben diese Expositionsvermeidung. Dabei verschiebt sich die Frage von dem eigentlichen gesundheitlichen und ökologischen Risiko auf die Effizienz der Confinement- u. Containmentmaßnahmen. Diese dürften daher in zukünftigen EU-Zulassungsverfahren für PMP- und PMI-GVP gegenüber der 1. Generation transgener Pflanzen einen viel größeren Stellenwert erhalten (Kap. V.1).

Zur Frage der ökologischen Risikoabschätzung sei Folgendes ergänzt: Es wurde in den vorangegangenen Kapiteln argumentiert, dass bei den FF-GVP die teilweise anzunehmenden komplexeren Eingriffen in den Primär- und Sekundärstoffwechsel eine Zunahme von Sekundäreffekten hervorrufen können, von denen nicht nur gesundheitliche, sondern auch ökologische Risiken ausgehen könnten. Bei den PMP- und PMI-Pflanzen wiederum könnte die Zunahme von ökologisch relevanten Sekundäreffekten möglicherweise besonders durch die Maximierung der Transgenexpression bewirkt werden. Dadurch könnte sich theoretisch das Problem indirekter und langfristiger Folgen verstärken, deren Erfassung und Bewertung aufgrund der notwendigerweise unsicheren Erkenntnislage grundsätzlich ein besonders schwieriges methodisches und auch wissenschaftlich umstrittenes Problem darstellt. Als zentrale Maßnahme der Risikoabschätzung (bzw. auch hier eher des Risikomanagements) wurde im Rahmen der Novellierung der EU-Freisetzungsrichtlinie ein verpflichtendes Nachzulassungsmonitoring eingeführt (vgl. hierzu TAB 2000a). Bestehen bleibt dennoch die Herausforderung, indirekte und langfristige Folgen bzw. Risiken so umfassend wie möglich vor einem Inverkehrbringen abzuschätzen. Hierzu gibt es nur eine – verständlicherweise – sehr allgemeine bzw. sehr theoretische Debatte, die nicht spezifisch für nutzungsveränderte GVP ist und daher hier nicht weiter behandelt wird.

Bei transgenen Bäumen ist die konkrete Risikoabschätzung, verglichen mit den üblichen annuellen landwirtschaftlich genutzten Kulturen, noch sehr wenig entwickelt. Insbesondere das Merkmal der Langlebigkeit und der Fähigkeit zur Verbreitung sowie die vergleichsweise geringen züchterischen Erfahrungen auch mit konventionellen Baumarten machen es derzeit schwer vorstellbar, dass auf absehbare Zeit in der EU transgene Bäume für einen Freilandanbau zugelassen werden, solange man davon ausgeht, dass entsprechende Anforderungen an Risikoabschätzung und -vermeidung wie bei einjährigen Pflanzen gestellt werden. Zumindest für den Einsatz im Forstbereich können recht nahe liegende prinzipielle Gründe benannt werden, die gegen eine Freisetzung transgener Bäume sprechen, z. B. allein die Schwierigkeit, eine Zulassung nur zeitlich befristet zu erteilen und im Fall einer Beobachtung schädlicher Auswirkungen die entsprechenden Bäume aus dem Ökosystem zu entfernen (so wie es die RL 2001/18/EG vorsieht). Ein Plantagenanbau von transgenen obst-, möglicherweise auch holzliefernden Bäumen ist sicherlich eher vorstellbar (und wird ja in Nicht-EU-Ländern auch schon betrieben). Eine Debatte über dafür nötige Regelungen mit einem spezifisch auf mehrjährige GVP zugeschnittenen Risikoabschätzungskonzept ist allerdings in der EU noch nicht geführt worden (Spök et al. 2004, S. 93).

#### **Ein übergreifendes Problem: Mögliche Verbesserungen der gesundheitlichen Sicherheitsbewertung von Lebensmitteln**

Die Risikoabschätzung nach Verordnung 1829/2003 orientiert sich, wie auch die vorher einschlägige Novel-Food-Verordnung, am Konzept der substanzialen Äquivalenz.

Hierbei wird die zu bewertende transgene Pflanze bzw. das transgene Lebensmittel mit einer konventionellen Pflanze bzw. einem konventionell hergestellten Lebensmittel verglichen. In Abhängigkeit von den Vergleichsergebnissen aus molekularen, agronomischen und morphologischen Untersuchungen werden dann die weiteren erforderlichen Untersuchungen festgelegt (Spök et al. 2004, S. 78). Der Vergleich des neuartigen, transgenen Lebensmittels mit dem konventionellen, nicht transgenen Lebensmittel erfolgt einzelfallspezifisch und erfasst funktionelle Charakteristika des Genprodukts sowie den Einfluss auf den Gesamtgehalt des entsprechenden Nahrungsmittels an Nährstoffen und toxischen Substanzen (OECD 1998, nach Schütte et al. 2000, S. 22). Beim Bewertungsergebnis werden drei Fallgruppen unterschieden (OECD 1996):

- Vollständige substanzialle Äquivalenz zwischen neuartigem und traditionellem Nahrungsmittel liegt vor, wenn das Endprodukt das neu eingeführte Protein nachweislich nicht mehr enthält (z. B. Zucker aus gentechnisch veränderten Zuckerrüben) oder das neu eingeführte Protein auch bislang schon Teil des entsprechenden Nahrungsmittels war. In diesem Fall sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich.
- Eingeschränkte substanzialle Äquivalenz liegt vor, wenn das eingeführte Gen(produkt) bislang nicht Bestandteil der Nahrung war, aber keinen weitergehenden Einfluss auf die Nahrungsmittelzusammensetzung ausübt. In diesem Fall sind neuartiges und traditionelles Nahrungsmittel in jeder Hinsicht identisch, mit Ausnahme des transformierten Merkmals (z. B. bei Bt- oder HR-Pflanzen). Hier muss ausschließlich das neue Protein einer toxikologischen Analyse unterzogen werden.
- Keine substanzialle Äquivalenz liegt vor, wenn das transformierte Merkmal die Produkteigenschaften verändert, beispielsweise die Fettsäurezusammensetzung oder der Wassergehalt. In diesem Fall muss nicht nur das eingeführte Protein, sondern müssen auch die jeweils beeinflussten Substanzen bzw. Stoffgruppen toxikologisch untersucht werden.

Schon für die 1. Generation von GVP wurde grundsätzliche Kritik am Konzept der substanzialen Äquivalenz dahingehend geäußert, dass für die Bewertung möglicher Sekundäreffekte ein sehr eingeschränktes Set an Inhaltsstoffen quasi als Indikator herangezogen wird (z. B. Kleter et al. 2000; Kuiper et al. 2001; Spök et al. 2002 u. 2003; TAB 2000a). Die Einschätzung, dass dies in höherem Maße auf FF-GVP zutrifft, weil hier mit höherer Wahrscheinlichkeit Verschiebungen im Pflanzenmetabolismus zu erwarten sind, wird u. a. in Dokumenten der OECD-„Task Force for the Safety of Novel Foods and Feeds“ vertreten (OECD 2002a u. b). Dort wird mit Blick auf die ernährungsphysiologische Bewertung von Lebens- und Futtermitteln der nächsten Generation von einer erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Sekundäreffekten ausgegangen und daher ein erweitertes Set an Vergleichs- bzw. Untersuchungsparametern empfohlen (Spök et al. 2004, S. 80).

Über den Umfang dieser notwendigen Erweiterung gibt es eine kontroverse Debatte, die im Projekt des TAB aufgrund der gewählten Schwerpunktsetzung zum Thema „Molecular Farming“ (s. Kap. I) nicht vertieft aufgearbeitet werden konnte. Hierfür wäre eine fundierte Beschäftigung mit dem Gesamtkomplex gesundheitliche Sicherheitsbewertung von neuartigen bzw. funktionellen (gentechnisch und nicht gentechnisch produzierten) Lebensmitteln nötig – eine hochkomplexe und umfangreiche Frage, die seit Jahren z. B. in verschiedenen Gremien der FAO/WHO, der OECD, der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA und den früheren wissenschaftlichen Beratungsgremien der EU, dem International Life Sciences Institute (ILSI) und z. B. im Rahmen des EU-Forschungsprojektes ENTRANSFOOD (European Network on the Safety Assessment of Genetically Modified Food Crops) behandelt wurde und wird (Spök et al. 2004, S. 75 f.). Dies war im Rahmen des Projektes nicht zu leisten, daher soll an dieser Stelle nur ein Hinweis zum vermutbaren Problemlösungspotenzial verbesserter Risikoabschätzungsmethoden gegeben werden: Theoretisch ließe sich die Anzahl von Untersuchungsparametern genauso wie z. B. der Aufwand möglicher Fütterungsversuche mit Tieren beliebig steigern. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass durch eine besonders umfängliche Ausdehnung der Untersuchungen automatisch das Ergebnis eindeutiger wird – in vielen Fällen dürfte das Gegenteil eintreten. Häufig wird es so sein, dass, je mehr Daten zu biochemischen Stoffprofilen oder von physiologischen Untersuchungen aus Fütterungsstudien vorliegen, desto mehr Interpretationsmöglichkeiten entstehen. Dies wird hier betont, nicht um die mögliche Sinnhaftigkeit erweiterter Untersuchungssets anzuzweifeln, sondern um hervorzuheben, dass die möglichen Erweiterungen und Verfeinerungen der Risikobewertung die Debatten über ihre Aussagekraft aller Voraussicht nach nicht entscheidend entschärfen werden. Die in der europäischen Öffentlichkeit heftigsten Kontroversen über GVP (von der Pusztai-Kartoffel bis zum im Juni 2005 aktuellen Fall des MON863-Maises) betrafen in den vergangenen Jahren immer Fragen nach möglichen gesundheitlichen Auswirkungen, deren Abschätzbarkeit, die Interpretation der Versuchsergebnisse und den Umgang mit diesen Informationen.

#### 4. Confinement, Containment und Koexistenz

Die vorangegangene Darstellung der Risikodebatte zu nutzungsveränderten GVP hat gezeigt, dass in vielen abseh- oder denkbaren Fällen ein Risikomanagement, wie es bislang bei als Lebens- oder Futtermittel angebauten GVP üblich war, für den Umgang mit PMI- und PMP-Pflanzen nicht hinreichend erscheint. Als zentrale Maßnahmen gelten die Einschließung entsprechender GVP und die strikte Separierung von der Lebens- und Futtermittelkette, wie sie z. B. auch in Kanada und den USA derzeit praktiziert wird (Kap. V.1). Die folgenden Kapitel stellen auf der Grundlage des Gutachtens von M. Pohl und N. Arndt (Pohl/Arndt 2004) Ansätze, Wirkungswei-

sen und derzeit absehbare Potenziale von Confinement- (Kap. IV.4.1) und Containmentmethoden (Kap. IV.4.2) vor, fassen den Stand der Regulierung zur Gewährleistung der Koexistenz von gentechnikfreier und gentechniknutzender Landwirtschaft zusammen (Kap. IV.4.3) und ziehen ein Zwischenfazit, was diese Ergebnisse für den Anbau von PMI- und PMP-GVP bedeuten (Kap. IV.4.4). Weitergehende Folgerungen für Regulierung und Forschungsförderung werden dann in den Kapiteln V und VI diskutiert.

#### 4.1 Confinement (biologische Begrenzung)

Unter dem Begriff Confinement werden im Folgenden Forschungsansätze betrachtet, die versuchen, biologische Besonderheiten von Pflanzen zu nutzen oder durch molekularbiologische Methoden biologische Prozesse zu steuern, die eine Ausbreitung der Transgene von GVP verhindern können. Einen ersten Überblick zu Entwicklungsstand, Eigenschaften und Bewertung gibt Tabelle 41.

##### 4.1.1 Ausbreitungsbegrenzung durch Nutzung pflanzenspezifischer „Nicht-Verbreitungseigenschaften“

Die ersten vier Methoden aus Tabelle 41 zielen auf die Nutzung bzw. Beeinflussung vorhandener pflanzenspezifischer Eigenschaften für das Confinement, während die übrigen Methoden auf der Auskreuzungsbegrenzung durch die Entwicklung von „Nicht-Verbreitungsstrukturen“ beruhen.

Die Fortpflanzung bei Pflanzen stellt insgesamt ein sehr vielgestaltiges und schwer überschaubares Geschehen dar. Deshalb sei lediglich grundsätzlich darauf hingewiesen, dass zum einen häufig mehrere Fortpflanzungsstrategien bei einer Pflanzenart existieren (z. B. geschlechtliche und vegetative, also durch Sprossung u. ä.) und dass zum anderen Übergänge bzw. Mischformen zwischen verschiedenen Mechanismen auftreten (z. B. zwischen Selbst- und Fremdbefruchtung). Dies ist wichtig für die Beurteilung des möglichen Schutzbeitrags der jeweiligen pflanzlichen Eigenschaften gegen eine unkontrollierte und unerwünschte Ausbreitung.

Die wichtigste Blühcharakteristik zur Förderung der Fremdbefruchtung ist die Diözie (Zweihäusigkeit). Hier sind männliche und weibliche Gameten auf verschiedene Pflanzen verteilt. Bei monözischen (einhäusigen) Pflanzenarten können männliche und weibliche Gameten an verschiedenen Stellen oder zu verschiedenen Zeiten auf ein und demselben Individuum gebildet werden. Angiospermen (bedecktsamige Blütenpflanzen) besitzen meist zwittrige (zweigeschlechtige) Blüten mit männlichen und weiblichen Blütenteilen (Androeceum und Gynoeceum). Oftmals zeichnen sie sich durch Selbstinkompatibilität aus. Bei manchen Gattungen sind die Blüten auch so gebaut, dass eine zufällige Übertragung von eigenem Pollen auf die Narbe weitgehend oder ganz unterbunden wird. In diesem Fall ist meist die Mitwirkung von Bestäuberorganismen notwendig (Pohl/Arndt 2004, S. 2004, S. 8 f.).

Tabelle 41

**Methoden zur Ausbreitungsbegrenzung bei gentechnisch veränderten Pflanzen**

Methoden	Entwicklungsstand	Eigenschaften	Bewertung
Selbstbestäubung (Kleistogamie)	Konzeptphase	effektiver Schutz vor Pollenverbreitung durch ausbleibende Blütenöffnung	komplexe Genregulation, noch keine Prognosen zur Stabilität und „Dichtheit“
Genominkompatibilität (Kreuzungsinkompatibilität)	Konzeptphase	direkte Nutzbarkeit bei Auswahl entsprechender Kulturpflanzen als Transgenempfänger	beschränkte Anwendungsmöglichkeit, selten auch Bildung von Hybriden trotz Inkompatibilität
vegetative Samenbildung (Apomixis)	Konzeptphase	agronomischer Zusatznutzen (z. B. bei Hybridzüchtungen)	komplexe Genregulation, nur sinnvoll in Kombination mit Pollensterilität
Confinementpflanzen (ohne Auskreuzungspartner)	anwendbar	keine komplexe Technologie, Effektivität gut einschätzbar	agronomisch nur beschränkt einsetzbar
transplastome Pflanzen (maternale Transgenvererbung)	Entwicklungsphase, nahe der Anwendungsreife	ökonomisch relevant, effektive Verminderung der Auskreuzungsmöglichkeit	für Gymnospermen und einige Angiospermen nicht nutzbar, in der Regel vermutlich geringfügig undicht
männliche Sterilität (Pollensterilität)	Anwendungsphase	Anwendungsreife bereits erreicht, Nutzung zur Hybridpflanzenproduktion	keine Langzeitstudien zur Dichtigkeit des Systems
Samensterilität (gurts, „Terminatorgene“)	theoretisch anwendbar (zahlreiche patentierte Systeme)	effektive Ausbreitungsvermeidung durch Blockierung des Fortpflanzungsweges	keine Evaluierung mögl., Undichtigkeit ist anzunehmen, schwer abschätzbare Auswirkungen in Wildpopulationen
Transgenhemmung	Entwicklungsphase	Begrenzungswirkung auch nach Entweichen eines Transgens	nur Etablierung, nicht Auskreuzung des Transgens wird verhindert, Vermischungsprobleme
spezifische Expressionskontrolle	Entwicklungsphase	teils transiente Expression in Sicherheitssystemen ohne verbreitungsfähige Organismen	nur Teilaspekte für Confinementssysteme nutzbar, Evaluierung wg. komplexer Regulation nicht möglich
Genexcision	Entwicklungsphase	Confinement nur für die entbehrlichen DNA-Sequenzen (z. B. Markergene)	noch keine Projekte zur Genexcision bei Auskreuzung des Transgens

Quelle: Pohl/Arndt 2004, S. 7 f.

**Selbstbestäubung (Kleistogamie)**

Blüten, deren Selbstbestäubung und Selbstbefruchtung innerhalb der geschlossenen Blüte stattfinden, nennt man kleistogam. Häufig bilden sich dabei nur rudimentäre Blüten, die sich erst nach der Fruchtbildung öffnen. Allerdings sind nur wenige Arten, z. B. manche Gräser, ausschließlich kleistogam – meist treten an derselben Pflanze auch voll funktionsfähige und fremdbefruchtete Blüten auf (Pohl/Arndt 2004, S. 2004, S. 9 f.).

Das Phänomen der Kleistogamie wird seit längerem erforscht, um es (z. B. beim Reis) möglicherweise für ein Confinement einzusetzen. Bislang sind jedoch noch zu wenig molekularbiologische und genetische Details bekannt, um z. B. mit gentechnischen Methoden eine Kleistogamie herbeizuführen. Außerdem wurde in natürlich vorkommenden, kleistogamen Reis-Wildreis-Komplexen ein Transfer von Genen beobachtet (Daniell 2002), was auf eine prinzipielle „Undichtigkeit“ des Systems deuten könnte. (Pohl/Arndt 2004, S. 10).

### Genom- bzw. Kreuzungsinkompatibilität

Neben der räumlichen Nähe bzw. Erreichbarkeit ist die erfolgreiche Befruchtung insbesondere von der sog. Kompatibilität der Kreuzungspartner, also dem Zusammenpassen abhängig. Der männliche Pollen, der auf die Narbe einer Blütenpflanze gelangt, muss erst noch verschiedene Entwicklungsphasen durchlaufen, bevor die eigentliche Befruchtung der pflanzlichen Eizelle stattfinden kann. Bei zwittrigen Pflanzen findet man häufig eine sog. Selbstinkompatibilität, die eine Selbstbefruchtung verhindert (Pohl/Arndt 2004, S. 10 f.).

Für ein mögliches Confinement transgener Pflanzen ist besonders die Frage der Genom(in)kompatibilitäten zwischen verwandten Arten bzw. innerhalb verschiedener Sorten oder Linien einer Art von Bedeutung. Kulturpflanzen verfügen in vielen Fällen über polyploide Genome (bei denen die ursprüngliche Chromosomenzahl vervielfacht worden ist) oder sind in anderer Weise gegenüber verwandten Wildpflanzen verändert, woraus teilweise Kreuzungsbarrieren resultieren. Dieses Kreuzungsverhalten kann für einzelne Kulturformen bzw. Genomtypen mit recht hoher Zuverlässigkeit bestimmt werden, so dass z. B. für eine Transformation besonders wenig kreuzungsfähige Typen ausgewählt werden können (unter der Voraussetzung, dass sie ansonsten die gewünschten Qualitätseigenschaften aufweisen). Allerdings bleibt eigentlich immer eine gewisse Auskreuzungsfähigkeit in verwandte Wildformen vorhanden oder kann über Rückkreuzungen mit anderen Kulturformen wieder erlangt werden. Dies ist einer der Gründe, warum selbst beim intensiv untersuchten Raps (*Brassica napus* L.) ganz unterschiedliche Ergebnisse zur Hybridbildung z. B. mit Hederich (*Raphanus raphanistrum* L.) vorliegen (Pohl/Arndt 2004, S. 11).

Als alleinige Confinementmaßnahme funktioniert natürlich vorkommende Genominkompatibilität in Kulturpflanzen und deren Wildverwandten daher nicht. Eine genauere Kenntnis der molekularen Zusammenhänge wird zwar eventuell noch genauere Vorhersagen über eine Hybridbildung erlauben, entscheidend für die Beurteilung der Möglichkeit von Auskreuzungen bleibt aber die Anwesenheit von verwandten Wildarten überhaupt (Pohl/Arndt 2004, S. 12).

### Vegetative Samenbildung (Apomixis)

Eine vegetative Samenbildung (Apomixis), d. h. ohne Befruchtung, kann auf unterschiedliche Weise ablaufen. Unterschieden wird u. a. danach, ob die Samenbildung tatsächlich gänzlich autonom oder doch erst nach Bestäubung (als auslösendes Ereignis) einsetzt (Pohl/Arndt 2004, S. 13). Genetisch entscheidend bleibt das Resultat, dass die apomiktisch entstandenen Nachkommen das gleiche Genom aufweisen wie die Elternpflanze.

Obgleich bei mehr als 400 Pflanzenarten apomiktische Samenbildungsprozesse beobachtet wurden, sind sie unter agronomisch bedeutsamen Kulturpflanzen nicht verbreitet (Baroux et al. 2002). Forschungsbemühungen gehen dahin, die zugrunde liegenden molekularen Abläufe

detailliert zu erkunden, um dann gegebenenfalls transgene Pflanzen entwickeln zu können, die Samen ausschließlich durch Apomixis bilden. In Verbindung mit einer Unterdrückung der Pollenbildung würden entsprechende Pflanzen ein geschlossenes Fortpflanzungssystem darstellen. (Pohl/Arndt 2004, S. 14)

Zur molekularbiologischen Implementierung obligat vegetativer Fortpflanzung wäre es möglich, eine Fehl-expression spezieller Reproduktionsgene zu bewirken. Alternativ wäre auch die Übertragung von Reproduktionsgenen aus apomiktischen Pflanzen in sexuell reproduzierende Pflanzen denkbar. Diese Gene erwiesen sich jedoch bisher als schwer fassbar. Genetische Kartierungsarbeiten haben gezeigt, dass die Genorte für Apomixis, z. B. in verschiedenen Grasarten, nicht homolog sind (Pohl/Arndt 2004, S. 15; Spillane et al. 2004).

Über die Wahrscheinlichkeit bzw. Verlässlichkeit, mit der gentechnisch erzeugte Apomixissysteme sich tatsächlich vegetativ reproduzieren würden, lässt sich nur spekulieren, da bisher keine Modellpflanzen hergestellt werden konnten. Ein besonders heikler Punkt ist die gleichzeitige Garantie der notwendigen männlichen Sterilität. Diese ist auf jeden Fall aus ökologischen Gründen wichtig, weil eine Auskreuzung in verwandte Arten Veränderungen in der Struktur der betroffenen Wildpopulationen mit sich bringen könnte. Die Veränderung des Reproduktionsverhaltens ist generell als sensibler Parameter bei der Betrachtung der Fruchtbarkeit von Wildpflanzen und der damit verbundenen Populationsdynamik zu berücksichtigen (Pohl/Arndt 2004, S. 16).

### Nutzung von „Confinement-/Containmentpflanzen“ ohne Auskreuzungspartner

Die am einfachsten erscheinende Maßnahme zur Vermeidung bzw. Begrenzung einer Transgenausbreitung ist die Verwendung von Kulturpflanzenarten, die keine Kreuzungspartner in den Anbaugebieten haben. Berücksichtigt werden müssen hier neben den verwandten und kreuzbaren Wildformen auch alle Kulturformen, die über eine Hybridisierung die transgenen Eigenschaften erwerben können. Um als „Confinementpflanze“ gelten zu können, dürften sich die Kulturpflanzen allerdings auch nicht (bzw. in der üblichen Kultivierungsform in der Regel nicht) generativ vermehren.

#### 4.1.2 Auskreuzungsbegrenzung durch „Nicht-Verbreitungskonstrukte“

Mit verschiedenen Ansätzen wird versucht, transgene Pflanzen zu konstruieren, die ihre rekombinanten Erbinformationen nicht verbreiten. Dies kann auf der Ebene der Pollenbildung versucht werden oder aber auf Ebene der Samen. Pollen- oder Samensterilität sind entscheidende Eigenschaften, um die Ausbreitungsfähigkeit transgener Pflanzen zu beeinflussen. Wie bei allen Systemen zur Begrenzung einer Verbreitung gilt es auch hier, die Grenzen der verschiedenen Ansätze auszuloten und eine Einschätzung der „Dichtheit“ der Systeme zu gewinnen (Pohl/Arndt 2004, S. 17).

**Chloroplastentransformation**

Chloroplasten werden im Allgemeinen bei der sexuellen Reproduktion nur mütterlich weitergegeben. Etwa zwei Drittel aller höheren Pflanzen zeigen eine strikt maternale Plastidenvererbung, darunter Mais, Soja und Reis oder auch die besonders gut erforschte Modellpflanze Arabidopsis (Maliga 2004). Eine gezielte Transformation der Chloroplasten (d. h. nicht des Zellkerns) (s. a. Kap. III.2.3.1) kann daher angestrebt werden, um die Ausbreitung der transgenen Eigenschaften über den Pollen zu vermeiden. Das häufigere Motiv waren und sind jedoch (methodische) Vorteile, die das eigentliche Ziel der gentechnischen Veränderung, nämlich die erfolgreiche Integration und Expression des Transgens betreffen. Dazu gehören u. a. (Pohl/Arndt 2004, S. 18, nach Bansal/Sharma 2003)

- die Expression mehrerer Gene in Kombination (in einem Operon),
- ein höheres Expressionsniveau,

- die Vermeidung von Gene-Silencing („Genstilllegung/unterdrückung“) und von
- Positionseffekten im Kerngenom.

Zu den Pflanzenarten, bei denen erfolgreich transplastome Organismen hergestellt werden konnten, gehören Tabak, Kartoffel, Raps, Arabidopsis thaliana (Acker-schmalwand), Lesquerella fendlerie (Spaltblume) und Reis (Pohl/Arndt 2004, S. 19, nach Maliga 2004).

Vor einer Nutzung von transplastomen Pflanzen als Confinementsystem wäre detailliert zu bestimmen, bei welchen Pflanzenarten väterliche Vererbung der Chloroplasten in welchem Umfang auftritt. Es gibt bereits eine Reihe von Untersuchungen (Tab. 42), die eine solche paternale Weitergabe bei vielen Kulturarten zumindest in Ausnahmen nachgewiesen haben. Für genauere Werte müssten die Stichproben wohl vergrößert werden, in vielen Fällen fehlen auch noch geeignete molekulare Marker (Pohl/Arndt 2004, S. 20 f.).

Tabelle 42

**Chloroplastenvererbungsmodus bei Pflanzespezies**

Pflanzenart	maternale Chloroplastenvererbung	paternale und biparentale Chloroplastenvererbung	Quelle
Tabak ( <i>Nicotiana tabacum</i> )	Regelfall	in Ausnahmen (0,07 %)	Avni et al. 1991.
Nicotiana plumbaginifolia	Regelfall	in Ausnahmen (2,5 %)	Medgyesy et al. 1996
Kolbenhirse ( <i>Setaria italica</i> )	Regelfall	in Ausnahmen (0,003 %)	Wang et al. 2004
Roggen ( <i>Secale cereale L.</i> )	Regelfall	vorkommend	Mogensen/Rusche 2000
Süßkartoffel ( <i>Ipomoea batatas</i> )	Regelfall	vorkommend	Wang et al. 2004
Kichererbse ( <i>Cicer arietinum</i> )	Regelfall	vorkommend	Wang et al. 2004
Futterwicke ( <i>Vicia sativa</i> )	Regelfall	vorkommend	Wang et al. 2004
Luzerne ( <i>Medicago sativa</i> )	Regelfall	vorkommend	Wang et al. 2004
Petunie ( <i>Petunia hybrida</i> )	Regelfall	vorkommend	Derepas/Dulieu 1992
Gartenbohne ( <i>Phaseolus vulgaris</i> )	Regelfall	vorkommend	Wang et al. 2004
Geranie ( <i>Geranium spec.</i> )	Regelfall	vorkommend	Wang et al. 2004
Kiwi ( <i>Actinidia spec.</i> )	selten/nie	im Regelfall paternal	Chat et al. 1999
Wiesenschwingel ( <i>Festuca pratensis</i> )	Regelfall	mögl. in Rückkreuzungen mit L. perenne	Kiang et al. 1994
Weidelgras ( <i>Lolium perenne</i> )	Regelfall	selten, in Rückkreuzungen gefunden	Kiang et al. 1994

Quelle: Pohl/Arndt 2004, S. 20 (Quellenangaben nach Maliga 2004; Wang et al. 2004)

Eine gewisse „Undichtigkeit“ der maternalen Chloroplastenvererbung dürfte aber insgesamt eher als Regel denn als Ausnahme angesehen werden, so dass eine 100 prozentige Sicherheit vor der Verbreitung von Transgenen nicht gegeben ist.

Neben der paternalen Weitergabe tritt auch eine Verlagerung von Chloroplastengen in den Zellkern auf, ein zwar seltener, aber doch üblicher Vorgang bei nativer DNA und daher wohl auch bei rekombinanten Abschnitten auftretend (Stegemann et al. 2003). Die bislang beschriebenen Frequenzen liegen bei etwa  $10^{-4}$ – $10^{-5}$ . Translokationen von Genen aus dem Plastom ins Kerngenom sind in der Evolution der Pflanzen ein üblicher Vorgang gewesen, wie sich aus dem Vergleich von DNA-Sequenzanalysen belegen lässt (Pohl/Arndt 2004, S. 21 f.). Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass Transgene in transplastomen Pflanzen unter prokaryontischen Regulationssequenzen exprimiert werden und diese Transgene daher nach einem Pollentransfer als Bestandteil des Kerngenoms in den Auskreuzungsprodukten nicht aktiv sind (Huang et al. 2003). Hierfür bedarf es weiterer Reorganisationen im Kerngenom (Pohl/Arndt 2004, S. 23).

Neben diesen beiden „Undichtigkeiten“ bei der Chloroplastenvererbung muss mit Blick auf eine Eignung als Confinementmaßnahme grundsätzlich bedacht werden, dass eine Weitergabe der transgenen Eigenschaft nur über die Pollen vermindert wird, nicht aber dann, wenn die transgene Pflanze mütterlicherseits bei einer Kreuzung mit einer wildverwandten Art als Elter dient. Fortgesetzte Rückkreuzungen würden das Transgen in den entstehenden Hybriden und sich daraus entwickelnden Wild-/Kulturpflanzenkomplexen stabilisieren. In späteren Generationen kann, unter Umständen über den Transfer des Chloroplastentransgens ins Kerngenom, auch eine volle Pollenübertragbarkeit entstehen. Auch die Verbreitung von chloroplastencodierten Herbizidresistenzen (psbA – Triazinresistenz) in Wildarten kann als Indiz für die niedrige, aber reale Frequenz der biparentalen Verbreitung plastidärer DNA gewertet werden (Pohl/Arndt 2004, S. 22 f.; Wang et al. 2004).

Insgesamt betrachtet, kann die Nutzung transplastomer Pflanzen theoretisch das Ausmaß der Transgenverbreitung stark reduzieren. Entscheidend für die Tauglichkeit des Systems ist, wie auch bei allen anderen Maßnahmen, mit welchem Anspruch das Confinementsystem betrachtet wird (Kap. IV.4.4).

### Samensterilität (Terminatortechnologie)

Die Bildung steriler Samen stellt eines der effektivsten Confinementsysteme zur Begrenzung der Transgenverbreitung dar. Mit verschiedenen Systemen wird versucht, die Keimung von Samen transgener Pflanzen zu verhindern, aber gleichzeitig eine Vermehrung zu Züchtungs- und Produktionszwecken zu ermöglichen. Betrachtet werden muss auch in diesem Confinementsystem eine Verbreitung durch Auskreuzung über den Pollen der transgenen Pflanze (paternal) und über das Samenmaterial gegebenenfalls nach Einkreuzung von Wild- oder Unkrautformen (maternal). Eine Samensterilität, die sowohl

die von der transgenen Pflanze gebildeten Samen betrifft als auch bei einer Verbreitung durch Pollen der transgenen Pflanze an den Hybridsamen vererbt wird, blockiert sowohl den paternalen als auch den maternalen Verbreitungsweg (Pohl/Arndt 2004, S. 23).

Eine Reihe von Patenten befasst sich mit induzierbaren bzw. reprimierbaren Samensterilitätssystemen. Die Patente enthalten verschiedene Komponenten und Optionen, mit denen die Samensterilität erreicht werden kann (Tab. 43).

Im Allgemeinen wurden die Ansätze zur Samensterilisierung als Terminatortechnologie oder Technology Protection System (TPS) bezeichnet. In jüngerer Zeit hat sich die Bezeichnung „gurt“ (genetic use restriction technology) durchgesetzt. Gelegentlich wird auch der Begriff GeneGuard genutzt, um ein System zu kennzeichnen, in dem Fremdgene an ein Regulationssystem gekoppelt werden, das deren Expression außerhalb der Kultivierungsflächen verhindert (Pohl/Arndt 2004, S. 26 f.). Eine praktische Anwendung des Systems in der Saatgutindustrie findet aufgrund des öffentlichen Druckes und der Selbstverpflichtung einiger Konzerne zum Verzicht bisher nicht statt. Da die Entwicklung der Systeme auch nicht primär zur Verhinderung der Ausbreitung von Transgenen betrieben wurde, sind sie dahingehend auch nicht detailliert evaluiert (Pohl/Arndt 2004, S. 27).

Die beschriebenen Systeme zeigen meist gewisse Undichtigkeiten, die schon im Labormaßstab festgestellt werden. Das Zusammenspiel mehrerer Regulationselemente innerhalb eines Systems führt unter Umständen dazu, dass die Unterdrückung der Samenfruchtbarkeit nicht in allen Fällen funktioniert. Dazu kommt, dass über Rekombinationsvorgänge während der Fortpflanzung einzelne Elemente im genomischen Kontext verschoben werden können. Die Lokalisierung von Strukturgenen, Repressorgen und Induktor ist wichtig für eine Funktionsfähigkeit des Systems. Folgende kritische Punkte müssten mit Prüfungen an den transgenen Pflanzen fallspezifisch evaluiert werden (Pohl/Arndt 2004, S. 27):

- Expressionsstabilität des Entwicklungsstörungs-gens (z. B. Toxin oder Enzym)
- Interaktion des Induktors mit der Umwelt oder dem GVO
- Aufnahme und Wirksamkeit des Induktors
- Aktivität der gegebenenfalls vorhandenen Rekombinase
- Kopplung von gegebenenfalls vorhandenen Strukturgenen an sog. Lethal-Gene
- Stabilität des Repressors

Die Evaluierung der Dichtheit der Systeme steht noch am Anfang und ist wegen der möglicherweise vorhandenen Überschneidungen mit Interessen der Patentinhaber nicht uneingeschränkt möglich. Die genannten Untersuchungsaspekte schließen nicht die Frage der Umweltverträglichkeit von „gurts“ ein. Hierzu müssten wiederum fallspezifisch Untersuchungen zum Umweltverhalten und zu



Tabelle 43

**Funktionsprinzip verschiedener Samensterilitätssysteme**

Typ	Repressor	Induktor	Blockierung	Rekombinase	Toxin/ Enzym	Repressor- Bindung
Typ I: Induzierbare Samensterilität; z. B. Delta & Pine Land Comp.	Repressorprotein (konstitutiv exprimiert)	Tetracyclin (Repressordeaktivierung)	„blocking DNA“ (blockiert Expression des RIP-Gens)	„cre“ (entfernt die von <i>lox-sites</i> flankierte <i>blocking-DNA</i> )	Saporin (ribosomen-inaktivierendes Protein)	Repressor <i>binding-site</i> (am Rekombinasegen)
Typ II: Repri-mierbare Samensterilität; z. B. Scherthner et al. 2003	tetR (Genprodukt bindet an <i>tetO</i> )	Induktion durch Kreuzung der Zuchtlinien „SL“ und „R“			<i>iaaM</i> , <i>iaaH</i> (Auxinüberproduktion, in „SL-Linie“)	<i>tetO-site</i> am TOP-Promotor des „SL-Gens“
Kuvshinov et al. 2001	<i>barstar</i> (Barnsase inhibitor)	Heat-shock-Induktion des <i>barstar</i> -Gens			<i>barnase</i> (mit samen-spezifischem Promotor)	

Quelle: Pohl/Arndt 2004, S. 26

möglichen Folgen für die Populationsentwicklung verwandter Arten durchgeführt werden (Pohl/Arndt 2004, S. 27 f.).

**Männliche Sterilität (Pollensterilität)**

Die Nutzung natürlich vorkommender männlicher Sterilitätssysteme ist insbesondere bei Zuckerrüben sehr gut etabliert. Es werden männlich sterile Zuchtlinien verwendet, die eine cytoplasmatisch codierte Sterilität ausprägen. Diese Sterilität ist abhängig von der Konstellation der Gene im Kern. So genannte „Restorerogene“ im Kerngenom heben die Sterilität durch das in Zellorganellen lokalisierte cytoplasmatische Genom auf. Dieses Wechselspiel von CMS-Plasma (cytoplasmatic male sterility) und Restorerogenen ist hinreichend gut verstanden, um es in der klassischen Hybridzüchtung seit vielen Jahren erfolgreich zu nutzen (Hjerdin-Panagopoulous et al. 2002). Darüber hinaus wird die CMS-Sterilität als Kulturpflanzenmerkmal auch für Untersuchungen zur Aufdeckung von potenziellen Verbreitungswegen in Wild-/Kultur-rübenkomplexen benutzt (Viard et al. 2004). Zwischen cytoplasmatisch sterilen und voll fertilen Pflanzen gibt es viele Übergangsformen, da die Ausprägung von einer Vielzahl möglicher Kombinationen von Genen im Kern und im Cytoplasma abhängig ist. Absolute Sterilität bilden nur die reinen Zuchtlinien aus, die mit speziellen Erhalterlinien vermehrt werden. Die zur Produktion bestimmten Hybriden sind im Allgemeinen voll fertil (Pohl/Arndt 2004, S. 28).

Die Nutzung von natürlich vorkommenden Sterilitäten für biotechnologische Zwecke zur Beschränkung der

Ausbreitungsfähigkeit von Transgenen ist bisher nicht etabliert worden. Die Komplexität der Wechselwirkungen zwischen Kern- und Plasmagenen stellt hier ein Hindernis für die molekularbiologische Bearbeitung dar (Pohl/Arndt 2004, S. 28 f.).

Die Einführung von Pollensterilität in transgene Pflanzen wird auf andere Weise erreicht und stellt das einzige Confinementsystem dar, das sich in der Anwendung befindet (MS1/RF1-Rapslinien, seit 1996 in der EU zugelassen). Die Zielsetzung, mit der das System bei der Firma Plant Genetic Systems in Belgien entwickelt wurde, ist jedoch weniger die Nutzung als Confinementsystem als vielmehr das Potenzial für die Hybridzüchtung gewesen (Pohl/Arndt 2004, S. 29). Auch in Zukunft wird dies das Hauptmotiv der Weiterentwicklung bleiben.

Die Technik der gezielten Erzeugung von Pollensterilität wird derzeit unter anderem an der Universität Würzburg auch für Tabak, Tomaten, Weizen und Raps etabliert (Goetz et al. 2001). Die Nutzbarkeit der induzierten Pollensterilität hat einen fortgeschrittenen Entwicklungsstand erreicht. Allerdings ist der Grad der Sterilität für verschiedene transgene Linien sehr variabel, weswegen zur Beurteilung der Dichtheit des Systems zur Nutzung als Confinementmaßnahme längerfristige Untersuchungen mit hohen Stichprobenzahlen notwendig sind (Pohl/Arndt 2004, S. 29 f.).

Es bleibt zu beachten, dass männliche Sterilität bei Kulturpflanzen nicht das Problem des Transgentransfers in Wildpopulationen ausschließen kann, da nur der Weg über die paternale Fortpflanzung blockiert wird. Es

besteht weiterhin die Möglichkeit, dass die betreffende transgene Kulturpflanze durch eine wildverwandte Pflanze befruchtet wird und sich die transgene Eigenschaft so über die entstehenden Samen in die Wildpopulation verbreitet (Pohl/Arndt 2004, S. 31).

### Transgenhemmung (Mitigation)

Das Konzept der Transgenhemmung beruht auf dem Versuch, die Fitness eines Auskreuzungspartners nach Erwerb eines Transgens zu vermindern. Dazu wird dem Transgen ein Element angefügt, das sich bei der Introgression in wildverwandte Arten negativ auf deren Fitness auswirkt (Gressel 2000). Das System funktioniert nur, wenn zumindest zwei Bedingungen erfüllt sind (Pohl/Arndt 2004, S. 31):

- Das Transgen und das Hemmungsgen müssen eng miteinander verbunden sein und müssen in Kombination vererbt werden.
- Das Hemmungsgen muss die Fitness des „Unkrautes“ maßgeblich beeinträchtigen, darf aber gleichzeitig die Kulturpflanze nicht behindern.

Beispiele für genetisch regulierte Eigenschaften, die für die Kulturpflanze neutral sein können, aber im Falle einer Auskreuzung für den entstehenden Hybrid negativ wirken, sind Samenreifung, Samenverbreitung oder Zwergwüchsigkeit (Pohl/Arndt 2004, S. 31).

Allerdings bestehen zwei prinzipielle Probleme bei diesem Ansatz: Zum einen muss 100 prozentig garantiert sein, dass Transgen und Hemmungsgen nicht voneinander getrennt vererbt werden können – angesichts der Variabilität genetischer Systeme keine realistische Eigenschaft. Zum anderen würde eine Auskreuzung in verwandte Kulturpflanzen gegebenenfalls nicht bemerkt werden, d. h. im Gegensatz zu den anderen vorgestellten Confinementvarianten bringt die Transgenhemmung keinen Vorteil für die Trennung der Produktionssysteme (Kap. IV.4.3). Am ehesten vorstellbar erscheint daher ein Einsatz als zweites, als Ersatzsicherheitssystem, wenn z. B. das primäre versagt (Pohl/Arndt 2004, S. 32).

### Spezifische Expressionskontrolle

Durch die Art der Transformation und der verwendeten Vektoren und Promotoren können gewebespezifische Expressionsmuster erreicht werden. Im Fall einer Auskreuzung wird dann das Gen zwar möglicherweise weitergegeben, aber in den entstandenen Hybriden nicht gebildet. Oder aber, und dies lässt eine gewebespezifische Expression als Confinementmaßnahme geeignet erscheinen, das Transgen wird gar nicht stabil in das Genom integriert, sondern funktioniert nur vorübergehend oder „transient“ (Kap. III.2.3.1). Ein gezielter gentechnischer Ansatz wäre die zusätzliche, ebenfalls nur vorübergehende Einbringung von Genen für Enzyme (sog. Rekombinasen), welche die eigentliche rekombinante DNA wieder aus dem Pflanzengenom entfernen können. Eine andere Variante besteht in der transienten Expression von zelltoxischen Genen, die nur auf die transgenen Zellen wirkt und diese zerstört (Pohl/Arndt 2004, S. 32 f.).

Die größte Bedeutung dürfte jedoch die transiente Expression von viralen Sequenzen erlangen, die auch bereits für die PMP-Produktion (bislang in Gewächshäusern) eingesetzt wird (Kap. III.2.3.1). Dabei können z. B. virale Gensequenzen eingesetzt werden, die das zu exprimierende „Zielgen“ tragen, aber nur im Zusammenwirken mit einem (ebenfalls rekombinanten) pflanzlichen Aktivierungsgen abgelesen werden. Die Eignung bzw. Bewertung solcher Systeme unter Confinementgesichtspunkten hängt u. a. davon ab, ob mit transgenen oder aber unveränderten Produktionspflanzen gearbeitet wird und ob die zur Infektion verwendeten viralen Konstrukte und Agrobakterien zur autonomen Replikation befähigt sind oder nicht. Von einer relativen Dichtheit der Systeme könnte ausgegangen werden, wenn

- keine Produktionspflanzen mit Kreuzungspartnern in der natürlichen Flora oder mit kreuzbare Kulturpflanzen in umgebenden Agrarflächen verwendet werden,
- die systemische Infektion der Produktionspflanze mit nachfolgender Rekombination der transient exprimierten Gene nicht zu einer Vererbung der rekombinanten DNA Sequenzen führt und
- die verwendeten Agrobakterien und viralen Konstrukte nicht verbreitungsfähig sind.

Dies betrifft allerdings nur einen möglichen „vertikalen“ Gentransfer, d. h. die „übliche“ Vererbung an die Folgegenerationen (der Pflanzen und Agrobakterien/Viren), nicht aber einen „horizontalen“ Gentransfer an weitere Mikroorganismen. Die Wahrscheinlichkeit horizontaler Gentransferprozesse ist beim Einsatz vieler verschiedener viraler, bakterieller und pflanzlicher Regulationselemente besonders schwer einschätzbar, im Fall z. B. der PMP-Produktion wohl besonders wichtig zu beachten (vgl. Kap. IV.1.2) (Pohl/Arndt 2004, S. 34).

### 4.2 Containment (physikalische Begrenzung)

Unter Containment werden im Folgenden Sicherheitsmaßnahmen zur physikalischen Begrenzung der Ausbreitung von GVO verstanden. Dabei geht es um Maßnahmen, die eine Ausbreitung durch die Luft, durch Tiere und über den Boden reduzieren sollen. Es kann meist nicht von einer vollständigen Verhinderung einer Ausbreitung ausgegangen werden. Selbst im Falle der „geschlossenen Anlage“ („contained use“) unter Bedingungen der Sicherheitsstufe S1 (s. u.) wird vom Gesetzgeber eine gewisse Ausbreitungswahrscheinlichkeit in Kauf genommen. Containmentmaßnahmen werden bislang meist nur bei Freisetzungen von transgenen Pflanzen und nicht prinzipiell für in Verkehr gebrachte transgene Kulturpflanzenarten angeordnet. Aus den zu erwartenden Regelungen zur Koexistenz (Kap. IV.4.3) und zur guten fachlichen Praxis für den Anbau von GVO ist jedoch für die Zukunft auch mit Containmentmaßnahmen – wie Isolationsabstände – für zugelassene GVO-Sorten zu rechnen (Pohl/Arndt 2004, S. 37). Containmentmaßnahmen sind wie die befristete Zulassung und das Postmonitoring Vorschriften der Freisetzungsrichtlinie und Ausdruck des Vorsorgeprinzips, um möglichen Risiken, die erst während der Freisetzung bzw. dem Inverkehrbringen offenbar werden, begegnen zu können.

Grundsätzlich variieren die physikalischen Begrenzungsmaßnahmen je nach Kulturart. Zu Beginn der Freisetzungsversuche mit ackerbaulich bedeutenden gentechnisch veränderten Kulturpflanzen in Deutschland ab 1993 wurden die Sicherheitsmaßnahmen mit Blick auf die bei zur Saatgutherstellung üblichen Maßnahmen festgelegt. Isolationsabstand (IA), Mantelsaat (MS) und Hybridentfernung wurden als Auflagen zum Schutz vor Auskreuzung aus den Flächen mit transgenen Pflanzen erlassen. Nach vorliegenden Erfahrungen wurden die Anforderungen an die Ausgestaltung der Sicherheitsmaßnahmen in den meisten Fällen reduziert (Röver et al. 2000). Teilweise werden alternative Maßnahmen angeboten, grundsätzlich werden in den Genehmigungsbescheiden und auch noch im Lauf der Freisetzungen individuelle Anpassungen an die jeweiligen Versuchsbedingungen vorgenommen (Pohl/Arndt 2004, S. 37 f.).

Zur Reduzierung der Ausbreitung von Transgenen sind primär solche Maßnahmen sinnvoll, welche die Verbreitung über Pollen eingrenzen. Die Auskreuzung erfolgt, abhängig von der Kulturart, über verschiedene Wege. Windbestäubung ermöglicht je nach Größe des Pollens eine Ausbreitung des Transgens im Umkreis von mehreren hundert Metern, in Ausnahmefällen auch weiter. Bei Insektenbestäubung ist die Ausbreitung weitgehend vom Flug- und Sammelverhalten der jeweiligen Insekten abhängig, das je nach klimatischen Bedingungen und Nahrungsangebot variiert. Honigbienen können Pollen über mehrere Kilometer weit tragen (Pohl/Arndt 2004, S. 38). Neben der räumlichen Verteilung, also dem reinen Transport des Pollens, ist allerdings vor allem seine Vitalität entscheidend für eine mögliche Auskreuzung. Der wichtigste Parameter ist dabei die Zeit, hinzukommen Temperatur und Feuchtigkeit. Maispollen z. B. verliert seine Befruchtungsfähigkeit selbst unter Idealbedingungen spätestens innerhalb von zwei Stunden (Pohl/Arndt 2004, S. 38 f.). Einen Einfluss auf die Höhe der Auskreuzungswahrscheinlichkeit hat außerdem der Umstand, dass je nach transgener Linie nicht jedes Pollenkorn einer transgenen Pflanze auch das Transgen trägt (z. B. bei Bt-Mais Mon810 nur 50 Prozent) (Pohl/Arndt 2004, S. 39).

Eine Methode, die bisher nicht gezielt zur Verminderung der Pollenausbreitung eingesetzt wird, ist die Nutzung mechanischer Barrieren in Form von Feldrandhecken oder Baumreihen. Die Wirksamkeit solcher mechanischer Barrieren basiert auf der Reduktion der Windgeschwindigkeit sowie des Auftretens von Turbulenzen. Ein weiterer Aspekt ist die Berücksichtigung eines unterschiedlichen Aussaattermins der Pollenquelle und des potenziellen Pollenempfängers. Schon zehn Tage Differenz im Aussaattermin bewirkten eine deutliche Reduzierung der Auskreuzung (Pohl/Arndt 2004, S. 40).

### **Verhinderung der Blütenbildung**

Die Verhinderung der Blütenbildung wäre die effektivste Sicherheitsmaßnahme zur Vermeidung der Pollenverbreitung. Allerdings ist für eine Reihe von Fragestellungen im Versuchsanbau das Abblühen der Pflanzen notwendig, z. B. wenn es um Fragen zur Quantität und Qualität des Ertrags geht. Beim Anbau von in Verkehr gebrachten GVO-Sorten ist die Verhinderung der Blütenbildung häu-

fig keine anwendbare Sicherheitsmaßnahme. Bei Mais und Raps ist ein freies Abblühen der Pflanzen notwendig, damit das Erntegut gebildet wird. Im Prinzip gibt es bei Mais die Möglichkeit der Entfahung (männlichen Blütenstand entfernen). Dies ist aber nur bei der Herstellung von Saatgut gebräuchlich. Versuche mit Zuckerrüben sind dagegen in den meisten Fällen ohne Blütenbildung möglich, da Zuckerrüben zweijährige Pflanzen sind. Die Ernte erfolgt im Normalfall in der vegetativen Phase zum Ende der ersten Vegetationsperiode. Die Entfernung von blühenden Zuckerrüben (Schosser, Saatgutproduktion) ist beim Zuckerrübenanbau eine normale Maßnahme in der guten landwirtschaftlichen Praxis, da Schosser den Ertrag mindern und als Unkrautrüben bei der Bearbeitung stören. Wenn allerdings überhaupt keine Pflanzen zur Blüte kommen dürfen, muss die Entfernung viel genauer und damit aufwendiger als im Normalanbau erfolgen. Die Saatgutvermehrung wird in Südeuropa durchgeführt und unterliegt den Regeln zur Saatgutreinheit des Sortenrechtes (Pohl/Arndt 2004, S. 40 f.).

Bei Freisetzungsversuchen mit transgenen Kartoffeln wurde die Blütenbildung nicht untersagt, doch gab es Auflagen zur Verhinderung der Samenbildung wie das Abpflücken der Kartoffelbeeren im unreifen Zustand. Im Anbau findet ebenfalls kaum Samenreife statt, weil die grünen Teile der Kartoffelpflanzen vor dem Abreifen durch eine Herbizidbehandlung zum Absterben gebracht werden. Die Pflanzgutvermehrung findet in der Regel vegetativ statt (Pohl/Arndt 2004, S. 41).

Insgesamt stellt die Verhinderung der Blütenbildung für den Großteil der Kulturarten im landwirtschaftlichen Anbau in Deutschland keine praktikable Containmentmaßnahme dar.

### **Isolationsabstand, Mantelsaat und Randstreifen**

Die am häufigsten genutzten und insgesamt wichtigsten Sicherheitsmaßnahmen zur Reduzierung der Auskreuzungswahrscheinlichkeit sind Isolationsabstände bzw. -streifen, innerhalb derer keine Pflanzen angebaut werden dürfen, die mit den freigesetzten transgenen Pflanzen kreuzbar sind, sowie sog. Mantelsaaten. Beide Maßnahmen können einander ergänzen, ihre Wirksamkeit ist voneinander abhängig. Mantelsaaten reduzieren die Pollenausbreitung sowohl bei windbestäubten (z. B. Mais) als auch bei insektenbestäubten Kulturarten (z. B. Raps), indem die blütenbesuchenden, pollentragenden Insekten den Pollen zum Großteil schon in der Mantelsaat wieder absetzen (Pohl/Arndt 2004, S. 42).

Die Auflagen für Isolationsabstand und Mantelsaat wurden bei Freisetzungsversuchen mit transgenen Pflanzen zunächst in Anlehnung an Richtwerte aus der Saatgutproduktion festgelegt (Tab. 44). Für die Produktion von zertifiziertem Basissaatgut gibt es für jede Kulturart Vorgaben. Allerdings dienen Isolationsabstand und Mantelsaat im Fall der Saatgutherstellung als Einkreuzungsschutz, bei Freisetzungen hingegen als Auskreuzungsschutz, wodurch Abweichungen bei der Festlegung von Abständen als Ausbreitungsschutz in Abhängigkeit von der erwünschten Produktreinheit entstehen können.

Als drittes Element können Randstreifen gefordert werden, die der Verhinderung vegetativer Ausbreitung dienen. In Randstreifen müssen Hybridisierungspartner entfernt werden. Sie müssen mit der Versuchsfläche auch nach Abschluss des Versuchs weiter kontrolliert werden. Über die Festlegung von Randstreifen können die Bearbeitungsaufgaben auch auf die direkte Umgebung der Freisetzungsfäche ausgedehnt werden.

Grundsätzlich werden nach dem Step-by-Step-Prinzip bei Freisetzungsvorsuchen mit neuen GVO, zu denen noch keine Erfahrungen aus dem Freiland vorliegen, erst ein-

mal höhere Sicherheitsabstände gefordert. Tabelle 45 fasst die durchschnittliche Praxis der Festlegung von Containmentmaßnahmen bei Freisetzungsvorsuchen mit GVP zusammen.

Über die Wirksamkeit der Isolierung als Containmentmaßnahme bei Flächen, auf denen transgene Pflanzen angebaut werden, ist in einigen Begleitforschungsprojekten, z. B. durch das Aufstellen von Fangpflanzen, geforscht worden (Dietz-Pfeilstetter/ Zwerger 2004; Saeglitz et al. 2000; Saure et al. 2000; <http://www.biosicherheit.de>). Es ist davon auszugehen, dass es bei insekten- wie bei wind-

Tabelle 44

#### Vergleich von Richtwerten aus der Saatguterzeugung mit Isolationsabständen und Mantelsaaten bei Freisetzungsvorsuchen mit GVP

Kulturpflanze (GVP)	Richtwerte aus Saatguterzeugung		geforderte Abstände bei Freisetzungsvorsuchen	
	Isolationsabstand	Mantelsaat	Isolationsabstand	Mantelsaat
Mais	500 m	+ 3 m	meist 200 m, in Ausnahmen weniger (16 m)	meist 8 m
Raps	500 m	+ 3 m	50 m 100 m	6 m keine
Zuckerrübe <sup>a</sup>	1.000 m	+ 5 m <sup>b</sup>	1.000 m	+ 5 m <sup>b</sup>
Kartoffel	20 m	keine	20 m	keine

a Auflagen nur bei Vorsuchen mit Saatguterzeugung/Blütenbildung; b in Form von Hanfstreifen  
Quelle: Pohl/Arndt 2004, S. 42, nach Röver et al. 2000

Tabelle 45

#### Sicherheitsmaßnahmen bei Freisetzungsvorsuchen mit GVO in Deutschland

Kulturpflanze (GVP)	Verhinderung der Blütenbildung*	Entfernung von Hybridisierungspartnern*	Isolationsabstand und Mantelsaat (in m)*	Nachkontrolljahre + Verlängerung (bei Durchwuchs)
Mais	–	–	IA: 16 bis 500 MS: 3 bis 10	1 bis 5 meist + je 1
Raps	–	+	IA: 50 bis 500 MS: 3 bis 9	1 bis 9 meist + je 1
Zuckerrübe				1 bis max. 5
– ohne Blüte	+	–	–	meist 1 + 1
– mit Blüte	–	+	IA: 500 bis 1.000	meist 3 + je 1
Kartoffel	–	–	IA: 3 bis 20	1 bis max. 5 meist 1 + 1

\* –: nicht gefordert; +: gefordert

Quelle: Pohl/Arndt 2004, S. 43, nach Röver et al. 2000

bestäubten Pflanzenarten auch trotz der Isolationsabstände und Mantelsaaten zu Pollenaustrag außerhalb des Isolationsabstands kommt (Pohl/Arndt 2004, S. 44). Ein Problem bei der Auswertung von Literaturangaben zu Auskreuzungsfrequenzen in Abhängigkeit von durchgeführten Containmentmaßnahmen ist, dass die Daten häufig unter sehr unterschiedlichen Versuchsbedingungen erhoben werden. Arbeiten aus anderen klimatischen Bereichen und mit anderen in der Anbaupraxis üblichen Methoden sind nur schwer mit den in Deutschland vorliegenden Bedingungen vergleichbar.

Im Kontext des vorliegenden Berichts ist abschließend festzuhalten, dass Isolationsabstände, Mantelsaaten und Randstreifen je nach Ausdehnung effektive Maßnahmen zur Reduzierung einer Auskreuzung darstellen, aber bei anbaupraktikablen Werten keinen 100 prozentigen Schutz bieten. Wird dieser angestrebt, wie z. B. beim derzeitigen Umgang in den USA mit PMP-Pflanzen, resultieren zum einen sehr hohe Vorgaben, zum anderen werden weitere Maßnahmen vorgeschrieben (Kap. V.1).

#### Entfernung der Hybridisierungspartner

Die Gefahr einer Hybridisierung von GVO und Wildpflanzen ist grundsätzlich kulturartenabhängig (Tab. 46).

Im Versuchsanbau mit GVO wird zusätzlich zu den Isolationsabständen meistens auch die Entfernung von Hybridisierungspartnern vorgeschrieben, d. h. dass alle mit der jeweiligen transgenen Kulturart kreuzbaren Pflanzen innerhalb des Isolationsabstands sowohl auf landwirtschaftlich genutzten Flächen als auch in Naturräumen zu entfernen sind (Pohl/Arndt 2004, S. 46).

#### Containmentmaßnahmen für Erntegut und Versuchsfläche

Ein weiterer Teil der Sicherheitsmaßnahmen bei Freisetzungsversuchen mit transgenen Pflanzen dient der Vermeidung der Verbreitung von Transgenen über den Boden. Dabei geht es in erster Linie um Maßnahmen zur

Minimierung des Einbringens von Pflanzenmaterial und Samen der transgenen Pflanzen in den Boden. Dies wird grundsätzlich durch die Forderung nach pfluglosem Anbau und die Förderung der Keimung von ausgefallenem Samen direkt nach der Ernte gefordert. Andererseits ist in der Regel die Verrottung des transgenen Pflanzenmaterials bei Freisetzungsversuchen auf der genehmigten Freisetzungsfläche gestattet (Pohl/Arndt 2004, S. 47 f.).

Abgesehen von der Möglichkeit eines sog. horizontalen Gentransfers auf Mikroorganismen, der theoretisch als möglich, aber in der Realität als extrem selten eingeschätzt wird (TAB 1998 u. 2000a), besteht das eigentliche Problem im Auftreten von Durchwuchspflanzen einschließlich einer möglichen Dormanz (Samenruhe), wenn durch wendende Bodenbearbeitungsmaßnahmen, wie Pflügen, Samen in tiefere Bodenschichten verfrachtet werden, wo sie in einen Ruhezustand eintreten und auch noch nach vielen Jahren keimfähig sind, sobald sie wieder an die Oberfläche gelangen. Fast vollständig verhindert wird eine Dormanz durch eine lediglich oberflächliche Auflockerung des Bodens, das Striegeln. Das sog. Grubbern, d. h. eine tiefe Auflockerung des Bodens, ohne ihn zu wenden, reduziert die Dormanzraten gegenüber dem Pflügen zwar deutlich, aber nicht ganz (Pohl/Arndt 2004, S. 48 f.).

Der Umgang mit Erntegut und die Bearbeitung der Versuchsflächen nach der Ernte sind für die zeitliche Begrenzung des Vorkommens von GVO nach Beendigung der Freisetzung von großer Bedeutung und müssen auf die Kulturpflanze abgestimmt sein. Im Regelfall wird das Erntegut nach Versuchsende in gentechnische Anlagen verbracht, in denen weitere Analysen folgen. Für die sonst in Betracht kommenden Maßnahmen wie Lagerung und Entsorgung gibt es bei Freisetzungsversuchen in den Genehmigungsbescheiden genaue Angaben, wobei die Entsorgung meistens auf der Versuchsfläche erfolgen kann. Außerdem werden bei Freisetzungsversuchen mit transgenen Pflanzen oftmals alternative Vorgehensweisen angeboten (Autoklavieren, Verrottung, Kompostierung).

Tabelle 46

#### Wahrscheinlichkeit einer Auskreuzung durch Pollenflug in Mitteleuropa

Kulturpflanze	innerhalb der Kulturart	auf verwandte Wildarten
Raps	hoch	hoch
Zuckerrübe	mittel bis hoch	mittel bis hoch
Mais	mittel bis hoch	verwandte Wildarten in Europa nicht bekannt
Kartoffel	gering	gering
Weizen	gering	gering
Gerste	gering	gering

Quelle: Pohl/Arndt 2004, S. 46, nach Eastham/Sweet 2002

Bei Pflanzen mit kleinen Samen, wie beispielsweise Raps, wird meist besonderer Wert darauf gelegt, dass der Verlust während des Transports von und zu der Freisetzungsfäche minimiert wird (Pohl/Arndt 2004, S. 49).

#### Nachkontrolle und Monitoring

Im Anschluss an jeden Freisetzungsvorhaben beginnt eine Nachkontrollphase auf der Versuchsfläche, und auch für den Anbau von in Verkehr gebrachten transgenen Sorten wird im Rahmen der Beobachtungspflicht durch den GVO-Anbauer ein Monitoring der Flächen vorgeschrieben werden. Kontrolliert wird in erster Linie auf Durchwuchs. Die Dauer dieser Nachkontrolle ist zunächst von der Kulturart abhängig. Entscheidend für die Dauer der Nachkontrolle ist u. a. die Wahrscheinlichkeit des Durchwuchses von Samen, die bei der Ernte ausgefallen oder nicht gleich ausgekeimt sind. Beides ist z. B. bei Raps regelmäßig der Fall. Bei Kartoffeln und Zuckerrüben dagegen entsteht Durchwuchs hauptsächlich aus vegetativen Pflanzenteilen (Pohl/Arndt 2004, S. 49 f.).

Bei Freisetzungsvorhaben wurden fallspezifisch zwischen ein und fünf Jahren Nachkontrollzeit vorgeschrieben. Die Auflagen zum Monitoring bei inverkehrgebrachten Pflanzen richten sich nach dem Monitoringplan, den der Inverkehrbringer bei Antragstellung einzureichen hat. Dieser Monitoringplan wird von der zuständigen EFSA (European Food Safety Agency) darauf geprüft, ob er alle Anforderungen an ein Monitoring gemäß Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG erfüllt (BMVEL 2005a; TAB 2000a).

#### Produktion in geschlossenen Systemen

Wenn ein Kontakt zwischen GVO und der Umwelt aus Gründen des Verbraucherschutz- und Umweltschutzes ausgeschlossen werden muss, dann kann als Containmentmaßnahme nur die Arbeit im geschlossenen System erwogen werden. Arbeiten im geschlossenen System („contained use“) sind im GenTG und in der Gentechnik-Sicherheitsverordnung (GenTSV) geregelt. Die Einstufung der gentechnischen Arbeiten erfolgt in Deutschland durch den Betreiber bzw. Antragsteller und wird durch die zuständigen Landesbehörden überwacht. Ersteinstufungen werden durch den Ausschuss für Freisetzungen und Inverkehrbringen (früher: ZKBS) vorgenommen. Dieser berät auch die Länder bei weiteren Einstufungen und zu eventuell zu fordernden zusätzlichen Auflagen. Von der ZKBS wurden höhere Pflanzen (Empfängerorganismus) grundsätzlich als Organismen der (niedrigsten) Sicherheitsstufe S1 betrachtet. Gentechnische Arbeiten mit Pflanzen wurden nur dann höher eingestuft, wenn Mikroorganismen mit höherer Sicherheitsstufe oder auch pflanzenpathogene Viren als Spenderorganismus eingesetzt werden (Pohl/Arndt 2004, S. 50).

In der GenTSV sind die Sicherheitsmaßnahmen für Arbeiten mit GVP in den Anhängen III (Sicherheitsmaßnahmen für Labor- und Produktionsbereich) und IV (Sicherheitsmaßnahmen für Gewächshäuser) festgelegt. Sie gelten für Arbeiten in Gewächshäusern und sind sinngemäß

auch für Klimakammern anzuwenden. Diese höheren Stufen spielen in der Praxis bislang keine Rolle (Pohl/Arndt 2004, S. 50).

#### 4.3 Koexistenz – Separation von Produktionssystemen

Das Referenzdokument für die Frage einer Ermöglichung der Koexistenz des Anbaus von GVP mit konventioneller sowie ökologischer Landwirtschaft ist die „Empfehlung der Europäischen Kommission vom 23. Juli 2003 mit Leitlinien für die Erarbeitung einzelstaatlicher Strategien und geeigneter Verfahren für die Koexistenz gentechnisch veränderter, konventioneller und ökologischer Kulturen“ (bekannt gegeben unter Aktenzeichen K(2003)2624) (2003/556/EG). Das Wesen der Koexistenz wird darin gesehen, „dass die Landwirte unter Einhaltung der Etikettierungs- und Reinheitsvorschriften eine echte Wahl zwischen konventionellen, ökologischen und GV-Produktionssystemen haben“.

In der Empfehlung wird die Ausgestaltung der Vorgaben für die Landwirtschaft den jeweiligen Mitgliedstaaten zugewiesen. Es wird seitdem in allen Mitgliedstaaten intensiv an der Ausarbeitung gesetzlicher Regelungen zur Koexistenz gearbeitet, wobei bislang nur in wenigen Fällen ein Konsens zwischen den verschiedenen Interessengruppen gefunden werden konnte (s. u.) (Pohl/Arndt 2004, S. 61).

Die Debatten um die Ausgestaltung der Koexistenzmodelle drehen sich einerseits um die Definition und Festlegung von Schwellenwerten, bis zu denen das Vorhandensein von GVO-Derivaten in der GVO-freien Produktion toleriert werden soll bzw. ab welchen Werten konventionell oder ökologisch wirtschaftende Betriebe einen Ausgleichsanspruch geltend machen können. Diese müssen nicht den Kennzeichnungsschwellenwerten der VO 1829/2003 entsprechen, sondern können auch niedriger liegen (s. u. das Beispiel Niederlande). Ein weiterer, nicht nur in Deutschland besonders umstrittener Punkt war und ist die Frage der Haftungsregelungen (s. u.). Die wissenschaftliche Debatte wird geführt über die notwendigen Maßnahmen einer guten fachlichen Praxis als Voraussetzung einer Koexistenz unter Einhaltung der gewählten Schwellenwerte. Um hierfür eine belastbarere Datenbasis zu schaffen, liefen in Deutschland im Jahr 2004 Freilandversuche zur Auskreuzungswahrscheinlichkeit aus Feldern mit transgenem Mais, die 2005 fortgeführt werden (<http://www.transgen.de/erprobungsanbau/> 2005). Auch das BMVEL hat ein „Forschungsprogramm zur Sicherung der Koexistenz gentechnikfreier und gentechnikverwendender Landwirtschaft sowie zum Schutz der Biodiversität“ aufgelegt (BMVEL 2005b).<sup>23</sup>

In den bisher bekannt gewordenen Vorschlägen und Modellen, die sich auf den Anbau von als Lebens- oder

<sup>23</sup> Darstellung und Diskussion der Ergebnisse des Erprobungsanbaus und anderer vorliegender Ergebnisse zum Auskreuzungsverhalten von Mais und anderen Kulturpflanzen sind auftragsgemäß nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts.

Futtermittel zu nutzenden GVP beziehen, werden dabei (außer einer Schosserkontrolle bei Zuckerrüben) ausschließlich Vorgaben für ein physikalisches Containment durch Abstandsregelungen und Separierung des Ernteguts gemacht.

### Rechtsrahmen zu GVO in Deutschland

Notwendigkeiten zur Separation der Systeme in der landwirtschaftlichen Produktion ergeben sich aus allgemeinen rechtlichen Rahmenbedingungen wie aus privatwirtschaftlichen Bindungen der Landwirte, z. B. als Mitglieder der Verbände des ökologischen Landbaus oder aufgrund von Liefervereinbarungen.

Im konventionellen Anbau von landwirtschaftlichen Kulturpflanzen in Deutschland ist die Nutzung von transgenen Pflanzen nur im Rahmen des Sorten- und des Gentechnikrechtes erlaubt. Am Anfang einer Zulassung zum Anbau und Vertrieb einer transgenen Pflanze steht die Genehmigung zum Inverkehrbringen durch die EU-Kommission. Gemäß deutschem Sortenrecht kann für Produkte mit einer gültigen Inverkehrbringungs-genehmigung eine Sortenzulassung beim Bundessortenamt beantragt werden. Wird in einem Mitgliedstaat der EU eine transgene Kulturpflanzensorte in den Sortenkatalog des betreffenden Mitgliedstaates eingetragen, kann auf Grundlage dieses Eintrags eine Aufnahme in den gemeinsamen EU-Sorten-katalog beantragt werden. Entweder der Eintrag in den nationalen oder derjenige in den EU-Sorten-katalog führen zur Verkehrsfähigkeit einer transgenen Kulturpflanzensorte im jeweiligen Mitgliedstaat. Das Gleiche gilt für nicht transgene Sorten (Pohl/Arndt 2004, S. 52).

Nach § 17b GenTG sind Produkte des GVO-Anbaus zu kennzeichnen mit dem Text: „Dieses Produkt enthält gentechnisch veränderte Organismen“. Nach Absatz 3 gilt diese Kennzeichnungspflicht nicht für „Produkte, die für eine unmittelbare Verarbeitung vorgesehen sind und deren Anteil an genehmigten gentechnisch veränderten Organismen nicht höher als 0,9 Prozent liegt, sofern dieser Anteil zufällig oder technisch nicht zu vermeiden ist“. In den nachfolgenden Gliedern der Lebensmittel- und Futtermittelproduktionskette gelten die Vorschriften der EU-Verordnungen 1829/2003 und 1830/2003 zur Kennzeichnung und Rückverfolgbarkeit (Pohl/Arndt 2004, S. 53).

Das Gesetz zur Neuordnung des Gentechnikrechtes vom 21. Dezember 2004 (BGBl 2005) und die darin enthaltenen Verordnungsermächtigungen zum Monitoring und zur guten fachlichen Praxis sollen die Koexistenz in der Landwirtschaft mit und ohne Gentechnik regeln. In § 36a GenTG wurde eine spezielle Haftungsregelung eingeführt, in der Ansprüche bei Nutzungsbeeinträchtigung behandelt werden. Eine Nutzungsbeeinträchtigung durch den Einfluss des GVO-Anbaus kann insbesondere dann als Entschädigungsfall behandelt werden, wenn die Produkte des GVO-frei anbauenden Landwirtes

- „nicht in Verkehr gebracht werden dürfen oder
- nach den Vorschriften dieses Gesetzes oder nach anderen Vorschriften nur unter Hinweis auf die gentechni-

sche Veränderung gekennzeichnet in den Verkehr gebracht werden dürfen oder

- nicht mit einer Kennzeichnung in den Verkehr gebracht werden dürfen, die nach den für die Produktionsweise jeweils geltenden Rechtsvorschriften möglich gewesen wäre“.

Kann kein alleiniger Verursacher des GVO-Eintrags ermittelt werden, so gilt das Prinzip der gesamtschuldnerischen Haftung für alle in Frage kommenden GVO anbauenden Landwirte der Region (Pohl/Arndt 2004, S. 54).

### Spezifika des ökologischen Landbaus

Der ökologische Landbau ist im Vergleich zum konventionellen Landbau mit zusätzlichen Auflagen versehen. Diese Auflagen variieren in Abhängigkeit von den Regelungen, welche die Verbände des ökologischen Landbaus aufstellen, bzw. von den Vertragsbedingungen zwischen den Landwirten und den jeweiligen Produktionsgemeinschaften und Vertriebsorganisationen. Die rechtlich verbindliche Grundlage des Anbaus von Produkten, die das „Bio-Siegel“ tragen, ist die EU-Ökoverordnung 2092/91, geändert durch Verordnung VO 1804/99 (EU 1999). Deren Erwägungsgrund 10 legt fest: „Genetisch veränderte Organismen (GVO) und deren Derivate sind mit der ökologischen Wirtschaftsweise unvereinbar. Um das Vertrauen der Verbraucher zur ökologischen Erzeugung nicht zu erschüttern, sollten genetisch veränderte Organismen, Teile davon oder auf deren Grundlage hergestellte Erzeugnisse nicht in Erzeugnissen, die als Erzeugnisse aus ökologischem Landbau gekennzeichnet sind, verwendet werden.“ Artikel 4 definiert das Verbot der Verwendung von GVO und GVO-Derivaten. Spezielle Schwellenwerte für die Höhe einer eventuell tolerierbaren Beimischung von GVO werden nicht festgelegt (Pohl/Arndt 2004, S. 54 f.).

Die Verbände des ökologischen Landbaus haben zusätzlich zu den nationalen und EU-weiten Gesetzen eigene Statuten, in denen Kriterien festgelegt sind, die bei der Bewirtschaftung des Ökobetriebes zu befolgen sind. Teilweise sind die Anforderungen der einzelnen Verbände höher als die der EU-Ökoverordnung, hinsichtlich der Nutzung von GVO sind sie entsprechend. Die Frage eines Schwellenwertes wird auch hier nicht konkret beantwortet (Pohl/Arndt 2004, S. 55 f.).

Da die Höhe des Schwellenwertes aber entscheidend ist für die Ausgestaltung von Maßnahmen zur Minimierung von GVO-Einträgen, sind auch die Anforderungen an die praktische Ausgestaltung von Koexistenzmodellen derzeit kaum definierbar. Diskutierte Schwellenwerte orientieren sich vielfach an einem Wert von ca. 0,1 Prozent, der die technische Nachweisgrenze für das Vorhandensein von GVO-Spuren darstellen soll. Der Ökolandbau setzt allerdings seit jeher auf eine Prüfung des Produktionssystems und Verfahren zur Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit, um eine zufällige oder unbeabsichtigte Vermischung von Ökoprodukten mit GVO-Produkten zu verhindern (Pohl/Arndt 2004, S. 56).

### **Praktisch bedeutungslos: qualifizierter Anbau „ohne Gentechnik“ nach NLV**

Am 13. Oktober 1998 wurde für Deutschland die „Neuartige Lebensmittel- und Lebensmittelzutaten-Verordnung“ (NLV) erlassen, die auch nach Erlass der EU-GVO-Verordnungen 1829/2003 und 1830/2003 gültig ist. Die NLV regelt, unter welchen Voraussetzungen die Kennzeichnung „ohne Gentechnik“ für Lebensmittel möglich ist (Pohl/Arndt 2004, S. 56). Auch in dieser Verordnung, wie in der EU-Ökoverordnung, werden unbeabsichtigte oder unvermeidbare Spuren von GVO toleriert. Eine Dokumentation geeigneter Nachweise, dass die Gentechnologie im Produktionsprozess keine Rolle gespielt hat, wird ebenfalls gefordert. Die NLV und die damit verbundene Auslobung „ohne Gentechnik“ haben jedoch im Lebensmittelmarkt praktisch keine Bedeutung und sind daher für die Bewertung der verschiedenen Koexistenzmodelle weniger wichtig.

### **Koexistenz- und Haftungsregelungen in Dänemark und den Niederlanden**

Ausführungsverordnungen bezüglich der Anwendung der Neuregelung des deutschen Gentechnikrechts für den Bereich der Koexistenz stehen bislang (Stand: Juni 2005) aus. In einigen Mitgliedsländern der EU sind von offizieller Seite Vorschläge gemacht, in Dänemark ist (im Juni 2004) ein Gesetz erlassen worden. Dieses regelt allerdings noch nicht im Detail Isolationsabstände oder andere Containmentmaßnahmen, und selbst ein GVO-Rückstandsschwellenwert für einen Anspruch auf Kompensationszahlungen steht noch aus (auch in Dänemark gibt es bislang keinen kommerziellen GVP-Anbau). Ein im Vergleich zum deutschen Recht wichtiger Unterschied besteht in einem primär von den GVO-Anbauern getragenen Ausgleichsfonds, der wirtschaftliche Schäden Betroffener begleichen soll (Pohl/Arndt 2004, S. 57 f.).

Die umfassendste Regelung ist bisher in den Niederlanden ausgehandelt worden. Ganz bewusst nicht auf gesetzlicher Ebene, sondern durch eine gemeinsame Kommission aus („konventionellem“) Bauernverband (LTO), der Dachorganisation der Ökoanbauverbände „Biologica“, der Verbraucherorganisation „Plattform Erde, Bauer und Verbraucher“ sowie dem Züchterverband „Plantum NL“ wurden detaillierte Leitlinien für den Anbau von gentechnisch veränderten Kartoffeln, Mais und Zuckerrüben formuliert, die für drei Jahre gelten und danach überprüft und gegebenenfalls angepasst werden sollen. Die niederländische Haftungsregelung sieht – neben einer verschuldensabhängigen Einzelhaftung – kulturartenspezifische Haftungsfonds vor, in die neben der Biotechnologieindustrie und den Züchtern die Landwirte – einschließlich der Ökobetriebe –, Verarbeiter der transgenen Agrarprodukte und in der Startphase auch der Staat einzahlt (Pohl/Arndt 2004, S. 59 ff.; s. auch <http://www.transgen.de> unter „Recht/Koexistenz“). Als Schwellenwert für eine Beeinträchtigung des Ökoanbaus wird nicht der Kennzeichnungsschwellenwert der VO 1829/2003 von 0,9 Prozent angesetzt, sondern de facto vermutlich – in Anlehnung an eine angenommene Nachweisgrenze – 0,1 Prozent (Klein

2005, S. 66 ff.). Dem entsprechend gelten in der Nachbarschaft von Ökobetrieben höhere Anbau- bzw. Isolationsabstände als neben konventionellen Nicht-GVO-Betrieben (Kartoffeln: 10 vs. 3 m; Mais: 250 vs. 25 m; Zuckerrüben: 3 vs. 1,5 m).

### **4.4 Bedeutung von Confinement und Containment für die „Einschließung“ von PMI- und PMP-GVP**

Für die Strukturierung der Überlegungen zu einem möglichen Risikomanagement von nutzungsveränderten GVP sollten zwei Fallgruppen unterschieden werden, die grundsätzlich völlig unterschiedliche Ansprüche an eine Regulierung stellen: Diejenigen GVP, die entsprechend sicher eingeschätzt werden wie die bisher zugelassenen GVP der 1. Generation, sowie alle anderen.

Zur ersten Gruppe könnten einige der denkbaren PMI-Anwendungen gehören, z. B. wenn es sich um modifizierte Lebensmittelpflanzen handelt, die auch konventionell bislang für industrielle Zwecke genutzt wurden. Zumindest dann, wenn die entsprechenden GVP auch eine explizite Zulassung als Lebens- oder Futtermittel nach VO 1829/2003 hätten, wäre ein großflächiger Anbau, natürlich unter Beachtung der jeweiligen artentypischen Koexistenzauflagen, vorstellbar und würde sich in seiner Qualität nicht vom Lebensmittelsektor ernsthaft unterscheiden. Zur zweiten Gruppe werden vermutlich die meisten PMP- sowie auch eine Reihe von denkbaren PMI-Pflanzen gehören, für die eine spezielle Einschließung gefordert werden wird. Bei einem Freilandanbau, möglicherweise auch im Gewächshausanbau, könnten dann spezielle Confinementmaßnahmen angewendet werden, wie es die temporär gültigen Vorschriften in Kanada und den USA vorsehen (Kap. V.1). Die resultierende Frage lautet: Wie zuverlässig kann mit den verschiedenen Verfahren eine ungewollte Ausbreitung von GVP verhindert werden?

Containment wie Confinement bei transgenen Nutzpflanzen können nach dem heutigen Stand von Wissenschaft und Technik kein System anbieten, das im Freiland angebaute Kulturen von GVO- und Nicht-GVO-Sorten vollkommen beeinflussungsfrei nebeneinander existieren lässt. Für die mittelfristige Zukunft ist vorstellbar, dass der Anbau von GVO-Kulturen mit speziellen Confinementeigenschaften (z. B. transplastome Pflanzen) in Systemen mit Containmentauflagen (z. B. Mantelsaaten) nahezu beeinflussungsfrei erfolgen kann. Das Fortschreiten der technischen Entwicklung von Confinementsystemen und der Praxiserfahrungen im Handling der Separation der landwirtschaftlichen Produktionsgüter könnte eine sehr geringe Vermischung der Produktionsschienen gewährleisten. Vermischungswerte könnten in Abhängigkeit von der Saatgutreinheit in solchen Systemen auch um 0,1 Prozent liegen. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings, dass der logistische Aufwand der Produkttrennung von GVO- und Nicht-GVO-Ware im Herstellungsprozess mit geringer werdendem Schwellenwert ansteigt. Die Frage der ökonomischen Sinnhaftigkeit des Einsatzes von GVO in der Produktion würde bei niedrigen Ver-



mischungsschwellenwerten in den Vordergrund treten (Pohl/Arndt 2004, S. 74).

Die Begrenzung der Ausbreitung von transgenen Pflanzen oder deren gentechnisch erzeugten Eigenschaften ist mit Containmentmaßnahmen bis zu einem gewissen, relativ hohen Maß möglich. Die (nahezu) 100 prozentige Verhinderung eines Entweichens eines Transgens jedoch kann höchstens in geschlossenen Systemen erreicht werden (Pohl/Arndt 2004, S. 72).

Die vorliegenden Literaturdaten zeigen, dass, eine ausreichend große Pollenquelle vorausgesetzt, selbst bei Etablierung zusätzlicher Containmentmaßnahmen auch in größerer Entfernung von der GVO-Anbaufläche eine geringfügige Auskreuzungswahrscheinlichkeit angenommen werden muss. Vorgaben für Abstandsangaben für Koexistenzmodelle sind daher immer abhängig von der gewünschten Wahrscheinlichkeit, mit der ein gewünschter Grenzwert für einen GVO-Anteil nicht überschritten werden soll. Ob es infolge des Auskreuzungsereignis dann zu einer Persistenz des Transgens in der Umwelt führt, ist ein enorm komplexer Vorgang, der vermutlich niemals verlässlich vorhergesagt werden kann (Pohl/Arndt 2004, S. 72 f.).

Ein allgemeines Problem der Ausbreitungsbegrenzung durch Confinementmaßnahmen für Transgene in GVO ist die Undichtigkeit der Systeme. Nur wenige Confinementmethoden haben überdies einen Entwicklungsstand erreicht, bei dem sich Untersuchungen zur Dichtigkeit durchführen lassen. Zu einer ersten Annäherung lassen sich bei transplastomen Pflanzen z. B. Daten zur paternalen Chloroplastenvererbung aus der Forschung an konventionellen Pflanzen heranziehen. Die hier ermittelten Übertragungsraten liegen im Bereich von wenigen Promille bis in den Prozentbereich (Kap. IV.4.1.2, Tab. 42). Selbst bei einer Undichtigkeit des Systems von nur 1 % errechnen Computersimulationen eine „merkliche“ Entweichungsmöglichkeit in weniger als zehn Generationen (Haygood et al. 2004; Pohl/Arndt 2004, S. 70).

Eine Kombination verschiedener Confinementsystemen könnte die Auskreuzungswahrscheinlichkeit sicherlich deutlich vermindern. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass mit einer Kombination z. B. verschiedener genetischer Regulationssysteme aller Voraussicht nach auch die Wechselwirkungen und Störungen dieser Systeme untereinander zunehmen würden. Dies könnte einerseits die Funktionsfähigkeit der Confinementsysteme selbst in Frage stellen, andererseits ist auch davon auszugehen, dass die Fitness und Performance der Pflanzen unter Ertragsaspekten negativ beeinflusst wird. Auch darf bei der Betrachtung der Confinementkombinationen nicht vergessen werden, dass zu all diesen Systemen gleichzeitig eine Erhaltungsstrategie für die Saatgutproduktion vorhanden sein muss. Schon bei einem solitären Confinementsystem ist der Aufwand, um beispielsweise eine Samen- oder Pollensterilität für die gewollte Vermehrung auszuschalten, sehr hoch. Kombinierte Systeme würden dieses Problem potenzieren (Pohl/Arndt 2004, S. 70 f.).

Mit Blick auf Forschungsbedarf bleibt festzuhalten, dass die Confinementsysteme noch am Anfang ihrer Entwicklung stehen. Die Kenntnisse zur Genregulation und zur gegenseitigen Beeinflussung verschiedener Systemelemente sind noch lange nicht hinreichend für eine verlässliche Potenzialabschätzung. Die Funktionsfähigkeit und Stabilität der Systeme lassen sich nur an konkreten Modellen bzw. Produkten und unter praxisnahen Bedingungen erforschen (Pohl/Arndt 2004, S. 76).

## 5. Weitere Risikodimensionen

Im Sinne einer umfassenden Betrachtungsweise (Kap. I) soll die Frage möglicher weiterer, gesellschaftlicher Risiken – die über die genannten ökologischen und gesundheitlichen Risiken hinausgehen – an dieser Stelle zumindest angesprochen werden. In der Rückschau auf die Gentechnikdebatte der vergangenen 10 bis 15 Jahre erscheinen u. a. folgende Dimensionen durch die Entwicklung und Nutzung künftiger GVP besonders tangiert:

- die Forschungsfreiheit (inkl. der Frage der Verteilung von Fördermitteln),
- die technologische Leistungsfähigkeit (in Hinblick auf den weltweiten Wettbewerb in sog. Schlüsseltechnologien wie mit Blick auf alternative technologische Ansätze und Strategien),
- die Wirtschafts- und Handelsfreiheit (von kleinen Saatzuchtunternehmen bis hin zu internationalen Konzernen; von kleinen und großen, konventionellen und ökologischen landwirtschaftlichen Betrieben; der EU-Agrarwirtschaft und konkurrierender Entwicklungsländer; beim Anbau patentgeschützter Sorten etc.),
- die Wahlfreiheit von Verbrauchern (in Abhängigkeit von Angebot, Kennzeichnung und Erkennbarkeit),
- die Strategien zur Flächennutzung (Lebens- und Futtermittel, nachwachsende Rohstoffe, Energiepflanzen; jeweils mit technologischen, produktbezogenen oder geographischen Alternativen) und damit eng verknüpft
- das (zukünftige) Bild der Landwirtschaft und das damit verbundene (Selbst-)Verständnis von Landwirten (als „Energiewirt“, als Vertragsanbauer für Industrieunternehmen oder als Landschaftspfleger).

Zu all diesen Punkten gab es und gibt es (hoch)kontroverse Positionen und Debatten in Politik und Gesellschaft. Manche dieser Aspekte werden im Kapitel VI.1 mit Blick auf eine zu fordernde Weiterentwicklung und Konkretisierung von Visionen und Szenarien zur zukünftigen Nutzung von GVP sowie mit Blick auf die FuE-Politik wieder aufgegriffen.

## V. Regulierungsfragen des Molecular Farming

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit der Regulierungssituation in der EU für das Molecular Farming von PMP und PMI (Spök/Klade 2005). Wie die folgenden

Kapitel zeigen, kann für das Anwendungsfeld Molecular Farming in besonderem Maß zukünftiger und spezifischer Regulierungsbedarf formuliert werden, der im Besonderen aus der Verwendung als Nicht-Lebensmittel resultieren könnte. Hier erscheinen die bisherigen Gentechnikregulierungsansätze noch nicht ganz passgenau, bei den PMP kommen Fragen der Arzneimittelzulassung hinzu.

Die Regulierung der Zulassung gentechnisch veränderter Lebensmittel hingegen ist mit den Verordnungen 1829/2003 und 1830/2003 im Prinzip umfassend und klar geregelt. Nationaler Regulierungsbedarf besteht beim Anbau transgener Lebensmittelpflanzen im Bereich der Koexistenz (Kap. IV.4.3). Fragen einer notwendigen Weiterentwicklung der Sicherheitsbewertung transgener funktioneller Lebensmittel wurden in Kapitel IV.3 skizziert, betreffen aber nicht die Regulierungsebene als solche, sondern die Ebene der anzuwendenden Verfahren und Methoden der Risikoabschätzung. Eine Diskussion der Regulierung funktioneller Lebensmittel insgesamt war nicht Aufgabe des vorliegenden Berichts.

Bei transgenen Bäumen wiederum ist die Regulierung sicherlich noch nicht ausgereift, weil z. B. die Vorgaben der Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG für langlebige GVP nicht wirklich hinreichend erscheinen. Hier müsste außer einer Diskussion der Richtlinie 2001/18/EG erst einmal überprüft werden, welche anderen EU-rechtlichen und nationalen Regelungen überhaupt noch greifen, z. B. das Forstrecht. Nachdem der Entwicklungsstand und die Aktivitäten in EU-Ländern doch eher gering erscheinen (Kap. III.3.5), wurde darauf verzichtet, diesen Themenbereich zu bearbeiten.

Vor der Betrachtung der Regulierungssituation beim Molecular Farming in der EU (Kap. V.2) werden die Debatten und Regulierungen in den USA und Kanada dargestellt (Kap. V.1). In diesen beiden Ländern sind nicht nur die weitaus meisten einschlägigen FuE-Aktivitäten zu verzeichnen, auch die Risikodiskussion zu Molecular Farming war bislang fast ausschließlich auf Nordamerika beschränkt.

## 1. Debatte und Regulierung in Nordamerika

In Kanada fanden seit 1997 vier große Konferenzen zum „Biopharming“ von PMP statt, die letzte im Januar/Februar 2005. Bei diesen Veranstaltungen standen neben technischen, naturwissenschaftlichen und ökonomischen auch zunehmend regulatorische und Risikoaspekte im Vordergrund. Seit ca. 1999 beschäftigen sich die zuständigen US-Behörden intensiver mit dem Thema, und seit dem Kontaminationsskandal um die Firma ProdiGene (s. Kasten in Kap. IV.2.2) ist Biopharming/Molecular Farming auch ein Thema für Umwelt- und Verbraucherorganisationen in den USA. Inzwischen haben sich die Akteure dort weitestgehend formiert und positioniert. Auf Seiten der Industrie stehen sich zumindest drei verschiedene Akteure mit unterschiedlichen, z. T. gegensätzlichen Zielen gegenüber: Während die Biotechnologieindustrie insgesamt einen gemäßigten Kurs verfolgt und nach den Skandalen um StarLink und ProdiGene möglichst (weiteren) Imageschaden für die Branche vermeiden will, drän-

gen einige Farmerverbände auf einfachere Zugänglichkeit zu dieser Technologie. Demgegenüber steht die Nahrungs- und Futtermittelindustrie, die in PMP-GVP im Freilandbau, zumindest bei der Verwendung von Lebensmittelpflanzen, eine potenzielle Gefahr sieht (Spök et al. 2004, S. 52).

Die nordamerikanische Risikodiskussion konzentriert sich vorrangig auf eine mögliche Kontamination der Lebens- und Futtermittelkette sowie auf mögliche Produkt Risiken in der Anwendung, d. h. auf Fragen der (medizinischen) Wirksamkeit und Sicherheit der in den Pflanzen gebildeten Proteine. Der erstgenannte Aspekt ist Thema einer breiteren Stakeholder-Debatte, der zweite Aspekt beschränkt sich eher auf Fachkreise. Dabei stehen pharmazeutisch wirksame Proteine im Fokus, technische Enzyme und andere PMI spielen eine deutlich geringere Rolle (Spök et al. 2004, S. 49). Ein gesellschaftliches Risiko wird darüber hinaus in einer Schwächung der Transparenz gesehen (Spök et al. 2004, S. 51). Die bisherige Genehmigungspraxis von PMP in den USA hat gezeigt, dass bei Pharmapflanzen, verglichen mit bisherigen GVP, weniger Informationen publik gemacht wurden (Pew 2002; vgl. Kap. III.2.1).

## 1.1 Die Regulierung in den USA

### Behördliche Zuständigkeit in den USA

Die rechtliche Zuständigkeit für GVP in den USA ist auf vier Behörden aufgeteilt: den Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) des Landwirtschaftsministeriums USDA (U.S. Department of Agriculture), die U.S. Food and Drug Administration (FDA), die U.S. Environmental Protection Agency (EPA) und die Occupational Safety and Health Administration (OSHA)<sup>24</sup> des U.S. Department of Labor (DOL) (Spök et al. 2004, S. 53).

APHIS ist zuständig für Freisetzungsversuche von Pharmapflanzen zu Forschungs- und Entwicklungszwecken sowie für kommerziellen Anbau und hat (in Kooperation mit der FDA) die derzeit gültigen bzw. als Entwurf vorliegenden Regeln und Leitlinien formuliert (s. u.).

Die FDA reguliert die Produkte von PMP-GVP in Bezug auf Qualität (Reinheit, Dosierung) und Sicherheit. Noch vor Markteinführung muss die FDA zur Sicherheit und Wirksamkeit eines Produkts Stellung bezogen haben. Der Zuständigkeitsbereich der FDA deckt dabei den gesamten Produktionsprozess ab, von der Herstellung des Pharmazeutikums bis zu den Abbauprodukten ebenso wie die vorklinischen und klinischen Tests. Um eine Kontrolle der Produktionsprozesse zu gewährleisten, entwickelt die FDA Vorschriften für „good manufacturing practices“ (GMP)<sup>25</sup> (Spök et al. 2004, S. 54).

<sup>24</sup> Diese spielt derzeit noch keine Rolle und wird daher im Folgenden nicht weiter behandelt.

<sup>25</sup> GMP soll die Konstanz des Herstellungsprozesses sowie Sicherheit, Reinheit und Wirksamkeit des Produkts gewährleisten. GMP dokumentiert und regelt alle Phasen des Produktionsprozesses, bislang allerdings nur für Produktionsprozesse im traditionellen Verständnis, d. h. in einer geschlossenen Anlage.

Für die konkrete Anwendung am Menschen sind bei PMP das Center for Biologic Evaluation Research (CBER) und das Center for Drug Evaluation and Research (CDER) zuständig, Aus Sicht des CBER ist ein therapeutisches Protein aus einer GVP als „neues Medikament“ anzusehen, wodurch ein entsprechendes Genehmigungsverfahren in jedem Fall erforderlich ist – auch dann, wenn das therapeutische Protein bereits gegenwärtig z. B. mit Säugerkulturen produziert wird und bereits zugelassen ist (Nevitt et al. 2003). Das CBER sieht den landwirtschaftlichen Anbau von Pharmapflanzen als Produktionsanlage an, entsprechend sind die vorhandenen Laborprotokolle zur Herstellung von therapeutischen Proteinen in geschlossenen Systemen heranzuziehen (Spök et al. 2004, S. 54).

Die EPA, die eine bedeutende Rolle bei der Regulierung von GVP der ersten Generation gespielt hat, ist im Fall von Pharmapflanzen voraussichtlich nur dann spezifisch involviert, wenn diese auch Insekten- oder Herbizidresistenzmerkmale aufweisen. Die EPA ist jedoch auch ganz allgemein für den Schutz der Umwelt und damit für potenzielle ökologische Risiken von PMP zuständig. Allerdings werden mögliche Umweltrisiken des Herstellungsprozesses auch bereits von der FDA untersucht und bewertet (Spök et al. 2004, S. 55).

#### Der bisherige Diskussionsprozess in den USA

Nach einem von FDA und USDA im April 2000 durchgeführten Workshop „Plant Derived Biologics Meeting“ (Freese 2002, S. 12; Plant-Derived Biologics Meeting 2000a u. b) wurde im September 2002 ein gemeinsames Draft Guidance Document veröffentlicht („Guidance for Industry – Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals“; FR 2002). Dieser Entwurf bezog sich im engeren Sinn auf PMP für Human- und Veterinärmedizin, nicht aber auf Proteine für nicht medizinische Zwecke. Die Leitlinien behandelten die Charakterisierung von Quellorganismen und Wirtspflanzen der Transgene, Umweltaspekte inklusive Confinementmaßnahmen, den landwirtschaftlichen Anbau, den Aufreinigungsprozess sowie die vorklinischen Sicherheits- und Qualitätsuntersuchungen (Spök et al. 2004, S. 55).

Befürchtungen im Hinblick auf eine Kontamination der Lebens- und Futtermittelversorgung standen von Anfang an im Zentrum der Diskussion. Der ProdiGene-Fall rief im Jahr 2002 eine heftige wissenschaftliche und öffentliche Debatte sowie eine Reihe von Stellungnahmen und Forderungen hervor. Von Seiten der Grocery Manufacturers of America und der National Food Processors Association wurde nachdrücklich gefordert, dass entweder nur Nicht-Lebensmittelpflanzen für die Produktion von PMP eingesetzt werden dürften (Cassidy/Powell 2002) und/oder eine 100 prozentige Garantie durch das USDA gegeben werden müsste, dass es zu keinen Kontaminationen kommen werde (Ellstrand 2003). Weit reichende Auswirkungen auf die grundsätzliche Akzeptanz von GVP in der Lebensmittelherstellung wurden diskutiert. So empfahl die Verbraucherorganisation National Association of Public

Interest Research Groups, generell Produkte aus GVP im Lebensmittelsortiment zu vermeiden, da es wesentlich aufwendiger sei, Tests durchzuführen, die zwischen zugelassenen GVP und Pharmapflanzen unterscheiden, als solche, die anhand von einigen wenigen bekannten Promotorsequenzen die gesamte Bandbreite der GVP abdecken (National Association of State PIRGs and As You Sow Foundation 2003). Die National Corn Growers Association hingegen ging davon aus, dass es möglich sei, Pharmapflanzen durch geeignete Sicherheitsmaßnahmen, die Verwendung von männlich sterilem Mais, „standard operating procedures“ und Kontrollsysteme zuverlässig zu isolieren und so eine Koexistenz gewährleisten zu können (Cassidy/Powell 2002; Spök et al. 2004, S. 56).

Als unmittelbare Konsequenz auf den ProdiGene-Skandal kündigte BIO, die größte nordamerikanische Industriepattform für Biotechnologie, einen Rückzug aus Versuchen und dem Anbau von GVP für Nicht-Lebens- oder Futtermittelzwecke in den Bundesstaaten des US-amerikanischen Korngürtels an. Diese Erklärung wurde allerdings ca. einen Monat später auf Intervention einzelner Bundesstaaten wieder zurückgezogen (Choi 2002a u. b; Crosby 2003). Etwa zeitgleich forderte sowohl ein Zusammenschluss von sieben NGOs (The Genetically Engineered Food Alert) als auch eine Koalition aus Repräsentanten von Lebensmittelindustrie und Restaurants ein Moratorium für die Verwendung von Nahrungspflanzen zur Herstellung von PMP (Jones 2003; Spök et al. 2004, S. 56).

Im März 2003 veröffentlichte APHIS einen Entwurf für Regelungen zu „Field testing of plants engineered to produce pharmaceutical and industrial compounds“ (USDA 2003). Dieses Dokument sah zwar weder ein Verbot von Nahrungspflanzen noch eine Einschränkung auf Glashausanbau vor, forderte jedoch gegenüber den o. g. FDA/USDA-Leitlinien eine deutliche Erweiterung vorsorgender Risikomanagementmaßnahmen vor (Spök et al. 2004, S. 57). Dieser Vorschlag wurde von der Biotechnologieindustrie weitestgehend unterstützt, von Umwelt- und Verbrauchergruppen allerdings als nicht weitgehend genug eingeschätzt (Kamenetsky 2003). Auch die Union of Concerned Scientists (UCS) forderte weiterhin ein Moratorium für Freisetzungsversuche mit Pharmapflanzen, bis ein Sicherheitsregime etabliert sei, das eine Nulltoleranz für die Kontaminationen der Futter- und Lebensmittelversorgung garantieren könne (UCS 2003).

Im August 2003 veröffentlichte dann APHIS eine „interim rule“ zur Freisetzung von GVP, die industrielle Stoffe produzieren (FR 2003). Diese Vorschrift erstreckt sich auf alle GVP, die den folgenden Kriterien entsprechen: 1. die produzierten Substanzen sind pflanzenfremd; 2. diese Substanzen sind zuvor normalerweise nicht in Lebens- oder Futtermitteln verwendet worden; 3. die produzierten Substanzen werden für industrielle Zwecke jenseits der Lebens- und Futtermittelherstellung verwendet (z. B. Waschmittel, Papierproduktion). Diese Übergangslösung sollte bis Ende 2004 gültig sein, ist aber (mit Stand Juni 2005) noch immer in Kraft. Im Unterschied zu

anderen GVP wurden die PMI/PMP-GVP von der Deregelierungsmöglichkeit ausgenommen, d. h. jede Freisetzung muss beantragt werden (BIO 2003; Nevitt et al. 2003; Spök et al. 2004, S. 53 f.).

## 1.2 Die Regulierung in Kanada

Die kanadische Regulierung von GVP unterscheidet sich von der US-amerikanischen (wie auch der EU-)Regulierung fundamental dadurch, dass sie nicht gentechnikspezifisch ist, sondern grundsätzlich für alle neuartigen Pflanzen greift, unabhängig davon, ob diese durch Gentechnik, Mutationszüchtung oder andere „konventionelle“ Züchtungsmethoden entstanden sind. Neuartigkeit wird definiert über Eigenschaften und Verwendung der Pflanzen, die Basis der Regelung und Risikobewertung bilden die Konzepte zu Vertrautheit (familiarity) und substanzieller Äquivalenz (Macdonald 2003). PMP- und PMI-GVP werden dementsprechend normalerweise als neuartig angesehen (Spök et al. 2004, S. 58).

Feldversuche (Regulatory Directive 2000-07), Inverkehrbringen (Regulatory Directive 94-08) und Sortenzulassung erfolgen unter dem Seeds Act der Canadian Food Inspection Agency (CFIA). Die Anwendung bei Futtermitteln erfolgt unter dem Feeds Act and Regulations (Regulatory Directive 95-03), bei Lebensmitteln unter dem Food and Drugs Act (Novel Food Regulations) (CFIA 2002; Macdonald 2003). Der Import wird durch den Plant Protection Act and Regulations (Regulatory Directive 96-13), Laborforschung und Glashausversuche werden durch Guidelines des Medical Research Councils (Health Canada) geregelt (Spök et al. 2004, S. 58).

Grundsätzlich fallen PMP- und PMI-GVP unter dieselben Regelungen wie andere GVP auch, allerdings wurden in der Folge eines Stakeholder-Workshop sowie eines öffentlichen Hearings im Jahr 2003 für Freisetzungen im Bereich Molecular Farming vorläufig erhöhte Sicherheitserfordernisse festgelegt („Interim Amendment to Directive 2000-07“; CFIA 2003a). Nicht grundsätzlich, wohl aber in den Case-by-Case-Bewertungen wird dabei zwischen PMP und PMI unterschieden (Spök et al. 2004, S. 58).

Von der Verwendung wichtiger Lebens- oder Futtermittelpflanzen als Expressionssystem wird abgeraten. Bei Verwendung solcher Pflanzen werden die artspezifischen Mindestabstände verdoppelt, für Mais wären dies somit 400 m anstelle von 200 m. Der Abstand zu Saatgutproduktionen muss ein Vierfaches, für Mais also 800 m, betragen. Die Isolationszone beträgt 50 m, innerhalb derer überhaupt keine Pflanzen zur Lebens- und Futtermittelproduktion angebaut werden dürfen. Der Nachbau von Lebens- oder Futtermittelpflanzen auf den Versuchsflächen in den Folgejahren wird nicht empfohlen. Die Entsorgung und Zerstörung von anfallenden Pflanzematerial muss von der CFIA überwacht werden (Spök et al. 2004, S. 59).

Als nächste Schritte sind Regelungen für einen kommerziellen Anbau geplant. Dabei wird sehr wahrscheinlich eine eigenständige Regelung ausgearbeitet werden. Im Zentrum der Überlegungen stehen die potenziellen Effekte auf Nicht-Zielorganismen und insbesondere die mögliche Kontamination der Lebens- und Futtermittelversorgung. Gleichzeitig ist eine breit angelegte Ausei-

nersetzung mit den sozioökonomischen Aspekten von Pharmapflanzen im Gange, bei der u. a. auch Fragen des Verbrauchernutzens, der Exportmärkte und der Innovationsförderung aufgegriffen werden sollen. Diese Konsultationen werden voraussichtlich auch für die Festlegung des anzustrebenden Sicherheitsniveaus berücksichtigt werden. Neben der CFIA sind hierbei auch das Department of Industry and Agriculture and Agrifood Canada sowie Vertreter aus Industrie, Wissenschaft und NGOs involviert. Laut CFIA ist zu erwarten, dass eine vollständige Trennung nicht möglich ist und daher vermutlich Produkte, für die eine Nulltoleranz gilt, nicht in Lebensmittel- oder Futtermittelpflanzen angebaut werden dürfen (Spök et al. 2004, S. 59).

## 1.3 Vergleich der Regulierungsaufgaben

Ein Vergleich der Auflagen von USDA/APHIS und CFIA zeigt eine weitgehende Übereinstimmung. Ein Beispiel für geringfügige Unterschiede sind die Isolierabstände, bei denen das USDA derzeit bei Mais höhere Vorgaben macht. Die Gleichartigkeit der Vorgaben resultiert wohl aus dem intensiven Informationsaustausch der Behörden beider Länder und reflektiert Bemühungen, die Sicherheitsbewertungen in den USA und Kanada zu harmonisieren (Spök et al. 2004, S. 58).

Physikalische, organisatorische und prozedurale Maßnahmen sind bislang – verglichen mit (biologischen) Confinementmaßnahmen – recht weit entwickelt worden und haben Eingang in Gesetzesentwürfe und Leitlinien (BIO 2005; CFIA 2003a, 2004a u. b; FR 2002; USDA 2003 u. 2004) gefunden. Sie umfassen (Spök/Klade 2005, S. 22 f.):

- Ermittlung der Prozesspunkte mit Kontaminations- oder Verlustrisiken
- „standard operation procedures“ (SOP), z. B. für Reinigung von Geräten und Behältern und bei Aussaat, Ernte, Lagerung, Saatgutreinigung, -prozessierung und -trocknung, Handhabung der Geräte
- Isolationsabstände und Brachzonen
- Pollenbarrieren (z. B. konventionelle Pflanzengürtel um das Feld)
- Entfernung oder Abdeckung der Blütenstände
- zeitlich versetzter Anbau
- Anbau in geographisch abgelegenen Regionen
- Umzäunungen, um Wildtiere abzuhalten
- Transport in gesicherten und gekennzeichneten Behältern
- Zweckwidmung von Geräten und Maschinen
- Prozessierung von Biomasse nicht in Anlagen, die auch für Lebens- und Futtermittelpflanzen verwendet werden
- spezielle Vorschriften über den Umgang mit nicht mehr benötigter Biomasse und Abfall aus Prozessierungsschritten
- Zutrittskontrollen und -beschränkungen
- „identity preservation system“

- Monitoring auf Durchwuchs
- Schulung des Personals
- Protokollierung des Umgangs mit und des Transports von Saatgut und Biomasse, der Pollenausbreitung, der Nachnutzung des Feldes, des Umgangs mit Durchwuchs
- Lokalisierung und Identifizierung der Anbaufläche (z. B. via GPS)
- Tests zur Detektion der GVP in landwirtschaftlichem Material
- Kontrolle der Einhaltung der Maßnahmen durch Behörden oder unabhängige Dritte („third-party audits“)

Die jüngste Aktivität in diesem Zusammenhang war die Entwicklung von Leitlinien für die Confinementanalyse gemeinsam durch Biotechnologieindustrie und FDA, aufbauend auf dem HACCP-Konzept<sup>26</sup>, das in der Lebensmittelherstellung angewandt wird (BIO 2005). Das „Handbook for Understanding and Implementing the Containment Analysis and Critical Control Point Plan for Production for Plant-Made Pharmaceuticals and Plant-Made Industrial Products“ wurde von der Biotechnologieindustrie gemeinsam mit der FDA erstellt. Es bezieht sich auf die Kernpunkte für Confinement/Containment und beinhaltet auch Best-Practice-Überlegungen für das Downstream-Processing (Spök/Klade 2005, S. 24).

Insgesamt kann sowohl für Kanada als auch die USA festgehalten werden, dass die Behörden derzeit das Ziel einer grundsätzlichen Vermeidung von Exposition und Kontamination der Lebens- und Futtermittelkette (und damit letztlich auch der Umwelt allgemein) mit PMP und PMI verfolgen, losgelöst von deren konkreten Eigenschaften. Damit folgt z. B. das USDA zumindest temporär nicht länger dem bisherigen Konzept der produktbasierten und fallspezifischen Regelung, sondern agiert eher prozessorientiert – eine Vorgehensweise, die dem Regelungszugang der EU entspricht (Spök/Klade 2005, S. 60). Die Etablierung von Schwellenwerten ist laut Auskunft von Vertretern des USDA derzeit und vermutlich auch auf längere Sicht kein Thema (Spök/Klade 2005, S. 59). In den USA sind auch – anders als in der EU – keine Schwellenwerte für die Kennzeichnung von GVO-Lebensmittel etabliert.

## 2. Situation und Debatte auf EU-Ebene

Während in den USA und in Kanada etwa seit dem Jahr 2000 intensiv über Molecular Farming diskutiert wird, wurde in der EU diese Technologie von Behördenvertretern und Stakeholdern zwar wahrgenommen, bis vor kurzem aber kaum thematisiert (Spök/Klade 2005, S. 48 f.). Im Folgenden wird auf der Basis des Gutachtens von Spök und Klade (2005) ein Überblick zur Regulierungssituation

von Molecular Farming, zu den Zuständigkeiten sowie zu bisherigen „Policy“-Aktivitäten auf EU-Ebene gegeben.

### 2.1 Gentechnikbezogenes Regelungsumfeld

Die Produktion von Pharmazeutika oder anderen Stoffen in GVP fällt in unterschiedliche Regelungsbereiche, je nachdem, ob sie im geschlossenen System (Kap. V.2.1.1) oder im Freiland (Kap. V.2.1.2) stattfindet. Im ersten Fall greift die Richtlinie 90/219/EWG, im zweiten die Richtlinie 2001/18/EG. Durch das Risiko von Auskreuzung und Eintrag in die Lebens- und Futtermittelkette könnten ferner Vorschriften z. B. zur Koexistenz, zu Schwellenwerten, zur Haftung und zur Lebensmittelsicherheit anwendbar sein. Weitere Regelungsfelder betreffen den Import und Export in die und aus der EU (Kap. V.2.1.3) (Spök/Klade 2005, S. 11).

#### 2.1.1 Produktion in geschlossenen Systemen – Richtlinie 90/219/EWG

Die „Systemrichtlinie“ 90/219/EWG (zuletzt geändert durch die Richtlinie 98/81/EG) regelt die Nutzung genetisch veränderter Mikroorganismen in geschlossenen Systemen. Definitionsgemäß fallen darunter auch Viren, wodurch pflanzliche Expressionssysteme auf der Basis von genetisch veränderten Pflanzenviren (vgl. transiente Expression; Kap. III.2.3.1), wenn sie im geschlossenen System genutzt werden, ebenfalls von der Richtlinie erfasst werden (hierzu und zum Folgenden: Spök/Klade 2005, S. 11 f.).

Die Richtlinie erwähnt transgene Pflanzen nicht explizit. Dennoch sind Erfordernisse für das Containment in Gewächshäusern in der Richtlinie definiert, und die meisten Mitgliedstaaten haben bei der Umsetzung der Richtlinie den Umgang mit GVP in geschlossenen Systemen ebenfalls geregelt. Molecular Farming im Glashaus oder vergleichbaren geschlossenen Systemen würde daher unter die jeweiligen nationalen Gentechnikregulierungen fallen. Da es – im Unterschied zur Freisetzungregulierung der kommerziellen Produktion, also zum Zweck der Inverkehrbringung – kein zentralisiertes Zulassungsverfahren gibt und auch keine EU-weiten Leitlinien zur Risikoabschätzung existieren, dürften nationale Standards zwischen den EU-Ländern hinsichtlich der Sicherheitsauflagen voneinander abweichen, z. B. bei der Definition und Forderung von Containmentstufen und -maßnahmen in Glashäusern (für eine Übersicht von möglichen Containmentmaßnahmen vgl. Traynor et al. 2001).

Von grundsätzlicher Bedeutung ist die Frage der Definition und Abgrenzung von erweiterten, ausgedehnten „geschlossenen“ Systemen für den Anbau transgener Pflanzen gegenüber Freisetzung. Unterschiedlich beantwortet wird z. B. die Frage, ob sog. Saranhäuser (deren Wände aus engmaschigem Spezialgewebe bestehen, wodurch die Pflanzen von ihrer Umgebung isoliert, gleichzeitig aber den jahreszeitlichen klimatischen Bedingungen stärker ausgesetzt und unter annähernd natürlichen Bedingungen untersucht werden können) als geschlossene Systeme anzusehen sind – in Österreich wurde dies bejaht (beim Anbau von transgenen Marillenbäumen), in Großbritannien wäre dies wohl eher nicht der

<sup>26</sup> Das HACCP-Konzept (Hazard Analysis and Critical Control Points) wird als Instrument benutzt, um die kritischen Punkte eines Prozesses und damit die Festlegung bestimmter Kontrollen zu ermitteln. Die Hauptansatzpunkte sind die Ausgangsmaterialien und die Bedingungen des Produktionsprozesses, die in Kenntnis der Risiken zu steuern sind.

Fall (Ball 2005, nach Spök/Klade 2005). Eine weitere Dimension würde erreicht, wenn beispielsweise aufgelassene Bergwerke als geschlossene Anbauformen definiert werden (FAZ 2005) – für die mikrobielle Produktion werden in den USA (durch die Firma SubTerra LLC) und Kanada (durch Prairie Plant Systems Inc.) bereits entsprechende Anlagen genutzt.

### 2.1.2 Freisetzung und Inverkehrbringen – Richtlinie 2001/18/EG

Der Anbau transgener Pflanzen in geschlossenen Systemen mag für die Zukunft gerade des Molecular Farming durchaus von größerer Bedeutung werden, eine Analyse des regulatorischen Umfelds muss jedoch vorrangig die Freisetzungsrichtlinie behandeln, weil ein Freilandanbau erst einmal das Ausgangsszenario für die Nutzung transgener Pflanzen allgemein darstellt.

Freisetzung wird durch die Richtlinie 2001/18/EG definiert als „jede Art von absichtlichem Ausbringen eines GVO [...] in die Umwelt, bei dem keine spezifischen Einschließungsmaßnahmen angewandt werden, um ihren Kontakt mit der Bevölkerung und der Umwelt zu begrenzen und ein hohes Sicherheitsniveau für die Bevölkerung und die Umwelt zu erreichen“ (Art. 2). Inverkehrbringen definiert die Richtlinie 2001/18/EG als „entgeltliche oder unentgeltliche Bereitstellung für Dritte“ (Art. 2) von GVO, z. B. für den Anbau, den Import oder die Weiterverarbeitung. Freisetzungen zu Versuchszwecken werden in Teil B der Richtlinie geregelt, das Inverkehrbringen unterliegt im Wesentlichen den Bestimmungen von Teil C (Spök/Klade 2005, S. 13 f.).

#### Freisetzung zu Versuchs- und Erprobungszwecken – Teil B

Voraussetzung für eine Freisetzung zu Versuchszwecken ist eine Zulassung der zuständigen einzelstaatlichen Behörde des Mitgliedstaats, in dessen Hoheitsgebiet die Freisetzung erfolgen soll, auf Basis der Vorgaben durch die Richtlinie 2001/18/EG (bzw. deren nationalstaatlicher rechtlicher Umsetzung). Der Anmelder muss in seinem Zulassungsantrag u. a. die potenziellen Umweltrisiken der Freisetzung darlegen. Einwände aus den jeweiligen Behörden der übrigen Mitgliedstaaten und durch die Europäische Kommission müssen von der Zulassungsbehörde geprüft werden, die Entscheidung bleibt jedoch letztlich eine innerstaatliche Angelegenheit (Spök/Klade 2005, S. 14 f.).

#### Inverkehrbringen – Teil C

Anders als bei der Freisetzung zu Versuchszwecken ist das Zulassungsverfahren für die Inverkehrbringung ein zentrales Verfahren, in das alle Mitgliedstaaten einbezogen werden, weil es den freien Verkehr mit den zugelassenen Produkten auf dem gesamten Gebiet der EU regelt. Ein entsprechender Antrag wird zunächst bei der zuständigen Behörde des jeweiligen Mitgliedstaats eingereicht. Bewertet die Behörde den Antrag abschlägig, endet das Verfahren. Ein positiver Bewertungsbericht hingegen wird an die entsprechenden Stellen der übrigen EU-Mitgliedsländer

sowie an die EU-Kommission zur Prüfung weitergeleitet. Wenn von deren Seite keine Einwände erhoben werden, erteilt die nationale Behörde, welcher der Antrag zuerst vorgelegt wurde, die EU-weit geltende Zulassung zum Inverkehrbringen des Produkts. Eine Zulassung gilt längstens zehn Jahre, kann danach verlängert, aber auch unter der Zeit wieder entzogen werden, falls z. B. im Rahmen des Nachzulassungsmonitoring unvermeidbare negative Effekte für Umwelt und Gesundheit entdeckt werden. Für den Fall, dass Einwände erhoben werden, sieht das Verfahren vor, dass sich die Mitgliedstaaten, die Kommission und der Anmelder einigen, indem sie offene Fragen klären (z. B. durch Beibringen weiterer wissenschaftlicher Informationen) (Spök/Klade 2005, S. 15 f.).

#### Eignung der Richtlinie 2001/18/EG für Molecular Farming

Dem Zuschnitt der Freisetzungsrichtlinie liegt das Stufenkonzept (Step-by-Step-Verfahren) der Risikobewertung transgener Organismen zugrunde: In aufeinander folgenden Schritten (Labor, Gewächshaus, Freisetzung im kleinen Maßstab, Freisetzung im großen Maßstab) sollen mögliche Gefahren für Gesundheit und Umwelt erfasst und untersucht werden. Wird auf der Basis der gewonnenen Erkenntnisse das Gefährdungsrisiko als gering genug bewertet, wird mit der Inverkehrbringungszulassung ein mengen- und flächenmäßig unbeschränkter Handel und Anbau erlaubt. Lediglich zeitlich ist im Zuge der Novelisierung der alten Richtlinie 90/220/EWG eine Begrenzung eingeführt worden, verbunden mit der Auflage einer Dauerbeobachtung (Nachzulassungs- bzw. Post-Market-Monitoring; s. hierzu ausführlich TAB 2000a).

Für die Produktion mindestens von PMP, aber auch einer Reihe anderer nutzungsveränderter GVP, wird dieses Inverkehrbringungsszenario jedoch gar nicht zutreffen: Die entsprechenden GVP bzw. deren Saatgut werden weder zum freien Handel noch zum unbeschränkten Anbau vorgesehen und geeignet sein, vielmehr werden Entwicklung, Anbau und Prozessierung der GVP innerhalb einer Firma stattfinden oder höchstens im Rahmen von Contracting-Vereinbarungen zwischen zwei oder drei Firmen aufgeteilt werden. Außerdem dürften, verglichen mit Lebens- oder Futtermittel-GVP, in den meisten Fällen nur recht kleine Flächen benötigt werden. Eine simple Hochrechnung auf Basis derzeitiger, noch sehr vorläufiger und grober Schätzungen (Tab. 47) ergibt einen Bedarf von 2 bis 80 ha (Reis, Gerste, Luzerne, Kartoffelblätter) bzw. 40 bis 800 ha (Maiskörner) zur Produktion von 1 000 kg gewünschtem Inhaltsstoff/Jahr – nur ganz wenige der derzeit am Markt befindlichen therapeutischen Proteine werden in größeren Mengen produziert. Flächen bis 20 ha liegen bereits im Bereich großer Glashausanlagen. Meristem Therapeutics nimmt an, auf etwa 400 ha Mais den gesamten Marktbedarf für die Magenlipase (ca. 1 000 kg Protein) produzieren zu können. Doch selbst wenn man von Produktionsmengen um die 10 t ausgeht (eine Menge, die zukünftig bei einzelnen hoch dosierten Antikörpern abgesetzt werden könnte; vgl. Kap. III.2.5), blieben die Anbauflächen überschaubar (Spök/Klade 2005, S. 16 f.).

Tabelle 47

## Geschätzte Flächenerträge für PMP im Vergleich

Produktionstechnologie	Jahresertrag (kg/ha)	Flächenbedarf für 1.000 kg (ha)
Mais (Korn)	0,2–4	800–40
Reis/Gerste (Korn)	2–12	80–12
Luzerne (Blätter)	4–6	40–8
Kartoffel (Blätter)	20–80	8–2
Hühnerrei	12 g/Huhn	80.000 Hühner
Säugerzellkulturen 15.000-l-Maßstab	1,5 g/l; 9 Chargen/a	5 Bioreaktoren

Quelle: Spök/Klade 2005, S. 17, nach Baez 2004

Theoretisch bestünde also in solchen Fällen gar keine Notwendigkeit für die Firmen, eine Inverkehrbringungs- zulassung nach Teil C der Freisetzungsrichtlinie anzustreben. Selbst für eine kommerzielle Produktion würden Flächen, wie sie in der Vergangenheit für experimentelle Freisetzungen (bzw. im Erprobungsanbau) genehmigt und genutzt wurden, völlig ausreichen. Praktisch wird dies jedoch durch den Artikel 6 (9) der Richtlinie 2001/18/EG verhindert, der ein Inverkehrbringen von Material aus Teil-B-Versuchen explizit untersagt. Dieser Artikel ist gegenüber der vorhergehenden Richtlinie 90/220/EWG neu aufgenommen worden, nachdem ein Fall von kommerzieller Stärkeproduktion aus Freisetzungsversuchen mit einer genetisch veränderten Kartoffel auf ca. 400 ha bekannt geworden war (Spök/Klade 2005, S. 18 f.).

Dieses Verbot entspricht insofern der Regelungslogik, als die Umweltverträglichkeitsprüfung bei Freisetzungen gegenüber Teil-C-Zulassungen begrenzter sind, lediglich von einer nationalen Behörde abgenommen werden müssen und auch keine Monitoringauflagen umfassen. Es ist aber sehr fraglich, ob diese Regelungslogik denjenigen nutzungsveränderten GVP, die in dem skizzierten geringen Umfang, möglicherweise ausschließlich an einem Standort und unter strengen Sicherheitsauflagen, zur Nutzung eines hochspeziellen Inhaltsstoffes angebaut werden sollen, angemessen ist. Hier besteht zumindest mittelfristig voraussichtlich Anpassungsbedarf (Kap. VI.3).

### Risikoabschätzung und Risikomanagement

Die Anforderungen an die Risikoabschätzung für Freisetzungen und das Inverkehrbringen von GVP in der EU sind in Richtlinie 2001/18/EG geregelt und in den Entscheidungen 2002/623/EG, 2002/811/EG, 2002/812/EG, 2002/813/EG und 2003/701/EG sowie in Leitlinien der EFSA (EFSA 2005) detailliert ausgeführt. In keinem Fall wird dabei Bezug auf PMP und PMI genommen. Lediglich das EFSA-Dokument kündigt diesbezüglich spezielle Leitlinien an (vgl. Kap. V.2.2). Da es bislang in der EU keinen Antrag auf Inverkehrbringen von PMP und PMI

(abgesehen von der vergleichsweise „unproblematischen“ Amylopektinkartoffel, vgl. Kap. III.3.2) nach Teil C der Richtlinie 2001/18/EG gegeben hat, liegen auch keine Stellungnahmen der wissenschaftlichen Komitees der Kommission bzw. der EFSA vor. Die Freisetzungsunterlagen nach Teil B wiederum liegen üblicherweise nur den jeweiligen nationalen Behörden vor. Die meiste Erfahrung haben die französischen Behörden durch die Freisetzungen von Meristem Therapeutics. Nach Auskünften der französischen Behörden wichen die Freisetzungsaufgaben nicht in besonderem Maße von denen für GVP der ersten Generation ab (Spök/Klade 2005, S. 20).

Ausführlichere Informationen zur Risikoabschätzung und Vor-Ort-Risikomanagementmaßnahmen liegen daher nur aus den USA und Kanada vor (Kap. V.1). Wie dargelegt, konzentrieren sich Befürchtungen auf die Gefahren der Persistenz der Proteine/Pharmaka im Ökosystem und die Folgen unerwünschter Exposition von Mensch und Tier – die Gegenmaßnahmen betreffen folglich überwiegend Containment- und Confinementstrategien. Die Maßnahmen, die hierbei in Nordamerika entwickelt wurden, haben teilweise Entsprechungen in den Koexistenzkonzepten der EU sowie in den Warenflusskontrollen und Zertifizierungssystem des Biolandbaus. Im Rahmen der Freisetzung oder des kommerziellen Anbaus von (bisherigen) GVP und der Herstellung von Produkten aus diesen in der EU sind die meisten Maßnahmen allerdings typischerweise nicht erforderlich. Der Schwellenwert der EU-Koexistenzmaßnahmen von 0,9 Prozent akzeptabler Vermischung wird mit hoher Wahrscheinlichkeit für die meisten PMP und auch viele PMI nicht akzeptabel sein (Spök/Klade 2005, S. 24 f.).

Tabelle 48 vergleicht Isolierabstände für Molecular Farming der nordamerikanischen Vorgaben mit denen aus europäischen Koexistenzkonzepten. Besonders deutlich sind die Unterschiede beim Mais, wobei der 1 600-m-Abstand für Molecular Farming aus der USDA-Empfehlung die Null-Prozent-Toleranz ermöglichen soll.

Tabelle 48

**Isolierabstände für Molecular Farming (grauschattiert) und für sonstigen GVP-Anbau**

(gentechnisch veränderte) Pflanzenart	Abstand zu konv./ ökol. Anbau/ Saatgutgewinnung	Isolierabstand (m)	Quelle
Mais	nicht spezifiziert	20	Vorergebnis Erprobungsanbau in D: ausreichend, um unter 0,9 % zu kommen
Mais	konventioneller Anbau	25	niederländische Koexistenzempfehlungen <sup>c</sup>
Mais	nicht spezifiziert	400	CFIA 2003a u. b
Mais (männlich steril)	nicht spezifiziert	200	Antrag auf Teil B Freisetzung (Meristem Therapeutics)
Mais	konventioneller Anbau	200	Praxis Erprobungsanbau Deutschland
Mais	ökologischer Anbau	250	niederländische Koexistenzempfehlungen <sup>c</sup>
Mais	Saatgutgewinnung	800	CFIA 2003a u. b
Mais (Saatgutgewinnung)	nicht spezifiziert	400	Antrag auf Teil B Freisetzung (Meristem Therapeutics)
Mais <sup>a, b</sup>	nicht spezifiziert	800	USDA 2003 (für/bis 2002)
Mais <sup>b</sup> (männlich steril)	nicht spezifiziert	800	USDA 2003 (ab 2003)
Mais <sup>a</sup>	nicht spezifiziert	1.600	USDA 2003 (ab 2003)
Kartoffel	nicht spezifiziert	zwei Reihen brach	CFIA 2003a u. b
Kartoffel	Saatgutgewinnung	vier Reihen brach	CFIA 2003a u. b
Kartoffel	konventioneller Anbau	3	niederländische Koexistenzempfehlungen <sup>c</sup>
Kartoffel	ökologischer Anbau	10	niederländische Koexistenzempfehlungen <sup>c</sup>
Soja, Gerste	nicht spezifiziert	6	CFIA 2003a u. b
Soja, Gerste	Saatgutgewinnung	12	CFIA 2003a u. b
Luzerne	nicht spezifiziert	600	CFIA 2003a u. b
Luzerne	Saatgutgewinnung	1.200	CFIA 2003a u. b

a gilt für Mais mit normaler Pollenbildung

b Mais innerhalb eines Radius zwischen 800 und 1 600 m muss spätestens 21 Tage vor oder nach der transgenen Maissorte ausgepflanzt werden.

c vgl. Kap. IV.4.3

Quelle: Spök/Klade 2005, S. 24 f.

### 2.1.3 Import und Export – das Cartagena-Protokoll und die Richtlinie 2001/18/EG

Die EU hat das Cartagena-Protokoll, das die weltweite grenzüberschreitende Verbringung von GVO regelt, unterzeichnet und mit der Verordnung 1946/2003 umgesetzt. Die Verordnung regelt die Ausfuhren von GVO einschließ-

lich der Information der Öffentlichkeit und der internationalen Partner über die Verfahren, die Rechtsvorschriften und die Entscheidungen der EU über GVO sowie über die unbeabsichtigte Freisetzung von GVO (EC 2004). Für die Einfuhr von GVO in die EU verweist die Verordnung 1946/2003 auf die Vorschriften der Richtlinie 2001/18/EG (hierzu und zum Folgenden: Spök/Klade 2005, S. 26 f.).



Aufgrund des – verglichen mit Nordamerika – langsamen Kommerzialisierungsprozesses, der bislang größeren Rechtsunsicherheit und möglicher Akzeptanzprobleme in der EU erscheint es durchaus realistisch, dass der Freilandanbau von GVP zur Produktion der PMP vorerst in anderen Ländern stattfindet, das Downstream-Processing aber in EU-Ländern durchgeführt wird (und damit der wesentliche Teil der Wertschöpfung gesichert wird). Wie ausgeführt (Kap. II.3.3), führen fast alle der größeren „europäischen“ Firmen ihre Anbauversuche in Übersee durch.

Entsprechend Richtlinie 2001/18/EG gelten Einfuhren in die EU grundsätzlich als Inverkehrbringen (Erwägungsgrund 11), es bestehen aber – mit Blick auf die Einfuhr von PMP-GVO – mehrere mögliche Ausnahmen:

- Die Richtlinie 2001/18/EG gilt nicht für Arzneimittel, die GVO sind oder solche enthalten (und die

unter Verordnung 2309/93 fallen). Dieser Fall könnte möglicherweise auf essbare Vakzine zutreffen (Kap. III.2.4).

- Nicht als Inverkehrbringen gilt die ausschließliche Nutzung in geschlossenen Systemen
- sowie „die Bereitstellung von GVO ausschließlich für die absichtliche Freisetzung im Einklang mit den Anforderungen gemäß Teil B dieser Richtlinie“.

Für die Behandlung des Imports von PMP-GVP oder entsprechender Teilprodukte liegen bislang keine Erfahrungswerte vor. Tabelle 49 gibt einen Überblick über mögliche Annahmen, nach denen eine Teil-C-Genehmigung ausschließlich beim Anbau für kommerzielle Zwecke sowie für den Handel (zukünftig eventuell für bestimmte PMI relevant) erforderlich wäre.

Tabelle 49

**Regelungsszenarien für den Import von nicht zugelassenen PMP-GVP in die EU**

<b>Importprodukt</b>	<b>Anwendungszweck im Zielland</b>	<b>Bestimmungen</b>
GVP ist Pharmazeutikum, z. B. Dauerstadien als essbare Vakzine	Inverkehrbringen	ausgenommen vom Regelungsbereich der Richtlinie 2001/18/EG – Zulassung nach Verordnung 2309/93 erforderlich
Verarbeitungsprodukte von GVP als Pharmazeutikum	Inverkehrbringen	Zulassung nach Verordnung 2309/93 erforderlich
Teile, Verarbeitungsprodukte von GVP (z. B. Maismehl) oder nicht lebensfähige GVP	beliebig	gelten nicht als GVO – fallen nicht unter Richtlinie 2001/18/EG
Dauerstadien (z. B. Maiskörner) oder lebensfähige GVP	Anbau für Freisetzungen nach Teil B Verarbeitung im geschlossenen System	ausgenommen vom Inverkehrbringen (Artikel 2 (4)) Verarbeitung im geschlossenen System erfordert Genehmigung nach Richtlinie 90/219/EWG
Dauerstadien (z. B. Maiskörner) oder lebensfähige GVP	kommerzieller Anbau, Handel	gilt als Inverkehrbringen, Genehmigung nach Teil C erforderlich

Quelle: Spök/Klade 2005, S. 28

## 2.2 Zuständigkeiten und Aktivitäten auf EU-Ebene

Während sich die Zuständigkeit für die Regulierung von Molecular Farming auf mehrere Generaldirektionen (GD) der EU-Kommission verteilt, sind einschlägige Aktivitäten bislang lediglich im Bereich der GD Forschung zu beobachten (vgl. zum Folgenden: Spök/Klade 2005, S. 35 ff.).

### GD Umwelt

Hauptaufgabe der GD Umwelt ist es, neue Rechtsvorschriften im Umweltbereich zu initiieren, auszuarbeiten und sicherzustellen, dass vereinbarte Maßnahmen in den Mitgliedstaaten auch tatsächlich umgesetzt werden. Diese GD wäre bei Molecular Farming zuständig für Versuche und Produktion im geschlossenen System gemäß Richtlinie 90/219/EWG sowie für Freisetzung, Inverkehrbringen und die möglichen Auswirkungen auf die Umwelt und die menschliche Gesundheit von GVP gemäß Richtlinie 2001/18/EG. Ferner wäre die GD federführende Behörde in Bezug auf die mögliche Kontamination von Saatgut und der damit im Zusammenhang stehenden Schwellenwerte. Bislang war Molecular Farming jedoch kaum ein Thema innerhalb der GD.

### GD Landwirtschaft

Nachdem diese GD für die Agrarpolitik und die Politik zur Entwicklung des ländlichen Raums zuständig ist, wäre Molecular Farming auf jeden Fall ein Thema, sobald davon eine mögliche Beeinträchtigung der (konventionellen) Landwirtschaft ausginge. Die GD ist federführende Behörde in der Koexistenzfrage. In den jüngsten Debatten zu Saatgutsschwellenwerten ist das Thema Molecular Farming zwar ansatzweise aufgetaucht, aber mangels konkreter Fälle und Problemdruck nicht vertieft worden.

### GD Gesundheit und Verbraucherschutz

Zur Aufgabe dieser GD gehört u. a. die Lebensmittelsicherheit, auch von genetisch veränderten Lebens- und Futtermitteln. Die GD wird in ihrer Arbeit von der EFSA (s. u.) unterstützt, die vor allem wissenschaftliche Expertisen im Zusammenhang mit Gesundheitsrisiken zur Verfügung stellt. Molecular Farming würde die GD in Bezug auf mögliche Kontaminationen der Lebens- und Futtermittelkette und der damit verbundenen Risiken sowie hinsichtlich der Festlegung und Administration von möglichen Schwellenwerten und Kennzeichnungen betreffen.

Molecular Farming ist bislang nur im Rahmen einer Stellungnahme zu möglichen Themen für die Codex Alimentarius Task Force on Foods derived from Biotechnology ein offizielles Thema gewesen (Kap. V.2.3). Auch behördenintern wird die Auseinandersetzung mit dem Thema als sehr begrenzt eingeschätzt. Dies könnte sich ab 2005 insofern ändern, als von der GD die geplante Selbstbefassungsaktivität („self-tasking activity“) der EFSA zu Molecular Farming (s. u.) verfolgt.

## Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA)

Von Seiten der EFSA hat man auf die Notwendigkeit für spezifische Leitlinien zur Risikoabschätzung bei Pharmapflanzen bereits hingewiesen (EFSA 2005). Ein entsprechendes Dokument wurde vom GMO-Panel im April 2004, allerdings ohne konkrete Terminierung, angekündigt (Kärenlampi 2004).

Molecular Farming wurde auf dem Panel Meeting am 18./19. Februar 2005 als mögliche sog. „self-tasking activity“ erwogen, eine Entscheidung darüber sollte im Juni 2005 fallen. Ein mögliches Ziel könnte die Erstellung von Leitlinien für die Risikoabschätzung sein. Eventuell werden in diesem Rahmen auch Konsultationen mit Stakeholdern stattfinden. Ein erstes Ergebnis dieser Aktivitäten ist wohl nicht vor Frühjahr 2006 zu erwarten. Der Diskussionsprozess innerhalb des GMO-Panels wird voraussichtlich wesentliche Inputs und Impulse aus dem Projekt „Pharma-Planta“ beziehen (s. u.).

### GD Forschung

Die Aufgaben dieser GD sind ausgerichtet auf die Verwirklichung des Europäischen Forschungsraums – Regulierungspolitiken werden von ihr nicht erarbeitet. Ein wesentliches Instrument zur Umsetzung ihres Auftrags sind die mehrjährigen Forschungsrahmenprogramme, welche die Kooperation zwischen Universitäten, Forschungszentren und Firmen, einschließlich kleiner und mittlerer Unternehmen, fördern und finanziell unterstützen.

Einen Überblick über einschlägige Forschungsprojekte aus dem 4. und 5. Forschungsrahmenprogramm gibt Kapitel II.4 für Molecular Farming insgesamt, für PMP im Speziellen Kapitel III.2.1.2. Von besonderer Bedeutung für die Frage bzw. Debatte der zukünftigen Regulierung von PMP wird das Projekt „Pharma-Planta“ aus dem derzeit laufenden 6. Rahmenprogramm (2002 bis 2006) sein (s. Kasten), das erklärtermaßen eine Schrittmacherfunktion erfüllen bzw. Agenda-Setting für die Weiterentwicklung von Risikoabschätzung und Zulassungsverfahren betreiben soll.

Das multinationale Projektkonsortium plant, für zwei Produkte (Antikörper für Tollwut und für HIV in Mais und Tabak) Freisetzungsanträge (zu Flächen von jeweils ca. einem Hektar) auch direkt an die EFSA zu übergeben, um damit dort gezielt die Entwicklung eines Konzepts für die wissenschaftliche Risikoabschätzung bei Molecular Farming einzuleiten.<sup>27</sup> Mitglieder des Konsortiums (d. h. Experten aus den beteiligten Institutionen) werden in diesem Prozess als Berater/-innen involviert sein. Experten aus dem jetzigen Konsortium haben auch bereits den

<sup>27</sup> Die Anträge werden gleichzeitig auch in Südafrika gestellt, so dass eine Weiterführung des Projektes auch bei Verzögerungen in der Diskussion oder ungünstiger Entwicklung gesichert scheint. Ferner bestünde eine weitere Möglichkeit, die Anträge einfach an die zuständigen nationalen Behörden in Großbritannien und/oder Deutschland zu richten.

Leitlinienentwurf der EMEA zu Arzneimitteln aus GVP (EMEA 2002) kommentiert und sind in die Erstellung der Endversion mit eingebunden (Kap. V.2.4).

#### Projekt „Pharma-Planta“

Das Integrierte Projekt ist mit einem Fördervolumen von insgesamt 12 Mio. Euro über eine Laufzeit von fünf Jahren ausgestattet (<http://www.pharma-planta.org/>). Ziel des Projektes ist es, Strategien zu entwickeln, wie Pharmaproteine in Pflanzen in einer Qualität hergestellt werden können, wie sie für den klinischen Einsatz erforderlich ist, sowie Verfahren und Methoden festzulegen, welche die Anforderungen aller einschlägigen Regulierungen erfüllt. Im Mittelpunkt stehen Antikörper bzw. Impfstoffe für die Krankheiten AIDS, Tollwut, Tuberkulose und Diabetes. Am Ende des Projektes soll als Meilenstein die Bereitstellung entsprechender Prüfmuster für klinische Studien erreicht werden. Das Projekt-konsortium umfasst 39 Arbeitsgruppen aus 31 Institutionen in 12 Ländern (Großbritannien 9, Deutschland 5, Frankreich 3, Italien 3, Belgien 2, Irland 2, Österreich 2; Griechenland, Niederlande, Schweden, Schweiz, Südafrika je 1). Teilnehmende Institutionen aus Deutschland sind:

- Fraunhofer-Institut für Molekularbiologie und Angewandte Ökologie, Aachen
- Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH), Aachen
- Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg
- Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Münster
- Institut für Pflanzengenetik und Kulturpflanzenforschung, Gatersleben

Ebenfalls mit Mitteln aus dem 6. Rahmenprogramm wird eine Aktivität unter dem Titel „Plants for the future“ unterstützt. Diese von der EU-Kommission angestoßene Initiative ist Teil der Umsetzung der Förderziele des Programms „Biolwissenschaften und Biotechnologie: Eine Strategie für Europa“ (das wiederum verstanden wird als Teil einer „umfassenden strategischen Vision“ zur Umsetzung der Beschlüsse des Rates in Lissabon 2000; EU-Kommission 2002). Im zweiten Fortschrittsbericht vom April 2004 wurde hervorgehoben, dass Biolwissenschaften und Biotechnologie die strategisch wichtigsten Technologiebereiche für die EU darstellen. Der ordnungspolitische Rahmen für gentechnisch veränderte Organismen sei vollendet, nunmehr müssten sich die Anstrengungen der Mitgliedsländer neben der Umsetzung dieser rechtlichen Vorgaben vor allem auf die Ausschöpfung des Potenzials und die Verbesserung der Wettbewerbsfähigkeit konzentrieren (EU-Kommission 2004a). Im Bereich der grünen Gentechnik kündigte die Kommission die Etablierung und Förderung einer Technologieplattform für Pflanzengenomik und Biotechnologie an, die im Juni 2004 durch die Industrievereinigung EuropaBio sowie die

Europäische Organisation für Pflanzenwissenschaften (EPSO) unter dem Namen „Plants for healthy lifestyles and for sustainable development“ vorgestellt wurde. Ein Ziel ist das Agenda-Setting für das kommende, 7. Forschungsrahmenprogramm, das zugehörige, noch recht allgemein formulierte programmatische Papier trägt den Titel „Plants for the Future: 2025 – A European Vision for plant genomics and biotechnology“ (EU-Kommission 2004b). Erwähnt werden darin GVP zur Herstellung von Lebens- und Futtermitteln, zur Energiegewinnung und zur Herstellung industrieller Produkte (also PMI) allgemein, nicht jedoch PMP-Pflanzen im Besonderen. Zu erwarten ist, dass in zukünftigen Konkretisierungsphasen PMI und PMP eine deutlichere Rolle spielen werden (s. auch Kap. VI.1).

Im Rahmen eines Workshops zu „Plant Based Bio-products“ der US-EC Task Force on Biotechnology Research im April 2004 befasste sich ein Panel aus Vertretern von Behörden (u. a. USDA-APHIS, EFSA), Wissenschaft und Forschungsförderungsorganisationen unter dem Titel „The Scientific Bases for Regulation“ mit regulatorischen Fragen, Fragen des Risikomanagements und damit im Zusammenhang stehenden Forschungsthemen von Molecular Farming (US-EC Task Force on Biotechnology Research 2004).

### 2.3 Weitere Akteure und Initiativen

Für die zukünftige Debatte auf EU-Ebene werden neben der Kommission und dem Parlament vor allem die Verbände und NGOs, aber natürlich auch die weltweiten Organisationen der UN wie WHO und FAO von Bedeutung sein (vgl. zum Folgenden: Spök/Klade 2005, S. 34 f. u. 41 ff.).

#### Industrievereinigung EuropaBio

EuropaBio (European Association for Bioindustries) fungiert als europäische Dachorganisation der Biotechnologieindustrie. Ihr gehören 40 weltweit operierende Konzerne sowie 25 nationale Verbände der Biotechnologie, die rund 1 500 kleine und mittlere Firmen vertreten, an, die alle in den Bereichen Forschung und Entwicklung, Prüfung, Fertigung und Verbreitung von biotechnologischen Produkten tätig sind. Gegen Ende 2003 hat EuropaBio eine Arbeitsgruppe (Plant Molecular Farming Working Group) eingerichtet, die bislang allerdings erst einmal zusammen getroffen ist. Darin vertreten sind vor allem Biotechnologiefirmen. Die pharmazeutische Industrie und die Lebensmittelindustrie allgemein sind in der Arbeitsgruppe nicht vertreten.

Das Thema Molecular Farming hatte innerhalb von EuropaBio bislang geringe Priorität, und es wird derzeit wohl nicht angestrebt, eine gemeinsame Position zu entwickeln oder eine breitere Diskussion anzustoßen. Mögliche Gründe hierfür könnten darin liegen, dass sich die kommerziellen Aktivitäten in der EU noch in frühen Stadien befinden (mit Ausnahme von Meristem Therapeutics), dass nur wenige Firmen überhaupt in diesem Bereich aktiv sind und dass die Aufmerksamkeit der

Industrie derzeit durch den schwierigen Kommerzialisierungsprozess der ersten Generation von GVP und deren Lebensmittel- und Futtermittelprodukten gebunden ist.

Von Seiten der Industrie wird Molecular Farming insgesamt eher als mittel- bis langfristiges Aktivitätsfeld eingeschätzt, dessen Perspektiven vorerst im Zusammenhang mit der Förderung von FuE-Aktivitäten in der EU wie das o. g. Projekt „Pharma-Planta“ sowie die „Technologieplattform Plants for the Future“ erkundet und erschlossen werden sollen.

### Umweltschutzorganisationen

Im Unterschied zu den USA wurde das Thema Molecular Farming von EU-Umweltorganisationen bislang noch kaum aufgegriffen. Es haben sich in der EU bisher nur GeneWatch in Großbritannien und das Genethische Netzwerk (GEN) in Deutschland ausführlicher mit dem Thema auseinander gesetzt (GeneWatch 2003 u. 2004; Vogel/Potthof 2003).

In beiden Fällen wurde Molecular Farming nicht als Thema für sich betrachtet, sondern als Teilaspekt der „non-food crops“ (GeneWatch) oder der nächsten Generation von GVP (GEN; Vogel/Potthof 2003). Diese Auseinandersetzung hat keine Verbindung zu laufenden Kampagnen in der EU. Eine Auseinandersetzung mit regulatorischen Aspekten von Molecular Farming hat in diesem Zusammenhang bislang nicht stattgefunden.

### Patienten-/Selbsthilfeorganisationen

Zum Thema PMP haben sich in den vergangenen Jahren erste Patientenvereinigungen zu Wort gemeldet, z. B. die US-amerikanische Cystic Fibrosis Foundation (2003) und die französische Vaincre la Mucoviscidose (2003) geäußert. Deren Stellungnahmen waren vorsichtig positiv. Im Rahmen der Conference on Plant-Made-Pharmaceuticals im Januar/Februar 2005 wurde ein Briefing Paper der International Alliance of Patients' Organizations (IAPO 2005) vorgestellt, das nach eigenen Angaben vor allem die nationalen und regionalen Organisationen über die Technologie informieren und den Dialog darüber unterstützen soll. Obwohl der Tenor des Briefing Papers positiv gehalten ist, wird auf mögliche Nachteile und Risiken eingegangen, allerdings werden dabei auch Umweltschutzaspekte und „archetypical fear“ als potenzielle Bremse einer möglicherweise für die Klientel nützlichen Entwicklung dargestellt. Molecular Farming könnte – so das Briefing Paper – angesichts des steigenden Bedarfes von therapeutischen Proteinen zumindest teilweise die Nachfrage nach einer Quelle, die „technologically feasible, cost-effective, readily available, uncontaminated, socially and environmentally acceptable, therapeutically effective, safe“ ist, abdecken (IAPO 2005, S. 7).

Diese ersten Positionierungen und speziell das Briefing Paper könnten durchaus eine Agenda-Setting-Funktion für die nationalen und regionalen Patient/innenorganisationen haben und lassen erwarten, dass sich diese Organisationen aktiv an einer öffentlichen Debatte über die Zukunft von PMP beteiligen werden.

### Aktivitäten in EU-Ländern

Wie auf EU-Ebene scheint auch in den einzelnen Mitgliedstaaten das Thema Molecular Farming generell noch keine sehr große Rolle zu spielen – mit einer gewissen Sonderrolle von Frankreich als Heimat der aktivsten europäischen Firma Meristem Therapeutics mit ihren zahlreichen Freisetzungstätigkeiten. Allerdings schlägt sich dies wohl nicht in größeren politischen oder regulatorischen Debatten nieder, sondern wird eher unspektakulär im Rahmen der sonstigen Freisetzungsgenehmigungen behandelt.

In Großbritannien haben die beiden zuständigen Ministerien, DEFRA (Department for Environment Food and Rural Affairs ) und DTI (Department of Trade and Industry), im November 2004 ein gemeinsames Strategiepapier zu Industriepflanzen vorgelegt („A strategy for non-food crops and uses – creating value from renewable materials“; DEFRA/DTI 2004), in dem die Produktion von Vakzinen und anderen industriell relevanten Substanzen mit Hilfe von GVP erwähnt wird, ohne jedoch den Begriff Molecular Farming zu verwenden. Positiv bewertet auch ein Bericht der Strategy Unit im Kabinett des Premierministers den zukünftigen Einsatz von GVP zur Produktion von Pharmazeutika, ebenso wie das Government-Industry Forum on Non-Food Uses of Crops (McMeekin et al. 2004). Dieses sieht die Zukunft von PMP in der Produktion in geschlossenen Systemen, besonders unter Nutzung von viralen Expressionssystemen.

In den Niederlanden liegt eine Stellungnahmen der Commissie Genetische Modificatie (COGEM), welche die Regierung zu Risiken, zu ethischen und gesellschaftlichen Aspekten von Gentechnik und GVO berät, zum Thema Molecular Farming vom Dezember 2004 vor (COGEM 2004a u. b). Es wird darin betont, dass eine Bewertung nur produkt- und pflanzenspezifisch erfolgen könne, jedoch wird grundsätzlich vor einem Verlust des Verbrauchervertrauens im Fall einer Kontamination der Lebensmittelkette gewarnt. Das bestehende Regelungswerk in Bezug auf Lebens- und Futtermittel und Umweltsicherheit wird von COGEM als ausreichend erachtet. Bestehende (niederländische) Regelungen (bzw. Vorschläge) zur Koexistenz würden ebenfalls auf diese Pflanzen anwendbar sein. COGEM geht davon aus, dass bei Verwendung von Lebens- und Futtermittelpflanzen innerhalb der EU eine Bewertung im Rahmen der Verordnung 1829/2003 erforderlich wäre – selbst wenn diese Pflanzen nicht für Lebens- oder Futtermittelzwecke vorgesehen wären.

### Codex Alimentarius

Die Codex-Alimentarius-Kommission ist ein gemeinsames Instrument der WHO und der FAO. Die Codex-Kommission erarbeitet internationale Lebensmittelstandards, welche die Gesundheit der Verbraucher schützen und redliche Praktiken im internationalen Verkehr mit Lebensmitteln sicherstellen sollen. Codex-Normen stellen die Basis dar, auf der die Mitgliedstaaten der Codex-Alimentarius-Kommission ihre lebensmittelrechtlichen Bestimmungen harmonisieren sollen.

Für gentechnologisch hergestellte Lebensmittel ist u. a. eine Arbeitsgruppe mit Namen „Codex Ad Hoc Inter-governmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology“ (CCFBT) zuständig, die Normen, Leitlinien oder Empfehlungen für gentechnologisch erzeugte Lebensmittel unter Berufung auf wissenschaftliche Erkenntnisse und Risikoanalysen erarbeitet. Bereits im Jahr 2000 hatte die Verbraucherorganisation Consumers International gefordert, dass sich die Task Force auch der Lebensmittelsicherheitsaspekte der Produktion von Pharmazeutika und anderer Industrieprodukte durch Lebensmittelpflanzen annehmen sollte (CAC 2000, S. 21). Im vergangenen Jahr wurde nun Molecular Farming auf der 27. Sitzung der Codex-Alimentarius-Kommission als Themenvorschlag für die Task Force aufgegriffen (CAC 2004, S. 6), über den im Herbst 2005 entschieden werden soll. Die Europäische Kommission hat sich in ihrer entsprechenden Stellungnahme für das Thema stark gemacht und den Beratungsbedarf skizziert – beispielsweise, welche Substanzen in Lebensmittelpflanzen produziert werden dürfen, wie das Containment aussehen sollte, wie eine Sicherheitsbewertung im Bezug auf Lebensmittelsicherheit durchgeführt werden sollte und welche Maßnahmen im Fall einer zufälligen Kontamination der Lebensmittelkette möglich wären (EC 2004).

## 2.4 Regelungsfeld Pharmazeutika

Neben der prozessbezogenen Regulierung der PMP-GVP greifen für zukünftige Arzneimittel aus transgenen Pflanzen natürlich auch die produktspezifischen Vorschriften der Arzneimittelzulassung bzw. ganz allgemein des Arzneimittelrechts. Im vorliegenden Zusammenhang interessiert dabei die Frage, ob die derzeitige Rechtslage für Biopharmazeutika, die bislang praktisch ausschließlich mit mikrobiellen oder tierischen Zellkultursystemen hergestellt werden (vgl. Kap. III.2.2), auch für die Zulassung von und den Umgang mit PMP adäquat erscheint.

Nachdem noch keine PMP als Arzneimittel zugelassen sind, gibt es keine Erfahrungswerte. Grundsätzlich müssten bei einer Zulassung verschiedene Fallgruppen unterschieden werden (Spök/Klade 2005, S. 72 f.):

- Ein PMP wird erstmalig hergestellt. Dies entspricht einer Neuzulassung. Dafür ist – entsprechend den jeweiligen Zulassungsverfahren – ein umfangreiches Datendossier bereitzustellen.
- Es erfolgen Änderungen im Herstellungsprozess. Grundsätzlich sind Änderungen im Herstellungsprozess – soweit es die EU betrifft – nach Richtlinie 2001/83/EC innerhalb einer bestehenden Zulassung geregelt. Es ist aber unklar und eher unwahrscheinlich, ob dies auch gilt, wenn ein ursprünglich anders gentechnologisch hergestelltes Produkt nunmehr aus transgenen Pflanzen hergestellt wird. Dies entspricht einer recht weit reichenden Änderung im Herstellungsprozess. Für dieses Szenario gibt es derzeit noch keine Präzedenzfälle, und es finden sich in den derzeitigen Guidelinedes der EMEA auch keine eindeutigen Hinweise.

- Ein PMP wird als Biogenerikum hergestellt, wobei das Erstprodukt beispielsweise aus Zellkulturen oder Mikroorganismen hergestellt wird. Der für die Zulassung erforderliche Datenumfang überschreitet, zumindest nach den bisherigen Erfahrungen in der EU mit Biopharmazeutika, den eines herkömmlichen Generikums, es werden aber weniger Daten als bei einer Neuzulassung benötigt.

Die Fallgruppen ergeben sich aufgrund der besonderen Charakteristik der Biopharmazeutika als hochkomplexe Makromoleküle sowie der gentechnologischen Herstellungsverfahren durch lebende, transgene Organismen. Hierdurch treten Begleitstoffe und Verunreinigungen auf, die in Aufreinigungsschritten abzutrennen und/oder analytisch zu erfassen sind. Schwankungen der Produktionsparameter können Schwankungen in der Produktzusammensetzung bewirken. Deshalb kommt der Qualitätskontrolle des Herstellungsprozesses durch „good manufacturing practice“ (GMP) eine hohe Bedeutung zu und ist auch Thema in den Zulassungsverfahren. Die Zulassung von Biopharmazeutika wird in der EU durch die European Medicine Evaluation Agency (EMA) durchgeführt. Allgemeine Zulassungskriterien für Pharmazeutika sind Qualität (quality), Sicherheit (safety) und Wirksamkeit (efficacy) (Spök/Klade 2005, S. 94).

### Neuzulassung

Im Rahmen der Neuzulassung von Biopharmazeutika sind u. a. chemische, pharmazeutische und biologische Tests zur qualitativen und quantitativen Zusammensetzung, zur Produktstabilität, Validierung des Herstellungsprozesses sowie vorklinische Studien an Tieren und Zellsystemen und schließlich klinische Studien an Menschen durchzuführen. Klinische Studien der Phase I werden an freiwilligen Probanden durchgeführt, um die Verträglichkeit und erste Nebenwirkungen zu ermitteln. Studien der Phase II werden an entsprechend erkrankten Personen durchgeführt, um die Wirksamkeit zu prüfen. Abschließende Studien der Phase III werden an einem größeren Personenkreis durchgeführt, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu bestimmen (Spök/Klade 2005, S. 73 f.).

Beim Zulassungsverfahren obliegt den Behörden auch eine Abschätzung darüber, ob die in Erfahrung gebrachten Nebenwirkungen (Risiken) im Zusammenhang mit dem Nutzen des Medikamentes vertretbar sind. Die Toleranz gegenüber Nebenwirkungen wird demnach davon abhängen, ob eine lebensbedrohende oder eher harmlose Krankheit bekämpft wird und welche Alternativen existieren. Eine Freiheit von Nebenwirkungen ist demnach für eine Zulassung nicht erforderlich und normalerweise auch nicht gegeben. Außerdem ist durch die klinischen Tests statistisch nicht auszuschließen, dass gravierende Nebenwirkungen erst nach der Zulassung erkannt werden (Spök/Klade 2005, S. 74).

Im Gegensatz zu chemisch-synthetisch produzierten oder auch aus nicht gentechnisch verändertem biologischen Material gewonnenen Arzneimitteln, die auch bei den nationalen Behörden angemeldet werden können, müssen Biopharmazeutika seit 1995 in der EU durch das

zentralisierte Verfahren der EMEA (auf der Basis der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung 2309/93) zugelassen werden. Diese Zuständigkeit gilt unabhängig vom Herstellungsverfahren der Biopharmazeutika. Das für die Zulassung zuständige wissenschaftliche Gremium bei der EMEA ist das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Das Verfahren ist dadurch charakterisiert, dass vom Hersteller ein umfassendes Datendossier anzukündigen und einzureichen ist, welches von Beauftragten des CHMP innerhalb klar festgelegter Fristen geprüft wird. Schließlich erstellt das CHMP dazu eine Stellungnahme, die eine Empfehlung für oder gegen eine Zulassung enthält. Entschieden wird auf Basis der Empfehlungen der EMEA vom Ständigen Ausschuss bzw. der Europäischen Kommission. Die Zulassung ist für alle EU-Mitgliedstaaten verbindlich und erlangt durch eine Verordnung der Kommission (GD Forschung) bzw. durch deren Veröffentlichung im europäischen Amtsblatt Rechtsgültigkeit (Spök/ Klade 2005, S. 94).

Die bisherigen Leitlinien der EMEA beziehen sich mit einer Ausnahme alle auf Proteine aus „konventioneller“ Herstellung, d. h. aus Zellkulturen bzw. Mikroorganismen. Das bislang einzige auf PMP bezugnehmende Dokument ist ein Leitlinienentwurf zu Qualitätskriterien (EMEA 2002). Dieser geht in allgemein gehaltener Weise auf die Besonderheiten transgener Pflanzen ein und zeigt ein Ablaufdiagramm für die Entwicklung und Herstellung eines transgenen pflanzlichen Produktionssystems. Es weist auf die – im Vergleich zu Säugerzellkulturen oder Hefen – unterschiedliche Glykosylierung hin, die in dem Zulassungsdossier entsprechend zu behandeln wäre. Bereits während der Produktentwicklung wäre eine Produktcharakterisierung durchzuführen. Dabei werden als mögliche Verunreinigungen u. a. aufgezählt: Pflanzenproteine, DNA, pflanzliche Sekundärmetabolite (Alkaloide, Glykoside), Aflatoxine und Mycotoxine, pflanzliche Hormone und Pestizide. Wichtige Kriterien sind die mikrobielle Reinheit und die Freiheit von pflanzlichen Viren. Kurz wird auch auf essbare therapeutische Proteine eingegangen und auf die Schwierigkeit, eine gleichförmige Produktion aufzubauen (Spök/Klade 2005, S. 77).

Zum Verhältnis zur Freisetzungsrichtlinie 2001/18/EG wird festgestellt, dass das (aufgereinigte) PMP als solches nicht unter deren Regime fallen würde (EMEA 2002, S. 15). Sollte das Arzneimittel jedoch noch pflanzliches Gewebe enthalten, müsste ein Zulassungsantrag an die EMEA auch die komplette Umweltverträglichkeitsprüfung nach RL 2001/18/EG umfassen (bzw. wäre eine notwendige Voraussetzung) (EMEA 2002, S. 15). Abschließend heißt es: „Transgenic plant technology may provide interesting possibilities for extending the range of recombinant DNA production systems available for consideration by biopharmaceutical manufacturer. The challenge appears to be to emulate the quality attributes of established medicinal products produced in banked microbial and mammalian cell culture systems“ (EMEA 2002, S. 17).

Der Leitlinienentwurf befindet sich derzeit in Überarbeitung und soll noch 2005 in endgültiger Form vorgelegt

werden. Aufgrund mündlicher Informationen aus dem zuständigen Gremium kann davon ausgegangen werden, dass kein völlig neuer Zulassungspfad etabliert werden soll, sondern lediglich die derzeitigen Anforderungen den Besonderheiten von PMP angepasst werden (Spök/Klade 2005, S. 73). Der Herstellungsprozess bzw. -organismus wird auch bei PMP lediglich als einer von mehreren Parametern angesehen, der auf die Qualitätseigenschaften des Produkts Einfluss ausübt. Die hauptsächliche Forderung ist letztlich (wie bei jeder Variante), dass der Herstellungsprozess so gelenkt werden kann, dass die Produktqualität beschreibbar ist bzw. über die Dauer der Produktion gewährleistet bleibt (Spök/Klade 2005, S. 95).

Bislang wurde bei der EMEA kein Antrag auf Zulassung eines PMP gestellt. Die bisherige Zulassung der Magalipase von Meristem Therapeutics aus gentechnisch verändertem Mais (Merispase©) durch die EMEA wurde bislang lediglich für den Status als Orphan Drug erteilt (vgl. Kap. III.2.1.2). Dabei handelt es sich um Medikamente zur Diagnose, Prävention oder Behandlung von ernsten bzw. lebensbedrohlichen Krankheiten, die nur einen kleinen Personenkreis betreffen und die deshalb für Pharmaunternehmen nicht von prioritärem Interesse sind (Spök/Klade 2005, S. 81).

### Änderungen im Herstellungsprozess

Biopharmazeutika sind meist komplexe Stoffe bzw. Stoffgemische, die nur bedingt vollständig charakterisierbar sind. Die Schwierigkeiten einer Charakterisierung nehmen zu, je komplexer das Molekül ist. Dies betrifft die physikalisch-chemischen Eigenschaften, Verunreinigungen, aber auch den Status der Glykosylierung (und anderer posttranslativ Modifikationen; vgl. Kap. III.2.3.2), der dreidimensionalen Faltung sowie der Primärsequenz. All diese Parameter werden durch den Herstellungsprozess in Abhängigkeit von dem verwendeten Produktionsorganismus geprägt. Bei einer Änderung im Herstellungsprozess muss gewährleistet werden, dass das rekombinante Protein bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit bezogen „gleich bleibt“ („comparability“). Dies gilt von Charge zu Charge (batch to batch) genauso wie für die Produkte von verschiedenen Herstellern, bei denen gegebenenfalls eine „Gleichwertigkeit“ („similarity“) festgestellt werden kann bzw. soll (Spök/ Klade 2005, S. 82).

Im Hinblick auf Qualität und Testerfordernisse für vor-klinische und klinische Studien zur Comparability und Similarity liegen Leitlinien der EMEA (EMEA 2004) und auch der zuständigen US-amerikanischen Behörde Food and Drug Administration (FDA 2003) vor. Beide behandeln allerdings nicht explizit pflanzliche Expressionssysteme, würden diese aber auf jeden Fall auch erfassen. Mit Blick auf PMP erscheint wichtig, dass die EMEA-Richtlinie vorschreibt, dass bei größeren Änderungen z. B. im Glykosylierungsmuster Studien zur klinischen Äquivalenz erforderlich werden. Ein strittiger Punkt könnte in diesem Zusammenhang werden, ob und welche Änderungen des Glykosylierungsmusters auch ohne klinische Studien akzeptiert würden. Im Fall einer Änderung in der

Aminosäuresequenz geht die EMEA kategorisch von einer Nicht-Vergleichbarkeit aus und verlangt eine Neuzulassung des Proteins, die FDA hingegen akzeptiert auch hierbei lediglich klinische Untersuchungen (Spök/Klade 2005, S. 95).

### Biogenerika

Unter Generika versteht man Pharmazeutika, die einem am Markt befindlichen Produkt ähnlich sind und einen Wirkstoff enthalten, dessen Patentschutz abgelaufen ist. Üblicherweise werden Generika in einem verkürzten Verfahren zugelassen, klinische Studien sind nicht erforderlich. „Biogenerika“ sind bislang noch nicht zugelassen. Dies liegt zum einen daran, dass die Schutzfristen für die wichtigen Biopharmazeutika nur in Einzelfällen bereits abgelaufen sind, zum anderen aber daran, dass auch hier wieder die Fragen der „comparability“ und „similarity“ auftreten, so dass sowohl nach Überzeugung der EMEA als auch der FDA spezielle Regelungen vonnöten sind. Diese werden in der EU durch die o.g. „Biosimilarity“-Richtlinie (EMA 2004) abgedeckt. Bereits seit einiger Zeit umstritten ist ein Antrag auf ein Somatotropin-Generikum, auch ein Interferon-„Nachbau“ ist angemeldet (Läscher 2005). Weil in den nächsten Jahren die Schutzfristen gerade für besonders umsatzstarke Biopharmazeutika, sog. Blockbuster, auslaufen (wie z. B. eine Epo-variante und auch Humaninsulin), wird eine starke Zunahme der entsprechenden Firmenaktivitäten erwartet (Spök/Klade 2005, S. 86).

Biogenerika aus GVP befinden sich (wie PMP im Allgemeinen) in vergleichsweise frühen Entwicklungsstadien, allerdings scheint das bislang als Forschungsreagens vertriebene Aprotinin (Kap. III.2.1.2, Tab. 28) von Large Scale Biology (APRONEXIN™) durchaus auch in diese Richtung entwickelt zu werden. Aprotinin wird bislang von der Bayer AG unter der Markenbezeichnung TRASYLOL vertrieben und intravenös zur Behandlung von postoperativen Blutungen eingesetzt. APRONEXIN™ ist derzeit in der vorklinischen Phase, für die klinischen Phasen würden wohl noch Partner aus der Pharmabranche benötigt (Spök/Klade 2005, S. 87).

## 2.5 Regelungsfeld Chemikalien

Nach bisherigem Chemikalienrecht wären die meisten absehbaren PMI, darunter auch eine große Zahl möglicher Enzyme, vermutlich unter die sog. Altstoffregelung gefallen, nachdem sie in irgendeiner Form meist auf anderem Weg bereits gewonnen worden sind und daher auf der EINECS-Liste mit ihren über 100 000 Einträgen erscheinen. Bei Enzymen bezog sich die dortige Charakterisierung lediglich auf die katalytische Aktivität und deckte damit eine Vielzahl möglicher Varianten ab. Es wundert daher nicht, dass bislang lediglich ein einziges Enzym (eine Laccase) nach der bisherigen Regelung als Neustoff angemeldet worden ist (Spök/Klade 2005, S. 100).

Für die zukünftigen PMI, solange sie nicht in die Regelungsmaterien Human- und Tierarzneimittel, Aromastoffe und Zusatzstoffe in Lebensmitteln und Tierfutter fallen,

werden allerdings bereits die neuen REACH-Regeln gelten, die nicht mehr zwischen Alt- und Neustoffen unterschieden werden. Ab einer Herstellungs- oder Importmenge von 1 t muss ein Registrierungsdossier vorgelegt werden, für alle in Mengen von 10 t und mehr pro Jahr hergestellten und importierten Stoffe ist zusätzlich eine Stoffsicherheitsbeurteilung durchzuführen. Wenn diese zum Schluss kommt, dass es sich um einen Stoff mit gefährlichen Eigenschaften handelt, sind zusätzlich eine Expositionsbeurteilung, eine Risikobeschreibung und Vorschläge für ein Risikomanagement erforderlich (Spök/Klade 2005, S. 100).

Dass sich aus der Verwendung von GVP zur Produktion von PMI entscheidende neue Herausforderungen für das REACH-System ergeben, scheint nach jetzigem Diskussionsstand wohl kaum wahrscheinlich. Da bereits bisher technische Enzyme aus gentechnisch veränderten Organismen hergestellt werden, ist nicht zu erwarten, dass die künftigen Datenanforderungen an Enzyme aus GVP über die derzeit für eine Neustoffzulassung bestehenden hinausgehen werden. Es wird – wie dies auch bei Enzymen aus Mikroorganismen geschieht – erforderlich sein, dass der Herstellungsprozess eine Beständigkeit aufweist bzw. charakterisiert werden kann, um so das toxikologische Eigenschaftsprofil prognostizierbar zu machen. Wenn allerdings künftig verschiedene Hersteller ähnliche oder gleichartige Enzyme zur Registrierung bringen, könnte die derzeit noch offene Frage nach der Identität und Unterscheidbarkeit von Enzymprodukten an Bedeutung gewinnen. Dieses Thema spielte bisher – da die meisten Enzyme als Altstoffe keine Notifizierung benötigten – kaum eine Rolle. Es soll unter REACH für gleichartige Stoffe eine Teilung der Daten erfolgen, um so unnötige Tierversuche zu vermeiden. Dazu ist jedenfalls im Rahmen eines REACH Implementation Projects (RIP) die Ausarbeitung eines „guidance documents“ geplant; die Arbeiten daran werden 2005 beginnen. Es wäre durchaus vorstellbar, dass dabei die Frage der Gleichwertigkeit eines aus unterschiedlichen Herstellungsprozessen (z. B. aus Säugerzellkultur und aus GVP) stammenden Enzyms eingehend erörtert werden wird (Spök/Klade 2005, S. 102).

## VI. Handlungsfelder und -optionen

Das frühe Entwicklungsstadium der meisten nutzungsveränderten GVP prägt selbstverständlich auch den Handlungsbedarf und die ableitbaren möglichen Handlungsoptionen. Aus den Ergebnissen der vorhergehenden Sachstandskapitel ergeben sich vorrangig drei Handlungsfelder, mit besonderem Fokus auf das Thema Molecular Farming von PMP und PMI:

- als kurz- bis mittelfristige Aufgabe eine Konkretisierung der Debatte über mögliche Zukünfte der Nutzung transgener Pflanzen („Szenarien statt Visionen“), unter Beachtung von Regulierungsaspekten (Koexistenz, Containment), besserer Anbindung an betroffene bzw. wechselwirkende weitere Politikfelder und -strategien sowie einer stärkeren gesellschaftlichen Teilhabe,

- ebenfalls kurz- bis mittelfristig auf nationaler Ebene eine zukunftsfähige Weiterentwicklung der Forschungspolitik zur Grünen Gentechnik und zu alternativen Strategien
- und eher mittelfristig eine mögliche Regulierungsanpassung auf EU-Ebene im Gentechnikrecht (sowie nachfolgend dann auch national).

Die Überlegungen zur konzeptionellen Weiterentwicklung des Bereichs Molecular Farming und zur Forschungspolitik könnten naheliegenderweise bei den weiteren Beratungen zur Ausgestaltung des 7. Forschungsrahmenprogramms der EU mit berücksichtigt werden.

Im Gegensatz zum gentechnikbezogenen Regelungsumfeld hat die Analyse der Regelungskontexte Pharmazeutika und Chemikalien (Kap. V.2.4 bis V.2.5) keinen konkreten Handlungsbedarf zutage gefördert. Zu den möglicherweise mit GVP in Zukunft zu produzierenden funktionellen Lebensmitteln wurde in Kapitel IV herausgearbeitet, dass zwar ein grundsätzlicher Bedarf an einer Fortentwicklung der Sicherheitsbewertung neuartiger Lebensmittel besteht, dass dieser aber nicht wirklich spezifisch für die transgenen Ansätze diskutiert werden kann und daher an dieser Stelle nicht noch einmal hervorgehoben werden soll.

Einschätzungen zu besonders förderungswürdigen FuE-Ansätzen oder zu besonders dringend zu untersuchenden Sicherheitsfragen werden im Folgenden nicht vorgenommen, auch wenn an manchen Stellen im Bericht Hinweise z. B. auf besonders große Wissenslücken und daraus möglicherweise resultierenden Forschungsbedarf zu finden sind. Der Bericht soll insofern als Ausgangspunkt für eine vertiefte fachliche Debatte dienen.

Mit Blick auf den Auftraggeber des TAB soll betont werden, dass gerade wegen des frühen Stadiums der Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der Deutsche Bundestag – und hier insbesondere der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung – eine zentrale Rolle in der zukünftigen Debatte über die kommenden Generationen transgener Pflanzen einnehmen könnte. Um eine solche forschungspolitische Debatte konstruktiv führen zu können, bedarf es einer substantziellen Verbindung der nationalen Meinungsbildung mit der auf der EU-Ebene.

### 1. Konkretisierung von Visionen und Szenarien

Eine ernsthafte, erhellende Auseinandersetzung über die Potenziale, die Probleme und Perspektiven von Molecular Farming ist bislang in Deutschland, wie anscheinend auch in den meisten anderen europäischen Ländern, erst in Ansätzen zu erkennen. Als Zukunftsoption tauchen zwar in der Gentechnikdebatte seit vielen Jahren Verweise auf PMI und PMP auf, jedoch meist wenig konkret, entweder als kaum belegte Annahmen über mögliche Nutzen (und/oder Risiken) oder in Gestalt von Zukunftsvisionen. Die entsprechenden Visionen konzentrieren sich üblicherweise auf Szenarien zur Verwendung möglicher Produkte aus nutzungsveränderten GVP – beschrei-

ben aber kaum ernsthafter Produktions- und Anbauszenarien, ganz zu schweigen von Regulierungsaspekten und z. B. realistischen Koexistenzszenarien. Eine solche Konkretisierung erscheint für die kommenden Debatten über mögliche Zukünfte der Nutzung transgener Pflanzen von großer Bedeutung. Ebenso wie eine gehaltvollere Verknüpfung mit inhaltlich verbundenen Politikfeldern, -strategien und -zielen (u. a. umfassendere Nutzung von nachwachsenden Rohstoffen, Entwicklung des ländlichen Raums, Nachhaltigkeit der Landwirtschaft, gesündere Ernährung) sollten diese Aufgaben bereits mit Blick auf das kommende 7. Forschungsrahmenprogramm angegangen werden.

Im vergangenen Jahr sind mehrere Visionspapiere zur Zukunft der Bio- und Gentechnologie insgesamt erschienen, z. B. eine von der DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V. herausgegebene Broschüre „Von der Gläsernen Zelle bis zum maßgeschneiderten Prozess“ (s. unter <http://www.i-s-b.org>) sowie ein Bericht des IFOK-Instituts im Auftrag des BMBF „Scenarios for a Bio-Based Economy“, der den deutschen Beitrag zu einem OECD-weiten „visioning process“ mit Bezugspunkt 2015 darstellt (IFOK 2004a). Von herausragender Bedeutung für das engere Thema GVP der nächsten Generationen ist das bereits erwähnte (Kap. V.1.2.2) programmatische Papier „Plants for the Future: 2025 – A European Vision for plant genomics and biotechnology“ (EU-Kommission 2004b). Dieses erhält besonderes Gewicht, weil dahinter eine umfassende europäische Industrie- und Forschungsinitiative zur Förderung und Nutzung der Pflanzengen- und -biotechnologie steht, die sich unter Leitung der Industrievereinigung EuropaBio sowie der Europäischen Organisation für Pflanzenwissenschaften (EPSO) in der sog. Technologieplattform „Plants for the Future“ zusammengeschlossen haben. Als „Technologieplattformen“ werden in der EU-Forschungs- und Industriepolitik Zusammenschlüsse von Stakeholdern bezeichnet, die – jeweils zu einem als wichtig erkannten Technologiebereich – eine „strategische Forschungsagenda“ entwickeln und durch ihr konzertiertes Handeln die nötige „kritische Masse an Forschungs- und Innovationsanstrengungen“ mobilisieren sollen (EU-Kommission 2004c). Die derzeit vorrangige Aufgabe, so auch der Plattform „Plants for the Future“, ist die Entwicklung eines Aktionsplans bis zum Jahr 2010, dessen Mittelpunkt wiederum das Agenda-Setting für das kommende 7. Forschungsrahmenprogramm (RP7) der EU bildet. Mit Stand 30. Juni 2005 liegt neben der „Vision 2025“ auch der Beitrag der Plattform aus dem Onlineberatungsprozess zum RP7 vor (<http://www.epsoweb.org>), in dem den im Visionspapier definierten sozioökonomischen Herausforderungen der Pflanzengen- und -biotechnologie ansatzweise konkretisierte Forschungsziele und entsprechende Maßnahmen bzw. Projekte zugeordnet werden. Als die vier großen sozioökonomischen Herausforderungen definiert die Plattform: „securing a healthy and safe food supply“, „sustainable agriculture“, „green and pleasant land“ sowie „competitiveness and consumer choice“. Für Anfang Juli 2005 ist ein „Stakeholders Proposal for a Strategic Research Agenda“ angekündigt.



### Entwicklung von Anbau- und Koexistenzszenarien

Hinweise zu konkreten nutzungsveränderten GVP finden sich in dem Visionspapier kaum, werden aber sicher im Aktionsplan detailliert ausgebreitet werden. Mit Blick auf die in Kapitel VI.3 formulierten Hinweise zur möglicherweise nötigen Regulierungsanpassung für Molecular Farming erscheint die Frage eines kohärenten politischen Regulierungsrahmens, die im Visionspapier auch angesprochen wird, als ganz zentral für die Entwicklung einer wirklich umfassenden Strategie für eine zukunftsweisende Nutzung transgener Pflanzen (bzw. alternativer, nicht gentechnischer Ansätze). Im bisherigen Beitrag der Plattform aus dem Onlineberatungsprozess des RP7 taucht das Thema jedoch nicht auf. Für den Bereich der PMP gibt das Projekt Pharma-Planta ein erstes Beispiel für die gezielte Berücksichtigung regulatorischer Aspekte (Kap. V.2.2), für den Bereich der PMI steht dies noch aus.

In Anbetracht der im vorliegenden Bericht dokumentierten Ergebnisse zu den derzeit absehbaren Potenzialen und Problemen möglicher nutzungsveränderter GVP wäre es für die weitere gesellschaftliche, politische und wissenschaftliche Debatte von entscheidendem Nutzen, wenn in Forschungsprojekten Produktions-, Anbau- und Koexistenzszenarien mit großer Ernsthaftigkeit, so früh und so konkret wie möglich erarbeitet und intensiv öffentlich diskutiert würden. Wenn absehbar ist, dass räumliche Separierung und/oder Einschließung zu zentralen Sicherheitsmaßnahmen werden, sollten diese in frühesten Entwicklungsphasen und auch bereits in FuE-Programmen mitbedacht und soweit wie möglich konzipiert werden. Es handelt sich hierbei um eine komplexe und anspruchsvolle Aufgabe einer prospektiven Technikfolgen-Abschätzung.

Beispielsweise greifen die in Kapitel VI.3 vorgestellten Überlegungen zu einem möglichen prinzipiellen Verzicht auf Lebens- und Futtermittelpflanzen für Molecular Farming zwar ernsthaft erst in der Freisetzungsphase, sollten aber bereits in früheren FuE-Phasen beachtet werden. Es erscheint wenig sinnvoll, öffentliche Forschungsgelder für die Entwicklung von GVP zu verwenden, deren Nutzen nur in einem großflächigen Freilandanbau (theoretisch) ausgeschöpft werden könnte, falls absehbar ist, dass diese Pflanzen nach der Logik und dem Zuschnitt der EU-Regulierung von GVO keine Inverkehrbringungs- und Zulassung erhalten werden. Da solch eine „Zulassungsfähigkeit“ meist nicht von vorneherein feststeht, muss sie selbst Thema der Forschung werden.

Im Wesentlichen können sich solche Produktions-, Anbau- und Koexistenzszenarien an den in Kapitel V.2.1 skizzierten Fallgruppen orientieren: PMI-GVP zum großflächigen Anbau mit Zulassung auch als Lebens- bzw. Futtermittel nach VO 1829/2003; PMP-GVP in geschlossenen Systemen; PMI/PMP-Pflanzen in stark begrenztem, mit hohen Sicherheitsauflagen versehenen Freilandanbau. Vor allem für die letztgenannte „Zwischengruppe“ sollten Untersuchungen zu Anbauumfängen, möglicherweise zu besonders geeigneten Regionen oder der Steuerbarkeit einer Anbauverteilung durchgeführt werden. Bei den großflächigen Anbauvisionen bzw. -szenarien müssen insbesondere Fragen der Flächenkonkurrenzen sowie Aspekte

der Kompatibilität mit anderen politischen Zielen in der Agrar- und Strukturpolitik behandelt werden.

Im Rahmen solcher umfassender Ansätze, voraussichtlich in Form großer EU-Projekte zu ausgewählten, beispielhaften PMI (ähnlich dimensioniert wie Pharma-Planta), müsste sowohl aus inhaltlichen Gründen als auch zur Ermöglichung einer angemessenen öffentlichen Debatte der Ergebnisse eine recht weit reichende Transparenz, insbesondere im Detail zu den beforschten neuen Eigenschaften und Produkten, hergestellt werden, was bislang gerade bei den PMI nur sehr eingeschränkt der Fall ist (Kap. III.3). Mit Blick auf die wirtschaftlichen Interessen der Industriepartner wäre zu prüfen, wie dabei der Schutz des geistigen Eigentums gewährleistet werden kann oder ob gegebenenfalls Modellevents ohne echtes ökonomisches Potenzial verwendet werden sollten.

Nicht zuletzt sollte, gerade wenn in solchen umfassenden Projekten Sicherheitsforschung nicht mehr nur als Begleit-, sondern eigentlich als Voraussetzungsforschung verstanden wird, nicht bloß bei der Planung, sondern auch bei der Durchführung der Projekte ein breiteres Spektrum von Forschungseinrichtungen und auch gesellschaftlichen Gruppen, darunter auch gentechnikskeptische, miteinbezogen werden (was im Projekt Pharma-Planta bislang z. B. nicht der Fall ist, genauso wenig wie bei der Plattform „Plants for the future“). Eine stärkere gesellschaftliche Öffnung ist in frühen Forschungsstadien zweifellos besonders unüblich und sicher auch mühsam, für einen möglichen langfristigen Erfolg der nach wie vor hoch umstrittenen gentechnologischen Ansätze aber wohl unabdingbar.

### Fundierte Anbindung an inhaltlich verwandte Debatten und Strategien

Es ist sicher nicht die Aufgabe von Visionspapieren, die Unsicherheiten und Ungewissheiten der behandelten Themenfelder und Technologien in den Vordergrund zu stellen, sondern vorrangig sollen mögliche Anwendungen und Lösungsbeiträge umrissen werden. Es ist aber problematisch, wenn – wie in der „Vision 2025“ der Technologieplattform „Plants for the Future“, aber beileibe nicht nur dort, sondern in vielen Publikationen, durchaus auch zu alternativen Technologiestrategien – mögliche Lösungsbeiträge zu Zielen reklamiert werden, die konzeptionell nur wenig unterfüttert sind. Im Bereich der Grünen Gentechnik sind dies z. B. das Ziel einer nachhaltigen Landwirtschaft oder der Begriff „gesündere Lebensmittel“. Dass der Begriff „gesunde Lebensmittel“ grundsätzlich fragwürdig ist und funktionelle Lebensmittel ein noch sehr vages, umstrittenes Konzept darstellen, wurde in Kapitel III.1 dargestellt.

Die bisherigen konzeptionellen Mängel lassen sich vermutlich nicht ganz beseitigen, weil es grundsätzlich schwierig ist, in technologiezentrierte Visionen problemorientierte Perspektiven zu integrieren. Da eine Technologieplattform per Definition nicht problemorientiert agiert, sollte „Plants for the Future“ einen deutlicheren Anschluss an inhaltlich verbundene, problemorientierte Debatten in der Agrar-, Umwelt- und Gesundheitspolitik

(zur Nutzung von nachwachsenden Rohstoffen, Entwicklung des ländlichen Raums, Nachhaltigkeit der Landwirtschaft insgesamt, gesunder Ernährung) suchen. Bei der Weiterentwicklung der Vision und Strategie sollten klarer als bisher die Offenheit der anvisierten Ziele herausgearbeitet und die möglichen Beiträge der Pflanzengen- und -biotechnologie entsprechend als Teil eines Suchprozesses vermittelt werden.

## 2. Forschungspolitik

Die im vorhergehenden Kapitel formulierten Hinweise zur Notwendigkeit einer Konkretisierung von Zukunftsszenarien und einer substanzielleren Anbindung an inhaltlich verbundene Themenfelder leiten sich vor allem aus der Analyse der Debatte auf der EU-Ebene ab. Diese ist nicht nur in puncto Regulierung für den gesamten Bereich GVO und damit GVP ausschlaggebend, sondern wird wohl insgesamt für die entsprechende Forschungsförderung bei Molecular Farming eine Schrittmacherrolle spielen. Rein nationale Forschungsprojekte erscheinen angesichts der Komplexität der Aufgaben (z. B. bei der Entwicklung von sicheren Anbaustrategien und Anbaumaßnahmen als Risikomanagement) kaum ausreichend und werden zunehmend in EU-weit koordinierte Netzwerke eingebunden werden. Die in den Mitgliedstaaten zuständigen Ministerien, Behörden und Fördereinrichtungen müssen die jeweiligen nationalen Positionen und Interessen also vorrangig in den EU-Gremien und -Prozessen einbringen, auch hier wieder in nächster Zukunft bei den Verhandlungen über das 7. Forschungsrahmenprogramm.

Auf die nationale Forschungspolitik übertragen, drängt sich aus den im vorhergehenden Kapitel genannten Gründen als eine Option die Entwicklung ressortübergreifender Fördermaßnahmen zur Erforschung der Potenziale nutzungsveränderter GVP auf. Vor allem mit Blick auf eine mögliche großflächige Nutzung von PMI-GVP als nachwachsende Rohstoffe wäre eine koordinierte Förderung großer Projekte durch BMBF, BMVEL und BMU sinnvoll, in späteren Stadien auch unter Beteiligung des BMWi, im Falle von PMP auch des BMG. Dabei wäre es nicht nur nötig, die fachlichen Perspektiven der Ressorts zusammenzuführen (und manch Trennendes zu überwinden), sondern für ein zukunftsfähiges, gesellschaftlich tragfähiges Herangehen wird es auch nötig sein, verschiedene Interessengruppen in die Entwicklung solcher Förderprogramme und großen Projekte mit einzubinden.

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass Einschätzungen zu besonders förderungswürdigen FuE-Ansätzen in diesem Bericht nicht seriös abgegeben werden können. Es wird im Folgenden aber ein konkreter Vorschlag für einen „Fortschrittsbericht der Bundesregierung zum Stand öffentlich finanzierten Aktivitäten im Zusammenhang von Erforschung, Zulassung, Anbau und Vermarktung von GVP“ abgeleitet, der möglicherweise eine Basis bzw. zumindest einen Bezugspunkt für eine konstruktive und nachhaltige Weiterentwicklung der Forschungspolitik zur Grünen Gentechnik und zu alternativen Strategien bilden könnte. Dabei muss auf die bisherige Behandlung des Themas Grüne Gentechnik Bezug genommen werden, die sich zum allergrößten Teil mit der 1. Generation transgener Pflanzen befasst hat.

## Zur Bedeutung der Forschungspolitik in der Debatte über transgene Pflanzen

Ein großer Teil der Kontroverse um die Grüne Gentechnik dreht sich im Kern um Fragen nach der adäquaten Ausrichtung und Gestaltung der Forschung – und damit auch ihrer Förderung –, z. B.:

- Welche Forschungsziele soll die öffentliche Hand unterstützen oder sogar gezielt definieren und entwickeln?
- Welche Ziele legitimieren eine öffentliche Unterstützung angewandter Forschung und Entwicklung, und wer soll diese durchführen?
- In welchem Umfang und von wem soll biologische Sicherheitsforschung gefördert und durchgeführt werden?
- Wer entwirft entsprechende Forschungsprogramme und wer entscheidet über die Vergabe der Mittel?
- Welche möglichen Folgen müssen in welchem Umfang vor dem Inverkehrbringen von GVP erforscht werden, und welche können im Rahmen des Anbaumonitorings beobachtet werden? Welche Schutzgüter werden dabei betrachtet?
- Welcher Grad an wissenschaftlicher Unsicherheit wird mit Blick auf eine Zulassung und den Anbau transgener Pflanzen akzeptiert, und wie steht dieser im Verhältnis zum Nichtwissen bei nicht transgenen Neuzüchtungen?
- Wer bewertet und beantwortet in den verschiedenen Kontexten, Stufen und Situationen diese Fragen – bei der Formulierung von Forschungsprogrammen und -ausschreibungen, im Rahmen von Zulassungsverfahren und während des Anbaumonitorings?

Es muss an dieser Stelle nicht erneut dargestellt werden, dass es auf diese Fragen keine klaren konsensualen Antworten geben kann und wird – wissenschaftliche, gesellschaftliche und politische Gründe hat das TAB im Bericht „Risikoabschätzung und Nachzulassungsmonitoring transgener Pflanzen“ ausführlich behandelt (TAB 2000a). Die zugrunde liegenden Bewertungsunterschiede können wohl weder durch eine Optimierung der Regulierung noch durch eine bessere Risikokommunikation wirklich aufgelöst werden.

Der Blick auf die vergangenen Jahre zeigt, dass sich die Debatte über die Ausrichtung der Forschungspolitik, d. h. um die Ziele und Schwerpunkte öffentlicher Forschungsförderung, im Bereich Gen- und Biotechnologie allgemein, aber besonders im Bereich Grüne Gentechnik noch einmal verstärkt hat. Ein wichtiger Grund ist, dass sich seit Anfang 2001 Zuständigkeiten von Ministerien (BMG, BMVEL, BMU) und nachgeordneten Behörden (UBA, RKI, BVL, BfR, BfN) und damit auch inhaltliche Perspektiven und Prämissen geändert haben. Durch die Novellierung der Freisetzungsrichtlinie auf EU-Ebene, den dadurch näher rückenden Praxisanbau, verschiedene Initiativen und Formen des Erprobungsanbaus sowie die Novellierung des GenTG sind andere Fragen als noch vor fünf Jahren in den Vordergrund gerückt. Insbesondere die

Frage der Koexistenz und der Haftungsregelungen haben die Debatte (der letzten zwei Jahre) dominiert, allerdings hat – auch deshalb – der Sachverständigenrat für Umweltfragen in seinem Jahresgutachten 2004 die ökologische Dimension erneut angesprochen und herausgestrichen, dass für eine Beurteilung möglicher langfristiger, indirekter Folgen des Anbaus transgener Pflanzen für bestehende Ökosysteme die Datengrundlage des Ausgangszustands, die „Baseline“ fehlt (SRU 2004). Auch das BfN beschäftigt sich entsprechend seiner fachlichen Orientierung primär mit dieser Frage und hat mit der Übernahme der fachlichen Zuständigkeit im Zulassungsverfahren für GVP vom UBA auch die Ägide zu entsprechenden Forschungsprojekten im UFOPLAN übernommen.

Nach wie vor gehen die umfangreichsten Aktivitäten vom BMBF aus, das Projekte der Pflanzengen- und -biotechnologie in unterschiedlichsten Programmen fördert (<http://www.bmbf.de>): Grundlagenforschung v. a. im Rahmen der Initiative „GABI – Genomanalyse im biologischen System Pflanze“, Projekte der biologischen Sicherheitsforschung einschließlich des Kommunikationsmanagements (v. a. <http://www.biosicherheit.de>) sowie das Projekt „Dialogmanagement“ des IFOK-Instituts; IFOK 2004b), aber auch in Leitprojekten zur Ernährung oder im Programm „FONA – Forschung für Nachhaltigkeit“.

Das BMVEL wiederum hat in seinem Zuständigkeitsbereich eine Reihe von Ressortforschungseinrichtungen (darunter die Bundesanstalt für Züchtungsforschung BAZ und die Biologische Bundesanstalt BBA), die sich mit Pflanzengen- und -biotechnologie befassen oder auch an der Entwicklung von Monitoringkonzepten beteiligt sind, darüber hinaus wurde in diesem Jahr gezielt ein „Forschungsprogramm zur Sicherung der Koexistenz gentechnikfreier und gentechnikverwendender Landwirtschaft sowie zum Schutz der Biodiversität“ aufgelegt (BMVEL 2005b).

Diese Vielfalt der Förderaktivitäten ist grundsätzlich positiv zu bewerten. Es haben sich aber in den vergangenen Jahren in Deutschland zunehmend Konfliktkonstellationen herausgebildet, die schlagwortartig mit „biotechnologische (Sicherheits-)Forschung vs. naturschutzorientierte ökologische Forschung“ umrissen werden können. Es gibt zwar Personen und Initiativen, die Brücken zwischen den entsprechenden Forschungsgruppen und den jeweiligen Diskursen suchen, insgesamt zeigt sich aber eine tendenziell stärker werdende Kommunikationsblockade, die eine konstruktive, motivierende wissenschaftliche und gesellschaftliche Auseinandersetzung über die Potenziale und Probleme transgener Pflanzen und alternativer (technologischer) Strategien kaum zulässt (unübersehbar z. B. im „Diskurs Grüne Gentechnik“ des BMVEL (2002), aber auch in den wissenschafts- und forschungspolitischen Debatten zur Novellierung des GenTG). Einen Königsweg für ein nachhaltiges Lösen dieser Blockade gibt es sicher nicht, möglicherweise aber den folgenden Ansatzpunkt:

Es fehlt eine koordinierte, umfassende, belastbare und transparente Sichtung, Auswertung und Darstellung der bisher erzielten, mit öffentlichen Mitteln geförderten Forschungsergebnisse im Bereich Grüne Gentechnik (einschließlich der Sicherheitsforschung), ihrer Bedeutung, ih-

res wissenschaftlichen und wirtschaftlichen Nutzens. Eine solche Bilanz müsste über bisherige Ansätze weit hinausgehen; die Aufgabe erschöpft sich weder in einer Zusammenstellung entsprechender Forschungsprojekte noch in einer Darstellung unterschiedlicher Positionen zu Nutzen und Risiken. Es ginge vielmehr darum, eine von den verschiedenen Stakeholdern akzeptierbare Basis für eine zukünftige Debatte über die Ausrichtung der Forschungspolitik zu liefern – nicht mehr, aber auch nicht weniger. Um eine möglichst weit reichende Akzeptanz zu erreichen, sind zwei Bedingungen zu erfüllen: Ein solcher Bericht müsste alle zuständigen Stellen und Einrichtungen verpflichtend mit einbeziehen (also zur konstruktiven Kooperation motivieren), und er müsste relevanten interessierten gesellschaftlichen Gruppen für Beiträge offen stehen.

Gewisse Vorbilder bieten der Bericht zur Vorbereitung der FAO-Konferenz zu pflanzengenetischen Ressourcen 1996 in Leipzig (BML 1996) sowie derjenige zur biologischen Vielfalt im Rahmen der Biodiversitätskonvention (BMU 1998). Angesichts der beabsichtigten primär forschungspolitischen Nutzung läge eine Federführung beim BMBF nahe, angesichts der erwähnten verteilten Zuständigkeiten, aber auch der anzunehmenden Bedeutung für die zukünftige Debatte über die Grüne Gentechnik und ihre Alternativen wäre vielleicht auch eine direkte Anbindung an das Bundeskanzleramt denkbar. In jedem Fall liefe es hinaus auf einen:

#### **Fortschrittsbericht der Bundesregierung zum Stand öffentlich finanzierter Aktivitäten im Zusammenhang von Erforschung, Zulassung, Anbau und Vermarktung von GVP**

Konzept und Schwerpunkte eines solchen Berichts müssten mit vermutlich recht großem Aufwand entwickelt werden. Aus diesem und früheren Projekten des TAB können deshalb nur einige Vorschläge für sinnvolle Elemente abgeleitet werden:

- Vor allem das BMBF, aber auch das BMU, könnte eine systematische und umfassende Auswertung der deutschen (auch im Vergleich zur internationalen) Sicherheitsforschung zu GVP erarbeiten und vorlegen. Die Grundlage hierfür wäre wohl am besten durch internationale Institutionen/Gutachtergruppen zu schaffen. Erhellend wäre ein Abgleich der ursprünglich formulierten Forschungsziele mit den erzielten Resultaten, wie er ansatzweise unter <http://www.biosicherheit.de> für einzelne Projekte zu finden ist. Die Vermittlung über diese zentrale Kommunikationsplattform ist zwar wichtig und nützlich, bietet aber nicht die notwendige integrative Gesamtbetrachtung und wissenschaftliche Einordnung. Ein Beispiel für einen solchen bilanziellen Ansatz bietet das zweistufige Projekt „Analyse der bei Freisetzungen von gentechnisch veränderten Pflanzen durchgeführten Sicherheitsmaßnahmen in Hinblick auf deren Effektivität und Ableitung von Empfehlungen für die künftige Vollzugsarbeit“, früher im Auftrag des UBA (Röver et al. 2000), nun des BfN (Arndt/Pohl 2005).
- Eine entsprechende Zusammenstellung und Auswertung wäre genauso für die Forschungsförderung zur Entwicklung transgener Pflanzen ohne „Sicherheits-

orientierung“ wichtig. Für die Einschätzung zukünftiger Potenziale wäre es überaus sinnvoll, z. B. mehr über die Gründe und Bedingungen sowohl von Erfolgen als auch von Misserfolgen der Entwicklung von GVP zu erfahren – Informationen, die ganz schwer zu erhalten und zu bewerten sind, zum einen aus Geheimhaltungsgründen beteiligter Firmen, zum anderen, weil aus Fehlschlägen bekanntermaßen keine (oder kaum) wissenschaftliche Publikationen resultieren.

- Alle betreffenden Ressorts könnten auf dieser Basis eine Art Katalog der Wissensdefizite zusammenstellen, der sich primär auf die bereits verfügbaren transgenen Pflanzen (der 1. Generation) beziehen würde, aber in vieler Hinsicht auch einen Ausgangspunkt für eine Verständigung zu den wichtigen Fragen an die künftig erwartbaren GVP bieten würde.

Der Aufwand, einen solchen Bericht zu erstellen, wäre zweifellos groß (bis sehr groß), dem potenziellen Nutzen jedoch vermutlich mehr als angemessen: Wenn der Bericht substantiell und umfassend im angedeuteten Sinn wäre, könnte er möglicherweise den Ausgangspunkt für eine wirklich weit reichende Verbesserung der Debatte zu den Potenzialen, den Chancen und Risiken der Grünen Gentechnik bieten – gerade weil er sich explizit erst einmal nur auf die Erforschung dieser Potenziale beziehen würde, nicht aber auf die Chancen und Risiken selbst. Die so häufig geforderte Integration bzw. Stärkung partizipativer Elemente wäre im Datenerhebungsprozess vermutlich vergleichsweise einfach zu organisieren, bei der zusammenfassenden Darstellung natürlich schon schwieriger, aber bei echter Motivation der Beteiligten machbar. Die spätere Bewertung, z. B. bezüglich der aus den Ergebnissen eines solchen Berichts abzuleitenden Konsequenzen für die Orientierung und Verteilung öffentlicher Fördermittel, fände dann wieder in den entsprechenden Gremien und Arenen statt, zentral natürlich im Deutschen Bundestag, aber sicher auch auf Länderebene und in den betroffenen gesellschaftlichen Gruppen.

Sowohl für die Debatten im Deutschen Bundestag als auch anderenorts wäre eine solche gemeinsame Bezugsgröße vermutlich von enormer Bedeutung für eine bessere Trennung der Diskussionsebenen. Ob ein solcher Bericht und der Prozess seiner Erarbeitung darüber hinaus auch den Keim für eine über die Forschungspolitik hinausgehende gesellschaftliche Verständigung über die Nutzung transgener Pflanzen bilden könnte, bliebe abzuwarten. Er sollte sicher nicht mit zu großer Bedeutung aufgeladen und nicht mit Erwartungen überfrachtet werden.

### 3. Regulierungsanpassung auf EU-Ebene

Die Analyse der Gentechnikregulierungssituation auf (der entscheidenden) EU-Ebene hat gezeigt (Kap. V.2.1), dass die bisherigen Vorschriften und Verfahren für Molecular Farming nicht völlig passend bzw. ausreichend erscheinen. Zumindest mittelfristig wird daher ein Anpassungsbedarf vor allem bei den Gentechnikregulativen entstehen. Er resultiert in mehrfacher Weise aus der möglichen Zulassung von prinzipiell risikobehafteten PMP-, teils auch PMI- (und eventuell auch FF-)GVP. Wie in Kapitel IV herausgearbeitet wurde, handelt es sich bei dieser Risiko-

behaftheit um eine Art Gruppeneigenschaft, die keine Aussage für die einzelne GVP macht, die aber die Situation für Risikoabschätzung und -bewertung im Rahmen der Zulassungsverfahren betrifft und ändert.

Im Blick auf eine mögliche Anpassung der gentechnikspezifischen Regulierung ist festzustellen, dass nationale Vorschriften vorerst wohl nicht betroffen sein werden, sondern erst nach einer Änderung des EU-Rechts entsprechend überarbeitet werden müssten. Von deutscher Seite könnten in den entsprechenden EU-Gremien Initiativen zur Anregung einer entsprechenden, vorausschauenden Überprüfung der Regulierungssituation ergriffen werden.

#### Differenzierung von Freisetzung und Inverkehrbringen nach Richtlinie 2001/18/EG

Es wurde in Kapitel V.2.1 gezeigt, dass für das Molecular Farming von „hochpreisigen“ Produkten/Inhaltsstoffen auf vergleichsweise kleinen Arealen eine Freisetzungszulassung nach Part B der Richtlinie 2001/18/EG in vielen Fällen wohl nicht ausreicht (weil die entsprechenden Produkte nach Artikel 6(9) nicht in Verkehr gebracht werden dürfen), eine Inverkehrbringungszulassung nach Part C eigentlich aber gar nicht nötig wäre, weil ein freier Handel und unbegrenzter Anbau gar nicht Ziel der GVP-Entwicklung ist.

Ob es sinnvoller wäre, die Freisetzungsrichtlinie zu ergänzen und eine dritte Fallgruppe („zwischen“ Part B und C) für Molecular Farming einzuführen, oder ob besser eine produktspezifische Regulierung (für PMP- und PMI-Pflanzen – gentechnisch veränderte Functional-Food-Pflanzen werden normalerweise der VO 1829/2003 unterliegen) gestaltet werden sollte, kann hier nicht beurteilt werden, sondern bedarf als grundsätzlicher Novellierungsschritt sicher einer gründlichen Prüfung. Ein Element jeder Anpassung sollte – gegenüber der Zulassung nach Part B – aufgrund der besonderen Sicherheitsrelevanz sowohl eine Zentralisierung der Risikobewertung als auch eine Beteiligung aller Mitgliedstaaten sein, selbst wenn der spätere Anbau der PMP- oder PMI-Pflanzen nur in einer einzigen Region bzw. sogar nur an einem einzigen Standort stattfinden würde. In Anlehnung an die jetzige Part-C-Zulassung könnten bei PMP/PMI-Pflanzen z. B. bereits in frühen FuE- bzw. Freisetzungsphasen umfassendere Monitoringauflagen formuliert werden (Spök/ Klade 2005, S. 55).

#### „Risikoklassen“? Gruppenspezifische Managementmaßnahmen

Die prinzipielle gesundheitliche (und über Tierfraß und Nahrungsketten sowie horizontalen Gentransfer auch ökologische) Risikobehaftetheit von zumindest Teilen der PMP-, aber auch der PMI- und mancher Functional-Food-GVP legt es nahe, gruppenspezifische Maßnahmen vorzugeben (wie bislang bereits ansatzweise in Form kulturartenspezifischer Koexistenzregeln). Dies bedeutet eine Abkehr vom reinen bzw. eine Ergänzung zum Case-by-Case-Prinzip.

Gruppenspezifische Maßnahmen werden entsprechend der derzeitigen Risikodiskussion und der Regulierung in den USA und Kanada (Kap. V.1) wohl vor allem Formen

der Einschließung und Separierung durch Confinement und Containment umfassen. Dabei werden sicherlich nicht für alle PMP- und PMI-Pflanzen die gleichen Auflagen gewählt werden (bis hin zum Verzicht auf die Nutzung von Lebens- und Futtermittelpflanzen oder der obligatorischen Produktion in geschlossenen Systemen, s. u.), sinnvoll und praktikabel wären vermutlich eher Kategorisierungen von Risikoklassen und entsprechenden Leitlinien (Spök/Klade 2005, S. 56).

### **Risikoabschätzung/Zulassung nach Verordnung 1829/2003**

Relativ einfach wird der Fall von PMI-Pflanzen sein, wenn sie eine Zulassung als Lebens- bzw. Futtermittel nach VO 1829/2003 erhalten können. Dies ist für manche stärke- und fettsäuremodifizierte GVP sicher denkbar und wird von den Firmen auch angestrebt. Gerade bei niedrigpreisigen, sog. Bulk-Produkten gehört eine Doppelverwertung zum Teil entscheidend mit zur Vermarktungsstrategie, ohne die einige Projekte ökonomisch wohl gar nicht tragfähig werden können (Kap. III.3).

Eher zweifelhaft erscheint, dass eine großflächig anzubauende PMI-Pflanze (die ansonsten als Lebens- oder Futtermittelpflanze genutzt wird) ohne Zulassung nach VO 1829/2003, sondern nur nach Part C der RL 2001/18/EG vermarktet wird. Zwar gäbe es hierfür durchaus analoge Vorbilder, beispielsweise den Anbau von Hoch-Erucasäureraps für industrielle Zwecke und Niedrig-Erucasäureraps als Lebensmittelpflanze (Spök/Klade 2005, S. 57), doch diese stammen aus dem konventionellen Bereich und sind daher nicht einfach übertragbar. Eine Auskreuzung oder Vermischung von PMI-Pflanzen ohne Zulassung nach VO 1829/2003 in LM/FM-Bestände würde nach geltender Rechtslage ganz unabhängig von der Anteilshöhe (der Kennzeichnungsschwellenwert von 0,9 Prozent ist hier nicht relevant) die betroffene Charge verkehrsunfähig machen. Wie dargestellt (Kap. V.2.3), folgert die niederländische Gentechnikberatungskommission COGEM, dass PMI/PMP in LM/FM-Pflanzen vor einem Freilandanbau daher auch nach VO 1829/2003 zugelassen werden müssten. Aus diesem Grund können die derzeit in Entwicklung befindlichen Koexistenzkonzepte und -maßnahmen für viele denkbare PMI/PMP-Pflanzen nicht übertragen werden, da sie auf als Lebens- oder Futtermittel zugelassene GVP ausgerichtet sind.

### **Verzicht auf Lebens- und Futtermittelpflanzen: Moratorium unter CBD?**

Angesichts dieser (Teil-)Problematiken liegt ein Verzicht auf die Verwendung von Lebens- und Futtermittelpflanzen für die PMP/PMI-Produktion nahe und bildet derzeit die Intention der kanadischen Regulierung (Kap. V.1.2).

Bei einer solchen grundsätzlichen Entscheidung folgt notwendigerweise die Frage nach der Legitimation und Gültigkeit: Welches Gremium wäre kompetent und zuständig, und wie könnte die Umsetzung bzw. Einhaltung gewährleistet werden? Zu prüfen wäre, ob ein weltweites Abkommen zu erreichen wäre, z. B. im Rahmen des Biosafety-/Cartagena-Protokolls der CBD. Nahe liegend wäre die Einigung zunächst auf ein Moratorium, das Un-

terstützung zumindest in Kanada, möglicherweise auch in den USA sowie z. B. durch die Codex-Alimentarius-Kommission (Kap. V.2.3) finden könnte.

Ein Verzicht auf Lebens- und Futtermittelpflanzen würde gleichzeitig die Entwicklung und Förderung alternativer Kulturen bedingen – will man auf Molecular Farming nicht grundsätzlich verzichten. Solche alternativen Produktionspflanzen sind allerdings bislang meist nur unzureichend entwickelt und vor allem im Hinblick auf einen möglichen großflächigen Anbau bzw. Massenerträge züchterisch viel weniger oder gar nicht bearbeitet. Ein Moratorium könnte daher aus forschungs- und industriepolitischen Gründen mit gezielten internationalen und nationalen FuE-Anstrengungen einhergehen. Denkbar wäre eine internationale Einigung auf potenziell geeignete Kandidatenpflanzen. Ein Vorbild für eine solche „konzertierte“ Herangehensweise könnten das Humangenomprojekt oder international koordinierte und finanzierte Großprojekte der Physik bieten.

### **Geschlossenes System oder Hocheinschließungsstufen im Freiland?**

Die zweite grundsätzliche Option besteht in einer Beschränkung der PMP/PMI-Produktion auf geschlossene Systeme, wie sie z. B. von dem britischen Government-Industry Forum on Non-Food Uses of Crops (GIFNIC) zumindest für PMP empfohlen wird (Kap. V.2.3). Wie in Kapitel V.2.1.1 beschrieben, gibt es bei den Auffassungen zur Definition geschlossener Systeme ebenso wie zu den jeweiligen Sicherheitsmaßnahmen selbst innerhalb der EU durchaus Unterschiede. Für eine zukünftige umfanglichere Produktion, z. B. in Saranhäusern, sollten hier EU-weite Standards entwickelt werden.

Die derzeitige Strategie der US-Behörden (Kap. V.1.1) zielt hingegen auf Hocheinschließungsstufen im Freiland. Vorgabe ist auch hier eine Nulltoleranz der Kontamination der Lebens- und Futtermittelkette. Die entsprechenden vielfältigen und umfassenden Maßnahmen schlagen einen Bogen zu dem erstgenannten Punkt, der Etablierung einer dritten Zulassungsklasse in der RL 2001/18/EG oder einer separaten Regulierung des Molecular Farming. Auch in der EU dürften – mindestens bei der Verwendung von LM/FM-Pflanzen – analoge Auflagen gemacht werden, deren Umsetzung zumindest in Gebieten kleinteiliger Landwirtschaft oft nicht leicht fallen dürfte.

### **Kompetenz und Zuständigkeit für Risikoabschätzung und Risikomanagement**

Wenn – entsprechend der nordamerikanischen Situation – Risikomanagementvorgaben die entscheidenden Maßnahmen der Regulierung von Molecular Farming würden, stellte sich die Frage, welche Institution, welches Gremium, angesichts der paradigmatischen Trennung von Risikoabschätzung und Risikomanagement auf EU-Ebene, aber auch in Deutschland (vgl. Bösch et al. 2005, Henning 2005), die Kompetenz und Zuständigkeit besäße, über die Notwendigkeit und Ausgestaltung von Containment-/Confinementmaßnahmen zu entscheiden (Spök/Klade 2005, S. 18).

## Literatur

### 1. In Auftrag gegebene Gutachten

de Kathen, A., Pickardt, Th. (2004): Pharming in gentechnisch veränderten Pflanzen – Prozesstechnische und produktbezogene Vor- und Nachteile von Plant made Pharmaceuticals. André de Kathen & Thomas Pickardt BioTechConsult GbR, Berlin

Hüsing, B. (2004): Gentechnisch veränderte Pflanzen als Produktionssysteme für pharmazeutische Wirkstoffe. Fraunhofer Institut für System- und Innovationsforschung (Fraunhofer-ISI), Karlsruhe

Hüsing, B. (2005a): Gentechnisch veränderte Pflanzen als Produktionssysteme für funktionelle Inhaltsstoffe für Functional Food. Fraunhofer Institut für System- und Innovationsforschung (Fraunhofer-ISI), Karlsruhe

Hüsing, B. (2005b): Ergänzende Informationen zum Entwicklungsstand von PMPs. Fraunhofer Institut für System- und Innovationsforschung (ISI), Karlsruhe

Klein, H. (2005): Züchtung von transgenen Kulturpflanzen mit veränderten/optimierten Nutzungseigenschaften für die industrielle Stoffproduktion – prozesstechnische Vor- und Nachteile, Koexistenz, Containment, Confinement. Bonn

Moch, K., Teufel, J. (2004): Eignung von transgenen Pflanzen zur Produktion von oralen Vakzinen. Öko-Institut e.V., Freiburg

Pickardt, Th., de Kathen, A. (2004): Gentechnisch veränderte Pflanzen mit neuen oder verbesserten Qualitäts- und Nutzungseigenschaften: Futtermittel- und Rohstoffliefernde Nutzpflanzen, Pflanzen zur Bodenansäuerung und Zierpflanzen. André de Kathen & Thomas Pickardt BioTechConsult GbR, Berlin

Pohl, M., Arndt, N. (2004): Containment, Confinement und Koexistenz beim Molecular Farming – Möglichkeiten und Probleme. TÜV NORD EnSys Hannover GmbH & Co. KG, Hannover

Spök, A., Karner, S., Hall, M. (2004): Next Generation of Risks? Stand der internationalen Diskussion zu Konzepten der Sicherheitsprüfung und -bewertung bei gentechnisch veränderten Pflanzen der 2. und 3. Generation. Interuniversitäres Forschungszentrum für Technik, Arbeit und Kultur (IFF/IFZ), Graz

Spök, A., Klade, M. (2005): Molecular Farming – Neue Herausforderungen für Gesetzgebung und Risikomanagement in der EU. Interuniversitäres Forschungszentrum für Technik, Arbeit und Kultur (IFF/IFZ), Graz

### 2. Weitere Literatur

Aggett, P. J., Antoine, J. M., Asp, N. G., Bellisle, F., Contor, L., Cummings, J. H., Howlett, J., Müller, D. J. G., Persin, C., Pijls, L. T. J., Rechkemmer, G., Tuijelaars, S., Verhagen, H., Lucas, J., Shortt, C. (2005): PASSCLAIM Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods: Consensus on criteria. In: *European Journal of Nutrition* 44, Suppl. 1, S. I/1-I/30

Ajjawi, I., Shintani, D. (2004): Engineered plants with elevated vitamin E: a nutraceutical success story. In: *Trends in Biotechnology* 22(3), S. 104–107

Al Babili, S., Beyer, P. (2005): Golden Rice – five years on the road – five years to go? In: *Trends in Plant Science* 10(12), S. 565–573

Albrecht, S. (2002): Transgene Nutzpflanzen der 2. Generation – Überlegungen zu einer adäquaten TA. In: *Technikfolgenabschätzung – Theorie und Praxis* Nr. 1, Karlsruhe

Allen, M. M. (1988): Inclusions: cyanophycin. In: *Meth Enzymol* 167, S. 207–213

Anonym (2005): Starke Folie aus Stärke. In: *Umwelt/kommunale ökologische Briefe* Nr. 11, S. 3

Arcand, F., Arnison, P.G. (2004): Development of Novel Protein-Production Systems and Economic Opportunities & Regulatory Challenges for Canada. [http://archives.cmpm2005.org/pdf/NPPS\\_040412.pdf](http://archives.cmpm2005.org/pdf/NPPS_040412.pdf)

Arndt, N., Pohl, M. (2005): Analyse der bei Freisetzungen von gentechnisch veränderten Pflanzen durchgeführten Sicherheitsmaßnahmen: Erhebungszeitraum 1998 bis 2004. Bundesamt für Naturschutz, BfN-Skripten 147, Bonn

Asp, N.-G., Contor, L. (2003): Process for the Assessment of Scientific Support for Claims on Foods (PASSCLAIM): overall introduction. In: *European Journal of Nutrition* 42(1), S. 13–15

Astley, S. B. (2003): Dietary antioxidants – past, present and future? In: *Trends in Food Science & Technology* 14, S. 93–98

Baez, J. (2004): State of Science: Role of Transgenic Technology in the Biosynthesis of BioPharmaceutical and Industrial Proteins. Vortrag im Rahmen des Risk Assessment Symposium of Corn Produced Pharmaceuticals and Industrial Proteins, 22.04.2004, Iowa

Bailey, M. R., Woodard, S. L., Callaway, E., Beifuss, K., Magallanes-Lundback, M., Lane, J. R., Horn, M. E., Mallubhotla, H., Delaney, D. D., Ward, M., van Gastel, F., Howard, J. A., Hood, E. E. (2004): Improved recovery of active recombinant laccase from maize seed. In: *Applied Microbiology and Biotechnology* 63(4), S. 390–397

Ball, L. (2005): The Regulation of Plant made Pharmaceuticals in the EU. Vortrag im Rahmen der Conference on Plant-Made Pharmaceuticals, 30.01.–02.02.2005, Montreal

Bansal, K. C., Sharma, R. K. (2003): Chloroplast transformation as a tool for prevention of gene flow from GM crops to weedy or wild relatives. In: *Current Science* 84(10), S. 1286–1287

Baroux, C., Spillane, C., Grossniklaus, U. (2002): Genomic imprinting during seed development. In: *Advances in Genetics* 46, S. 165–214

Baucher, M., Halpin, C., Petit-Conil, M., Boerjan, W. (2003): Genetic Engineering and Impact on Pulping. In: *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 38(4), S. 305–350

- Bauer, M., Hamm, A., Pankratz, M.J. (2004): Linking nutrition to genomics. In: *Biological Chemistry* 385(7), S. 593–596
- Bayer AG (2002): Grüne Gentechnik – Stark in Stärke. Bayer Research 14/2002 (<http://www.gruene-biotechnologie.de/downloads/bayerstaerke.pdf>)
- Bellantì, J. A., Zelig, B.J., Mendez de Inocencio, J., Omidvar, B. M., Omidvar, J., Awasum, M. (2001): Alternative routes of immunization for prevention of infectious diseases: A new paradigm for the 21st century. In: *Allergy Asthma Proceedings* 22(3), S. 173–176
- Berliner Zeitung (2005): Spinnengene für Seide-Produktion. 10. Mai 2005
- BGBI (2005): Gesetz zur Neuordnung des Gentechnikrechts vom 21. Dezember 2004. Bundesgesetzblatt, Teil I Nr. 8, vom 3. Februar 2005
- Bhalla, P. L., Singh, M. B. (2004): Knocking out expression of plant allergen genes. In: *Methods* 32(3), S. 340–345
- Biesgen, C., Hillebrand, H., Herbers, K. (2002): Technical enzymes produced in transgenic plants. In: *Phytochemistry Reviews* 1(1), S. 79–85
- BIO (Biotechnology Industry Organization) (2003): Government Regulation of Plant-Made Pharmaceuticals: Frequently Asked Questions. <http://www.bio.org/health-care/pmp/fact-sheet4.asp>
- BIO (Biotechnology Industry Organization) (2005): Biotechnology Industry Organization: Handbook for Understanding and Implementing the Containment Analysis and Critical Control Point Plan for Production for Plant-Made Pharmaceuticals and Plant-Made Industrial Products. Washington
- Blennow, A., Engelsen, S. B., Nielsen, T. H., Baunsgaard, L., Mikkelsen, R. (2002): Starch phosphorylation: a new front line in starch research. In: *Trends in Plant Science* 7(10), S. 445–450
- BML (Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten) (1996): Nutzpflanzen – Vielfalt für die Zukunft. Bericht über die Erhaltung und nachhaltige Nutzung pflanzengenetischer Ressourcen. Bonn
- BMU (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit) (1998): Federal Government Report under the Convention on Biological Diversity. National Report on biological Diversity, Bonn
- BMVEL (Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft) (2002): Diskurs Grüne Gentechnik – Ergebnisbericht. Bonn
- BMVEL (Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft) (2005a): Entwurf einer Verordnung über die Beobachtung von Produkten, die aus gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten. Berlin
- BMVEL (Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft) (2005b): Forschungsprogramm zur Sicherung der Koexistenz gentechnikfreier und gentechnikverwendender Landwirtschaft sowie zum Schutz der Biodiversität. Berlin
- Bohmert, K., Balbo, I., Kopka, J., Mittendorf, V., Nawrath, C., Poirier, Y., Tischendorf, G., Trethewey, R. N., Willmitzer, L. (2000): Transgenic Arabidopsis plants can accumulate polyhydroxybutyrate to up to 4 % of their fresh weight. In: *Planta* 211, S. 841–845
- Bohmert, K., Balbo, I., Steinbuchel, A., Tischendorf, G., Willmitzer, L. (2002): Constitutive expression of the beta-ketothiolase gene in transgenic plants. A major obstacle for obtaining polyhydroxybutyrate-producing plants. In: *Plant Physiology* 128, S. 1282–1290
- Bösch, S., Dressel, K., Schneider, M., Viehöver, W. (2005): Krise als Chance? Zum Wandel von Risikowahrnehmung und Risikobearbeitung im Zuge der BSE-Krise in Deutschland. In: *Risikoregulierung bei unsicherem Wissen: Diskurse und Lösungsansätze. Dokumentation zum TAB-Workshop „Die Weiterentwicklung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes als ressortübergreifende Aufgabe“*. TAB-Diskussionspapier Nr. 11, Berlin, S. 21–50
- Bouis, H. E. (2003): Micronutrient fortification of plants through plant breeding: can it improve nutrition in man at low cost? In: *The Proceeding of Nutrition Society* 62(2), S. 403–411
- Bouis, H. E., Chassy, B. M., Ochanda, J. O. (2003): Genetically modified food crops and their contribution to human nutrition and food quality. In: *Trends in Food Science & Technology* 14, S. 191–209
- Bovy, A., de Vos, R., Kemper, M., Schijlen, E., Pertejo, M. A., Muir, S., Collins, G., Robinson, S., Verhoeven, M., Hughes, S., Santos-Buelga, C., van Tunen, S. (2002): High-Flavonol Tomatoes Resulting from the Heterologous Expression of the Maize Transcription Factor Genes LC and C1. In: *The Plant Cell* 14, S. 2509–2526
- Brandle, J. E., McHugh, S. G., James, L., Labbe, H., Miki, B. L. (1995): Instability of transgene expression in field grown tobacco carrying the *csrl-1* gene for sulfonamide herbicide resistance. In: *Bio/Technology* 13, S. 994–998
- Breiteneder, H., Radauer, C. (2004): A classification of plant food allergens. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 113(5), S. 821–830
- Broun, P. (2005): Transcriptional control of flavonoid biosynthesis: a complex network of conserved regulators involved in multiple aspects of differentiation in Arabidopsis. In: *Current Opinion in Plant Biology* 8(3), S. 272–279
- Brouns, F., Vermeer, C. (2000): Functional food ingredients for reducing the risks of osteoporosis. In: *Trends in Food Science & Technology* 11, S. 22–33

- Brown, C. (2000): The Global Outlook for Future Wood Supply from Forest Plantations. FAO, Rom
- Bührlen, B. (2005): Current and Future Developments of Functional Foods in the European Union. Fraunhofer ISI contribution to the ESTO study commissioned by IPTS, unpublished, Fraunhofer Institute for Systems and Innovation Research (Fraunhofer ISI) Karlsruhe, S. 1–78
- CAC (Codex Alimentarius Commission) (2000): Codex Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology. First Session. Consideration of the Elaboration of Standards, Guidelines or other Principles for Foods Derived from Biotechnology. Document CX/FBT 00/4 Part I, February 2000
- CAC (Codex Alimentarius Commission) (2004): Twenty-seventh Session: List of Proposals for the Elaboration of New Standards and Related Texts and for the Discontinuation of Work. ALINORM 04/27/09
- Cahoon, E. B., Hall, S. E., Ripp, K. G., Ganzke, T. S., Hitz, W. D., Coughlan, S. J. (2003): Metabolic redesign of vitamin E biosynthesis in plants for tocotrienol production and increased antioxidant content In: *Nature Biotechnology* 21, S. 1082–1087
- Canter, P. H., Thomas, H., Ernst, E. (2005): Bringing medicinal plants into cultivation: opportunities and challenges for biotechnology. In: *Trends in Biotechnology* 23(4), S. 180–185
- Carter III, J. E., Langridge, W. H. (2002): Plant-based vaccines for protection against infectious and autoimmune diseases. In: *Critical Reviews in Plant Sciences* 21, S. 93–109
- Cassidy, B., Powell, D. (2002): Pharmaceuticals from plants: the ProdiGene affair. Food Safety Network. [http://archives.foodsafetynetwork.ca/bioednet/2002/12-2002/bioednet\\_dec9.htm#PHARMACEUTICALS](http://archives.foodsafetynetwork.ca/bioednet/2002/12-2002/bioednet_dec9.htm#PHARMACEUTICALS)
- Causse, M., Saliba-Colombani, V., Lecomte, L., Duffe, P., Rousselle, P., Buret, M. (2002): QTL analysis of fruit quality in fresh market tomato: a few chromosome regions control the variation of sensory and instrumental traits. In: *Journal of Experimental Botany* 53(377), S. 2089–2098
- CBAC (Canadian Biotechnology Advisory Committee) (2002): Improving the Regulation of Genetically Modified Foods and Other Novel Foods in Canada. Report to the Government of Canada Biotechnology Ministerial Coordinating Committee
- CDU/CSU-Fraktion (2005): Antrag der Abgeordneten Katherina Reiche [...] und der Fraktion der CDU/CSU – Forschungs- und Innovationsförderung für die Arbeitsplätze der Zukunft. Deutscher Bundestag, Bundestagsdrucksache 15/5016, Berlin
- CFIA (Canadian Food Inspection Agency) (2002): The Regulation of Plants with Novel Traits in Canada. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/pntchae.shtml>
- CFIA (Canadian Food Inspection Agency) (2003a): Canadian Food Inspection Agency: Interim Amendment to Dir2000-07 for Confined Research Field Trials of PNTs for Plant Molecular Farming. [http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dir/dir0007\\_ie.shtml](http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/dir/dir0007_ie.shtml)
- CFIA (Canadian Food Inspection Agency) (2003b): Minimum Isolation Distances and Periods of Post Harvest Land Use Restrictions and Confined Research Field Trials. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/diste.pdf>
- CFIA (Canadian Food Inspection Agency) (2004a): Canadian Food Inspection Agency: Addendum to Discussion Document: Disposal of Plant Molecular Farming By-Products. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/worate/additie.shtml>
- CFIA (Canadian Food Inspection Agency) (2004b): Execute Summary: Technical Workshop on the Segregation and Handling of Potential Commercial Plant Molecular Farming Products and By-Products. <http://www.inspection.gc.ca/english/plaveg/bio/mf/segrege.shtml>
- Chadwick, R., Henson, S., Moseley, B., Koenen, G., Liakopoulos, M., Midden, C., Palou, A., Rechkemmer, G., Schröder, D., von Wright, A. (2003): *Functional Foods*. Berlin/Heidelberg
- Chikwamba, R. K., Cunnick, J., Hathaway, D., McMurray, J., Mason, H. S., Wang, K. (2002a): A functional antigen in a practical crop: LT-B producing maize protects mice against *Escherichia coli* heat labile enterotoxin (LT) and cholera toxin (CT). In: *Transgenic Research* 11(5), S. 479–493
- Chikwamba, R. K., McMurray, J., Shou, H., Frame, B., Pegg, S. E., Scott, M. P., Mason, H. S., Wang, K. (2002b): Expression of a synthetic E-coli heat-labile enterotoxin B sub-unit (LT-B) in maize. In: *Molecular Breeding* 10(4), S. 253–265
- Chikwamba, R. K., Scott, M. P., Mejia, L. B., Mason, H. S., Wang, K. (2003): Localization of a bacterial protein in starch granules of transgenic maize kernels. In: *PNAS* 100(19), S. 11127–11132
- Choi, C.Q. (2002a): Black eye for ag-biotech. Texas company under fire for possibly contaminating food crops. In: *The Scientist*, 20.11.2002; <http://www.biomedcentral.com/news/20021120/03>
- Choi, C.Q. (2002b): BIO backpedals. Politics push biotech organization to withdraw heartland policy on GM crops. In: *The Scientist*, 11.12.2002; <http://www.biomedcentral.com/news/20021211/04>
- Chong, M. (2003): Acceptance of golden rice in the Philippine 'rice bowl'. In: *Nature Biotechnology* 21, S. 971–972
- Cirpus, P. (2004): Production of Long-chain Poly-unsaturated Fatty Acids in Oil Crops. Presentation at ABIC Conference, 12.–15.09.2004, Köln
- COGEM (Commissie Genetische Modificatie) (2004a): Farmaceutische gewassen. Signalering en Advies. CGM/041214-01/02; <http://www.cogem.net/pdfdb/advies/CGM041214-01.pdf>



- COGEM (Netherlands Commission on Genetic Modification) (2004b): Pharmaceutical crops. Monitoring and Advisory report, CGM/041214-01/02, Summary; <http://www.cogem.net/pdfdb/advies/CGM041204-01.pdf>
- Corbin, D., Grebenok, R., Ohnmeiss, T., Greenplate, J., Purcell, J. (2001): Expression and Chloroplast Targeting of Cholesterol Oxidase in Transgenic Tobacco Plants. In: *Plant Physiology* 126, S. 1116–1128
- Crosby, L. (2003): Commercial Production of Transgenic Crops Genetically Engineered to Produce Pharmaceuticals. Agriculture Technology Already Exists to Address Most GMP Issues. In: *BioPharm International*, S. 60–67
- Cummings, J. H., Antoine, J.-M., Azpiroz, F., Bourdet, R., Brandtzaeg, P., Calder, P. C., Gibson, G. R., Guarner, F., Isolauri, E., Pannemans, D., Shortt, C., Tuijelaars, S., Watzl, B. (2004): PASSCLAIM – Gut health and immunity. In: *European Journal of Nutrition* 43, S. ii118–ii173
- Cummings, J. H., Pannemans, D., Persin, C. (2003): PASSCLAIM – Report of First Plenary Meeting including a set of interim criteria to scientifically substantiate claims on foods. In: *European Journal of Nutrition* 42, Suppl. 1, S. I112–I119
- Cystic Fibrosis Foundation (2003): Comments re: FDA/USDA Guidance for Industry. Letter to the FDA. 10 January, <http://www.bio.org/healthcare/pmp/fdaregsAARDA.asp>
- Dahl, E., Hinsch, K.-D., Beutel, M., Brosig, B. (2003): Preconception sex selection for non-medical reasons: a representative survey from the UK. In: *Human Reproduction* 18(10), Oxford, S. 2238–2239
- Daniell, H. (2002): Molecular strategies for gene containment in transgenic crops. In *Nature Biotechnology* 20, S. 581–586
- Daniell, H., Lee, S.-B., Panchal, T., Wiebe, P. O. (2001a): Expression of the native cholera toxin B subunit gene and assembly as functional oligomers in transgenic tobacco chloroplasts. In: *Journal of Molecular Biology* 311(5), S. 1001–1009
- Daniell, H., Streatfield, S. J., Wycoff, K. (2001b): Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceuticals and edible vaccines in plants. In: *Trends in Plant Science* 6(5), S. 219–226
- Datamonitor (2003a): Nutraceuticals in the United Kingdom – Industry Profile.
- Datamonitor (2003b): Therapeutic Vaccines: Strong Innovation But Far Away From Capitalization. <http://www.datamonitor.com/~9905a2e68ae5488fbc32d4c59c85abd2~/industries/research/?pid=DMHC1965&type=Report>
- Datamonitor (2004): Recombinant Therapeutic Proteins: Delivering a \$53 Billion Mature Market by 2010. <http://www.datamonitor.com/~d894c72a43d5445e8ecd0b5b3d6d786f~/products/free/Report/DMHC1975/010dmhc1975.pdf>
- Datta, K., Baisakh, N., Oliva, N., Torrizo, L., Abrigo, E., Tan, J., Rai, M., Rehana, S., Al-Babili, S., Beyer, P., Potrykus, I. & Datta, S.K. (2003): Bioengineered golden indica rice cultivars with  $\beta$ -carotene metabolism in the endosperm with hygromycin and mannose selection systems. In: *Plant Biotechnology Journal* 1(2), S. 81–90
- Davidsson, L. (2003): Approaches to Improve Iron Bioavailability from Complementary Foods. In: *Journal of Nutrition* 133(5), S. 1560S–1562S
- Davis, J. P., Supatcharee, N., Khandelwal, R. L., Chibbar, R. N. (2003): Synthesis of Novel Starches in Planta: Opportunities and Challenges. In: *Starch/Stärke* 55, S. 107–120
- De Jong, N., Pijpers, L., Bleeker, J. K., Ocke, M. C. (2004): Potential intake of phytosterols/-stanols: results of a simulation study. In: *European Journal of Clinical Nutrition* 58(6), S. 907–919
- de Wilde, Michel (2003): Supporting existing products and developing novel agents. Presentation at the Aventis Meeting „Future Directions in Vaccines“ on September 26, 2003. <http://www.aventis.com/main/attachments/25846283988921561981.pdf>
- DEFRA/DTI (Department for Environment Food and Rural Affairs/Department of Trade and Industry) (2004): A strategy for non-food crops and uses – creating value from renewable materials. London; [http://www.dti.gov.uk/pdfs/nfc\\_strategy.pdf](http://www.dti.gov.uk/pdfs/nfc_strategy.pdf)
- DellaPenna, D. (2005): Progress in the dissection and manipulation of vitamin E synthesis. In: *Trends in Plant Science* 10(12), S. 574–579
- Desgranges, C. (2004): Monoclonal antibodies and therapeutics. In: *Pathologie-Biologie*, 52(6), Paris, S. 351–364
- Desiere, F. (2004): Towards a systems biology understanding of human health: Interplay between genotype, environment and nutrition. In: *Biotechnology Annual Review* 10, S. 51–84
- Dietz-Pfeilstetter A, Zwerger P. (2004): Verbreitung von Herbizidresistenzgenen bei großflächigem Anbau von gentechnisch verändertem Raps mit unterschiedlichen Herbizidresistenzen. In: Hurler, K., Zwerger, P., Belz, R. (Hg.): Tagungsband. 22. Deutsche Arbeitsbesprechung über Fragen der Unkrautbiologie und -bekämpfung. Zeitschrift für Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz, Sonderheft XIX, S. 831–838
- Diplock, A. T., Aggett, P. J., Ashwell, M., Bornet, F., Fern, E. B., Roberfroid, M. B. (1999): Scientific Concepts of Functional Foods in Europe: Consensus Document. In: *British Journal of Nutrition* 81, Suppl., S. S1–S27
- Diplock, A. T., Charleux, J.-L., Crozier-Willi, G., Kok, F. J., Rice-Evans, C., Roberfroid, M. B., Stahl, W., Viña-Ribes, J. (1998): Functional food science and defence against reactive oxidative species. In: *British Journal of Nutrition* 8, Suppl. 1, S. S77–S112

- Domergue, F., Abbadi, A., Heinz, E. (2005): Relief for fish stocks: oceanic fatty acids in transgenic oilseeds. In: *Trends in Plant Science* 10(3), S. 112–116
- Dorlhac de Borne, F., Vincentz, M., Chupeau, Y., Vaucheret, H. (1994): Co-suppression of nitrate reductase host genes and transgenes in transgenic tobacco plants. In: *Molecular and General Genetic* 243(6), S. 613–621
- Dörmann, P. (2003): Corn with enhanced antioxidant potential. In: *Nature Biotechnology* 21, S. 1015–1016
- Drexler, H., Spiekermann, P., Meyer, A. S., Domergue, F., Zank, T., Sperling, P., Abbadi, A., Heinz, E. (2003): Metabolic engineering of fatty acids for breeding of new oilseed crops: strategies, problems and first results. In: *Journal of Plant Physiology* 160(7), S. 779–802
- Drossard, J. (2004): Downstream processing of plant-derived recombinant therapeutic proteins. In: *Fischer/Schillberg 2004*, S. 217–231
- Dunwell, J. (1998): Novel food products from genetically modified crop plants: methods and future prospects. In: *International Journal of Food Science and Technology* 33, S. 205–213
- Dyck, M. K., Lacroix, D., Pothier, F., Sirard, M. A. (2003): Making recombinant proteins in animals: different systems, different applications. In: *Trends in Biotechnology* 21(9), S. 394–399
- Dye, L., Blundell, J. (2002): Functional foods: psychological and behavioural functions. In: *British Journal of Nutrition* 88, Suppl. 2, S. s187–s211
- Dymock, D., Risiott, R., de Pater, S., Lancaster, J., Tillson, P., Ooms, G. (1991): Regulation of *Agrobacterium tumefaciens* T-cyt gene expression in leaves of transgenic tomato (*Solanum tuberosum* L. cv. Désirée) is strongly influenced by plant culture conditions. In: *Plant Molecular Biology* 17(4), S. 711–725
- Eastham, K., Sweet, J. (2002): Genetically modified organisms (GMOs): The significance of gene flow through pollen transfer. Environmental issue report, No 28, Copenhagen
- EC (European Community) (2004): European Community comments on Codex Circular Letter CL 2004/7-FBT: Request for comments on the Draft Terms of Reference and Project Proposal for the New Ad Hoc Intergovernmental Task Force on Foods Derived from Biotechnology. [http://europa.eu.int/comm/food/fs/ifsi/eupositions/tffbt/archives/tffbt\\_ec-comments\\_cl2004-7\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/ifsi/eupositions/tffbt/archives/tffbt_ec-comments_cl2004-7_en.pdf)
- EFSA (European Food Safety Authority) (2005): Guidance Document of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms for the Risk Assessment of Genetically Modified Plants and Derived Food and Feed. Adopted on 24 September 2004; Final, edited version of 8 November 2004; [http://www.efsa.eu.int/science/gmo/gmo\\_guidance/660/guidance\\_docfinal1.pdf](http://www.efsa.eu.int/science/gmo/gmo_guidance/660/guidance_docfinal1.pdf)
- Ellstrand, N. C. (2003): Going to „Great Lengths“ to prevent the escape of genes that produce specialty chemicals. In: *Plant Physiology* 132, S. 1770–1774
- EMA (European Medicine Agency Evaluation of Medicines for Humans Use) (2004): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on Similar Biological Medicinal Products (CHMP/437/04)
- EMA (The European Agency for Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Humans Use) (2002): Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Draft: Points to consider on quality aspects of medicinal products containing active substances produced by stable transgene expression in higher plants (EMA/CPMP/BWP/764/02). <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/076402en.pdf>.
- Enzing, C., van der Giessen, A. (2005): Technical aspects of the production of functional food ingredients: TNO-STB contribution to the ESTO study commissioned by IPTS „Current and Future Developments of Functional Foods in the European Union“. TNO STB, Delft, S. 1–29 (unpublished)
- EU (Europäische Union) (1999): VERORDNUNG (EG) Nr.1804/1999 DES RATES vom 19. Juli 1999 zur Einbeziehung der tierischen Erzeugung in den Geltungsbereich der Verordnung (EWG) Nr. 2092/91 über den ökologischen Landbau und die entsprechende Kennzeichnung der landwirtschaftlichen Erzeugnisse und Lebensmittel.
- EU-Kommission (2002): Mitteilung der Kommission an den Rat, das Europäische Parlament, den Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen: Biowissenschaften und Biotechnologie: Eine Strategie für Europa. KOM(2002) 27 endgültig, Brüssel
- EU-Kommission (2004a): Bericht der Kommission an das Europäische Parlament, den Rat und den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss: Biowissenschaften und Biotechnologie: Eine Strategie für Europa, Zweiter Fortschrittsbericht und Orientierungen für die Zukunft. KOM(2004)250 endgültig, Brüssel
- EU-Kommission (2004b): Plants for the Future: 2025 – A European vision for plant genomics and biotechnology. Brüssel; [http://europa.eu.int/comm/research/biosociety/pdf/plant\\_genomics.pdf](http://europa.eu.int/comm/research/biosociety/pdf/plant_genomics.pdf)
- EU-Kommission (2004c): Technology Platforms – from Definition to Implementation of a Common Research Agenda. EUR 21265, Brussels; [http://www.epsoweb.org/catalog/TP/EC\\_technology21265.pdf](http://www.epsoweb.org/catalog/TP/EC_technology21265.pdf)
- Ewald, D. (2004): Persönliche Mitteilung. Universität Hamburg. In: Robischon 2004b
- Ewald, D., Han, Y. F. (2000): Freisetzungsversuche mit transgenen Pappeln in China. In: Freisetzung transgener Gehölze – Stand, Probleme, Perspektiven. Tagungsband zum Fachgespräch am 20. und 21. September 1999, Humboldt-Universität zu Berlin. Umweltbundesamt, UBA-Texte 99/1999, S. 57–61

- FAZ (2005): Genmedikamente aus Pflanzen im Bergwerk? In: Frankfurter Allgemeine Zeitung, Nr. 108, 11. Mai, S. N1
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2003): ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process. <http://www.fda.gov/cder/guidance/6003dft.pdf>
- FDP-Fraktion (2005): Antrag der Abgeordneten Ulrike Flach [...] und der Fraktion der FDP – Chancen der weißen Biotechnologie nutzen. Deutscher Bundestag, Bundestagsdrucksache 15/5583, Berlin
- Fischer, R., Emans, N. (2000): Molecular farming of pharmaceutical proteins. In: *Transgenic Research* 9(4–5), S. 279–299
- Fischer, R., Schillberg, S. (Hg.) (2004): *Molecular Farming*. Weinheim
- Fito, P., Chiralt, A., Betoret, N., Gras, M., Cháfer, M., Martínez-Monzó, J., Andrés, A., Vidal, D. (2001): Vacuum impregnation and osmotic dehydration in matrix engineering: Application in functional fresh food development. In: *Journal of Food Engineering* 49(2–3), S. 175–183
- Food & Beverage Development – Europe (2003): Strong profit rise for Ebro Puleva. <http://www.foodnavigator.com/news/ng.asp?id=47711>
- Food & Drink Europe (2003a): Opportunities in Irish functional foods. <http://www.foodanddrinkeurope.com/news/ng.asp?id=17345>
- Food & Drink Europe (2003b): Plenty of products to pep you up. Internet document, <http://www.foodanddrinkeurope.com>
- Food & Drink Europe (2004a): Functional bakery growth hampered by image. <http://www.foodanddrinkeurope.com/news/ng.asp?id=49772>
- Food & Drink Europe (2004b): Little bottles making it big in functional dairy. <http://www.foodanddrinkeurope.com/news/ng.asp?id=50546>
- Fooks, A. R. (2000): Development of oral vaccines for human use. In: *Current Opinion in Molecular Therapeutics* 2(1), S. 80–86
- FR (Federal Register) (2002): Draft: Guidance for Industry – Drugs, Biologics, and Medical Devices Derived from Bioengineered Plants for Use in Humans and Animals. Vol. 67(177), S. 57828–57829
- FR (Federal Register) (2003): Introductions of Plants Genetically Engineered to Produce Industrial Compounds. Vol. 68(151), S. 46434–46436
- Freese, B. (2002): Manufacturing Drugs and Chemicals in Crops: Biopharming Poses New Threats to Consumers, Farmers, Food Companies and the Environment. Report for Genetically Engineered Food Alert
- Frey, K. M., Oppermann-Sanio, F. B., Schmidt, H., Steinbüchel, A. (2002): Technical-Scale Produktion of Cyanophycin with Recombinant Strains of *Escherichia coli*. In: *Applied and Environmental Microbiology* 68(7), S. 3377–3384
- Fried, W., Lühs, W. (2001): Perspektiven der Industriepflanzenzüchtung. In: 7. Symp. Nachwachsende Rohstoffe für die Chemie, 20. bis 22. März 2001, Dresden. Schriftenreihe Nachwachsende Rohstoffe 18, Münster, S. 47–75
- Frost & Sullivan (2002): *European Phytonutrient Market*. New York
- Frost & Sullivan (2003a): *European and United States Probiotics Market*. New York
- Frost & Sullivan (2003b): *European Carotenoids Market*. New York
- Frost & Sullivan (2004a): *European Omega-3 and Omega-6 PUFA Ingredients Market*. New York
- Frost & Sullivan (2004b): *Opportunities in the European Phytosterol Markets*. New York
- Frost & Sullivan (2005): *European Markets for Vitamin A and beta-Carotene*. New York
- Galili, G., Höfgen, R. (2002): Metabolic Engineering of Amino Acids and Storage Proteins in Plants. In: *Metabolic Engineering* 4(1), S. 3–11
- Gallagher, E., Gormley, T. R., Arendt, E.K. (2004): Recent advances in the formulation of gluten-free cereal-based products. In: *Trends in Food Science & Technology* 15, S. 143–152
- Gantet, P., Memelink, J. (2002): Transcription factors: tools to engineer the production of pharmacologically active plant metabolites. In: *Trends in Pharmacological Sciences* 23(12), S. 563–569
- GeneWatch (2003): Non-Food GM Crops: New Dawn or False Hope? Part 1: Drug Production. [http://www.genewatch.org/CropsAndFood/Reports/Producing\\_Drugs\\_in\\_GM\\_Crops.pdf](http://www.genewatch.org/CropsAndFood/Reports/Producing_Drugs_in_GM_Crops.pdf)
- GeneWatch (2004): Non-Food GM Crops: New Dawn or False Hope? Part 2: Grasses, Flowers, Trees, Fibre Crops and Industrial Uses. [http://www.genewatch.org/CropsAndFood/Reports/non-food\\_crops\\_part2.pdf](http://www.genewatch.org/CropsAndFood/Reports/non-food_crops_part2.pdf)
- German, J.B., Watkins, S.M. (2004): Metabolic assessment – a key to nutritional strategies for health. In: *Trends in Food Science & Technology* 15, S. 541–549
- Giddings, G., Alison, G., Brooks, D., Carter, A. (2000): Transgenic plants as factories for biopharmaceuticals. In: *Nature Biotechnology* 18, S. 1151–1156
- Gilissen, L. J., Bolhaar, S. T., Matos, C. I., Rouwendal, G. J., Boone, M. J., Krens, F. A., Zuidmeer, L., van Leeuwen, A., Akkerdaas, J., Hoffmann-Sommergruber, K., Knulst, A. C., Bosch, D., van de Weg, W. E., van Ree, R. (2005): Silencing the major apple allergen Mal d 1 by using the RNA interference approach. In: *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 115(2), S. 364–369

- Giovannucci, E. (2002): A Review of Epidemiologic Studies of Tomatoes, Lycopene, and Prostate Cancer. In: *Experimental Biology and Medicine* 227, S. 852–859
- Gleba, Y., Marillonnet, S., Klimyuk, V. (2004): Engineering viral expression vectors for plants: the ‚full virus‘ and the ‚deconstructed virus‘ strategies. In: *Current Opinion in Plant Biology* 7(2), S. 182–188
- Gobbetti, M., Stepaniak, L., De Angelis, M., Corsetti, A., Di Cagno, R. (2002): Latent Bioactive Peptides in Milk Proteins: Proteolytic Activation and Significance in Dairy Processing. In: *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 42(3), S. 223–239
- Goetz, M., Godt, D. E., Guivarc'h, A., Kahnmann, U., Chriqui, D., Roitsch, T. (2001): Induction of male sterility in plants by metabolic engineering of the carbohydrate supply. In: *PNAS* 98(11), S. 6522–6527
- Golla, St. (2005): Chinas Geschäft mit der Baumwolle. In: *Gen-ethischer Informationsdienst GID* 169, S. 28–31
- Goto, F., Yoshihara, T., Shigemoto, N., Toki, S., Takaiwa, F. (1999): Iron fortification of rice seed by the soybean ferritin gene. In: *Nature Biotechnology* 17, S. 282–286
- Green, A.G. (2004): From alpha to omega-producing essential fatty acids in plants. In: *Nature Biotechnology* 22, S. 680–682
- Green, B. A., Baker, S. M. (2002): Recent advances and novel strategies in vaccine development. In: *Current Opinion in Microbiology* 5(5), S. 483–488
- Greenpeace (2005): Genetic Engineering Briefing Pack 2005. [http://www.greenpeace.to/publications\\_pdf/All%20that%20glitters%20is%20not%20gold.pdf](http://www.greenpeace.to/publications_pdf/All%20that%20glitters%20is%20not%20gold.pdf)
- Gressel, J. (2000): Molecular biology of weed control. In: *Transgenic Research* 9(4–5), S. 355–382
- Grusak, M. A. (2002): Enhancing mineral content in plant food products. In: *Journal of the American College of Nutrition* 21(3), S. 178S–183S
- Grusak, M. A., DellaPenna, D. (1999): Improving the nutrient composition of plants to enhance human nutrition and health. In: *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology* 50, S. 133–161
- Guda, C., Lee, S. B., Daniell, H. (2000): Stable expression of a biodegradable protein-based polymer in tobacco chloroplasts. In: *Plant Cell Reports* 19(3), S. 257–262
- Hahn, A., Wolters, M. (2001): Functional Foods – Lebensmittel der Zukunft? In: *Biologie in unserer Zeit* 31(6), S. 356–366
- Haygood, R., Ives, A. R., Andow, D.A. (2004): Population genetics of transgene containment. In: *Ecology Letters* 7, S. 213–220
- Health Council of the Netherlands (2003): Foods and dietary supplements with health claims. The Hague; <http://www.gezondheidsraad.nl/pdf.php?ID=714&p=1>
- Henning, K. J. (2005): Theorie und Praxis der Risikobewertung – Voraussetzungen und Entwicklungsmöglichkeiten des Bundesinstituts für Risikobewertung. In: *Risikoregulierung bei unsicherem Wissen: Diskurse und Lösungsansätze. Dokumentation zum TAB-Workshop „Die Weiterentwicklung des gesundheitlichen Verbraucherschutzes als ressortübergreifende Aufgabe“*. TAB-Diskussionspapier Nr. 11, Berlin, S. 9–20
- Herbers, K. (2003): Vitamin production in transgenic plants. In: *Journal of Plant Physiology* 160(7), S. 821–829
- Herman, E. M., Helm, R. M., Jung, R., Kinney, A. J. (2003): Genetic modification removes an immunodominant allergen from soybean. In: *Plant Physiology* 132(1), S. 36–43
- Heyer, J., Parker, B., Becker, D. W., Ruffino, J., Fordye, A., De Witt, M., Bedard, M., Grebenok, R. (2004): Steroid Profiles of Transgenic Tobacco Expressing an Actinomyces 3-hydroxysteroid Oxidase Gene. In: *Phytochemistry* 65(22), S. 2967–2976
- Hill, J. O., Peters, J. C. (2002): Biomarkers and functional foods for obesity and diabetes. In: *British Journal of Nutrition* 88, Suppl. 2, S. s213–s218
- Hirschi, K. D. (2003): Strike while the iron is hot: making the most of plant genomic advances. In: *Trends in Biotechnology* 21(12), S. 520–521
- Hjerdin-Panagopoulos, A., Kraft, T., Rading, I. M., Tuveesson, S., Nilsson N.-O. (2002): Three QTL Regions for Restoration of Owen CMS in Sugar Beet. In: *Crop Science* 42, S. 540–544
- Hoa, T. T. C., Al Babili, S., Schaub, P., Potrykus, I., Beyer, P. (2003): Golden Indica and Japonica Rice Lines Amenable to Dereglulation. In: *Plant Physiology* 133, S. 161–169
- Holmberg, N., Harker, M., Gibbard, C. L., Wallace, A. D., Clayton, J. C., Rawlins, S., Hellyer, A., Safford, R. (2002): Sterol C-24 Methyltransferase Type 1 Controls the Flux of Carbon into Sterol Biosynthesis in Tobacco Seed. In: *Plant Physiology* 130, S. 303–311
- Holmberg, N., Harker, M., Wallace, A. D., Clayton, J. C., Gibbard, C. L., Safford, R. (2003): Co-expression of N-terminal truncated 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase and C24-sterol methyltransferase type 1 in transgenic tobacco enhances carbon flux towards end-product sterols. In: *The Plant Journal* 36(1), S. 12–20
- Hong, H., Datla, N., Reed, D. W., Covello, P. S., MacKenzie, S. L., Qiu, X. (2002): High-Level Production of gamma -Linolenic Acid in Brassica juncea Using a Delta 6 Desaturase from Pythium irregulare. In: *Plant Physiology* 129, S. 354–362
- Hood, E. E. (2004): Bioindustrial and biopharmaceutical products from plants. [http://www.cropscience.org.au/icsc2004/pdf/1955\\_hoode.pdf](http://www.cropscience.org.au/icsc2004/pdf/1955_hoode.pdf)
- Hood, E. E., Jilka, J. M. (1999): Plant-based production of xenogenic proteins. In: *Current Opinion in Biotechnology* 10, S. 382–386

- Hood, E. E., Woodard, S. L., Horn, M. E. (2002) Monoclonal antibody manufacturing in transgenic plants: myths and realities. In: *Current Opinion in Biotechnology* 13, S. 630–635
- Hood, E. E., Bailey, M. R., Beifuss, K., Magallanes-Lundback, M., Horn, M. E., Callaway, E., Drees, C., Delaney, D. E., Clough, R., Howard, J. A. (2003): Criteria for high-level expression of a fungal laccase gene in transgenic maize. In: *Plant Biotechnology Journal* 1, S. 129–140
- Hossain, T., Rosenberg, I., Selhub, J., Kishore, G., Beachy, R., Schubert, K. (2004): Enhancement of folates in plants through metabolic engineering. In: *PNAS* 101(14), S. 5158–5163
- Houdebine, L. M. (2002): Antibody manufacture in transgenic animals and comparisons with other systems. In: *Current Opinion in Biotechnology* 13, S. 625–629
- Houmiel, K. L., Slater, S., Broyles, D., Casagrande, L., Colburn, S., Gonzalez, K., Mitsky, T. A., Reiser, S. E., Shah, D., Taylor, N. B., Tran, M., Valentin, H. E., Gruys, K. J. (1999): Poly( $\beta$ -hydroxybutyrate) production in oilseed leukoplasts of *Brassica napus*. In: *Planta* 209, S. 547–550
- Hu, F. B. (2003): Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 78(3), S. 544S–551S
- Hu, W.-J., Harding, S. A., Lung, J., Popko, J. L., Ralph, J., Stokks, D. D., Tsai, C.-J., Chiang, V. L. (1999) Repression of lignin biosynthesis promotes cellulose accumulation and growth in transgenic trees. In: *Nature Biotechnology* 17, S. 808–812
- Huang, J., Wang, Q. (2002): Agricultural Biotechnology Development and Policy in China. In: *AgBioForum* 5(4), S. 122–135
- Huang, J., Rozelle, S., Pray, C., Wang, Q. (2002): Plant biotechnology in China. In: *Science* 295, S. 674–677
- Huang, C. Y., Ayliffé, M. A., Timmis, J. N. (2003): Direct measurement of the transfer rate of chloroplast DNA into the nucleus. In: *Nature* 422, S. 72–76
- Huang, Y. S., Pereira, S. L., Leonard, A. E. (2004): Enzymes for transgenic biosynthesis of long-chain polyunsaturated fatty acids. In: *Biochemie* 86(11), S. 793–798
- Humphrey, B. D., Huang, N., Klasing, K. C. (2002): Rice Expressing Lactoferrin and Lysozyme Has Antibiotic-Like Properties When Fed to Chicks. In: *Journal of Nutrition* 132(6), S. 1214–1218
- Huntley, S. K., Ellis, D., Gilbert, M., Chapple, C., Mansfield, S.D. (2003): Significant Increases in Pulping Efficiency in C4H-F5H-Transformed Poplars: Improved Chemical Savings and Reduced Environmental Toxins. In: *Journal of Agricultural Food and Chemistry* 51(21), S. 6178–6183
- Hüsing, B., Menrad, K., Menrad, M., Scheef, G. (1999): *Functional Food – Funktionelle Lebensmittel*. TAB-Hintergrundpapier Nr. 4, Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Berlin
- IAPO (International Alliance of Patients' Organizations) (2005): Briefing Paper on Plant-Made Pharmaceuticals. The use of genetically modified plants to produce human therapeutic proteins: A summary of existing and potential benefits and risks. <http://www.patientsorganizations.org/pmp>
- IFO (Institut für Organisationskommunikation) (2004a): Scenarios for a Bio-based Economy. A contribution to the OECD visioning process. Im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, Bensheim u. a. O.
- IFO (Institut für Organisationskommunikation) (2004b): Dialogmanagement Biologische Sicherheitsforschung. Abschlussbericht, Bensheim/Berlin
- IMS (2004): IMS highlights biotech as strong growth driver. Online-Artikel vom 23.06.2004, [http://open.imshealth.com/webshop2/IMSinclude/i\\_article\\_20040623.asp](http://open.imshealth.com/webshop2/IMSinclude/i_article_20040623.asp)
- James, C. (2003): Preview: Global Status of Commercialized Transgenic Crops: 2003. ISAAA Briefs No. 30, Ithaca, NY
- James, C. (2004): Preview: Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2004. ISAAA Briefs No. 32, Ithaca, NY
- Jobling, S. (2004): Improving starch for food and industrial applications. In: *Current Opinion in Plant Biology* 7(2), S. 210–218
- John, M. E., Keller, G. (1996): Metabolic pathway engineering in cotton: biosynthesis of polyhydroxybutyrate in fiber cells. In: *PNAS* 93, S. 12768–12773
- Jones, P. B. C. (2003): Cultivating Ground Rules for Biopharming. ISB News Report June 2003. <http://www.mindfully.org/GE/2003/Biopharming-Ground-RulesJun03.htm>
- Joung, Y. H., Youm, J. W., Jeon, J. H., Lee, B. C., Ryu, C. J., Hong, H. J., Kim, H. C., Joung, H., Kim, H. S. (2004): Expression of the hepatitis B surface S and preS2 antigens in tubers of *Solanum tuberosum*. In: *Plant Cell Reports* 22(12), S. 925–930
- Jung, C., Steinbüchel, A. (2001): Palette der nachwachsenden Rohstoffe erweitert – Bioplastik aus Nutzpflanzen. In: *Biologie in unserer Zeit* 31(4), S. 250–258
- Kamenetsky, H. (2003): GM crop controls. New USDA pharming-test rules leave biotechs unfazed, food-protection groups unsatisfied. In: *The Scientist*, 10.03.2003; <http://www.biomedcentral.com/news/20030310/05>
- Kanwischer, M., Porfirova, S., Bergmüller, E., Dormann, P. (2005): Alterations in Tocopherol Cyclase Activity in Transgenic and Mutant Plants of *Arabidopsis* Affect Tocopherol Content, Tocopherol Composition, and Oxidative Stress. In: *Plant Physiology* 137, S. 713–723

- Kapusta, J., Modelska, A., Figlerowicz, M., Pniewski, T., Letellier, M., Lisowa, O., Yusibov, V., Koprowski, H., Plucienniczak, A., Legocki, A. B. (1999): A plant-derived edible vaccine against hepatitis B virus. In: *The FASEB Journal* 13, S. 1796–1799; Erratum in *The FASEB Journal* 13, S. 2339–2340
- Kapusta, J., Modelska, A., Pniewski, T., Figlerowicz, M., Jankowski, K., Lisowa, O., Plucienniczak, A., Koprowski, H., Legocki, A. B. (2001): Oral immunization of human with transgenic lettuce expressing hepatitis B surface antigen. In: *Adv Exp Med Biol* 495, S. 299–303
- Kärenlampi, S. (2004): Scope and legal background. EFSA Stakeholder Consultation on a Draft guidance document for the risk assessment of GM plants and derived food and feed, 25.05.2004, Brussels; [http://www.efsa.eu.int/consultation/483/presentation\\_gmo\\_04\\_scope\\_back\\_may20041.pdf](http://www.efsa.eu.int/consultation/483/presentation_gmo_04_scope_back_may20041.pdf)
- Karg, G., Gedrich, K., Wolfram, G., Binder, I., Manz, F., Junge, B. (2000): Ernährungssituation in der Bundesrepublik Deutschland. In: *Ernährungsbericht 2000*. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Hg.), Frankfurt a. M., S. 17–79
- Katan, M. B., De Roos, N. M. (2004): Promises and problems of functional foods. In: *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 44(5), S. 369–377
- Kaur, N., Gupta, A. K. (2002): Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. In: *Journal of Bioscience* 27(7), S. 703–714
- Keck, A. S., Finley, J. W. (2004): Cruciferous Vegetables: Cancer Protective Mechanisms of Glucosinolate Hydrolysis Products and Selenium. In: *Integrative Cancer Therapies* 3(1), S. 5–12
- Keefer, C. L. (2004): Production of bioproducts through the use of transgenic animal models. In: *Animal Reproduction Science* 82-83, S. 5–12
- Kilian, S., Kritzinger, S., Rycroft, C., Gibson, G., du Preez, J. (2002): The effects of the novel bifidogenic trisaccharide, neokestose, on the human colonic microbiota. In: *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 18(7), S. 637–644
- King, J. C. (2002): Biotechnology: A Solution for Improving Nutrient Bioavailability. In: *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 72(1), S. 7–12
- Kircher, M. (2004): Nutraceuticals as Link between Food and Health: Using Biotechnology to Improve Our Food. In: *Presentation at ABIC Conference, Cologne, 15.09.2004*, S. 1–37
- Kitts, D. D., Weiler, K. (2003): Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocesses used in isolation and recovery. In: *Current Pharmaceutical Design* 9(16), S. 1309–1323
- Kleter, G. A., Noordam, M. Y., Kok, E. J., Kuiper, H. A. (2000): New Developments in Crop Plant Biotechnology and their Possible Implications for Food Product Safety. State Institute for Quality Control of Agricultural Products, Department of Food Safety and Health
- Knorr, D. (1999): Novel approaches in food-processing technology: new technologies for preserving foods and modifying function. In: *Current Opinion in Biotechnology* 10(5), S. 485–491
- Koes, R., Verweij, W., Quattrocchio, F. (2005): Flavonoids: a colorful model for the regulation and evolution of biochemical pathways. In: *Trends in Plant Science* 10(5), S. 236–242
- Köhne, S., Neumann, K., Puhler, A., Broer, I. (1998): The Heat-Treatment Induced Reduction of the pat Gene Encoded Herbicide Resistance in *Nicotiana tabacum* is Influenced by the Transgene Sequence. In: *Journal of Plant Physiology* 153, S. 631–642
- Kong, Q., Richter, L., Yang, Y. F., Arntzen, C. J., Mason, H. S., Thanavala, Y. (2001): Oral immunization with hepatitis B surface antigen expressed in transgenic plants. In: *PNAS* 98(20), S. 11539–11544
- Korhonen, H., Pihlanto, A. (2003): Food-derived bioactive peptides-opportunities for designing future foods. In: *Current Pharmaceutical Design* 9(16), S. 1297–1308
- Krinsky, N. I., Landrum, J. T., Bone, R. A. (2003): Biological mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. In: *Annual Review of Nutrition* 23, S. 171–201
- Kritharides, L., Stocker, R. (2002): The use of antioxidant supplements in coronary heart disease. In: *Atherosclerosis* 164(2), S. 211–219
- Kuiper, H. A., Kleter, G. A., Noteborn, H. P., Kok, E. J. (2001): Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods. In: *The Plant Journal* 27(6), S. 503–528
- Kumar, R., Raclaru, M., Schusseler, T., Gruber, J., Sadre, R., Luhs, W., Zarhloul, K. M., Friedt, W., Enders, D., Frentzen, M., Weier, D. (2005): Characterisation of plant tocopherol cyclases and their overexpression in transgenic *Brassica napus* seeds. In: *FEBS Letters* 579(6), S. 1357–1364
- Kuvshinov, V.V., Koivu, K., Kanerva, A., Pehu, E. (2001): Molecular control of transgene escape from genetically modified plants. In: *Plant Science* 160(3), S. 517–522
- Kuzma, J. (2002): Report of the Lignin Modification Working Group. In: *Wolfenbarger, L. L. (Hg.): Proceedings of a Workshop on: Criteria for Field Testing of Plants with Engineered Regulatory, Metabolic and Signaling Pathways*. Washington, S. 39–43
- Lamphear, B. J., Streatfield, S. J., Jilka, J. A., Brooks, C. A., Barker, D. K., Turner, D. T., Delaney, D. E., Garcia, M., Wiggins, B., Woodard, S. L., Hood, E. E., Tizard, I. R., Lawhorn, B., Howard, J. A. (2002): Delivery of subunit vaccines in maize seed. In: *J. Control Release* 85(1–3), S. 169–180

- Lamphear, B. J., Jilka, J. M., Kesl, L., Welter, M., Howard, J. A., Streatfield, S.J. (2004): A corn-based delivery system for animal vaccines: an oral transmissible gastroenteritis virus vaccine boosts lactogenic immunity in swine. In: *Vaccine* 22, S. 2420–2424
- Landschütze, V. (2004): Unique and Functional: Carbohydrates in Plants. In: *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* 57/2004, 1, S. 93–104 [http://www.bayercropscience.com/bayer/cropscience/cscms.nsf/ID/8thArticle012004\\_EN/\\$file/08\\_Landschuetze.pdf](http://www.bayercropscience.com/bayer/cropscience/cscms.nsf/ID/8thArticle012004_EN/$file/08_Landschuetze.pdf)
- Läscher, K. (2005): Erste nachgemachte Gen-Arzneien im Spätherbst. In: *Süddeutsche Zeitung* Nr. 131 vom 10.06.2005, S. 25
- Lauterslager, T. G., Florack, D. E., van der Wal, T. J., Molthoff, J. W., Langeveld, J. P., Bosch, D., Boersma, W. J., Hilgers, L. A. (2001): Oral immunization of naïve and primed animals with transgenic potato tubers expressing LT-B. In: *Vaccine* 19(17-19), S. 2749–2755
- Leckband, G., Frauen, M., Friedt, W. (2002): NAPUS 2000: Rapeseed (*Brassica napus*) breeding for improved human nutrition. In: *Food Research International* 35(2–3), S. 273–278
- Lee, P. C., Schmidt-Dannert, C. (2002): Metabolic engineering towards biotechnological production of carotenoids in microorganisms. In: *Applied Microbiology and Biotechnology* 60(1-2), S. 1–11
- Leonowicz, A., Cho, N. S., Luterek, J., Wilkolazka, A., Wojtas-Wasilewska, M., Matuszewska, A., Hofrichter, M., Wesenberg, D., Rogalski, J. (2001): Fungal laccase: properties and activity on lignin. In: *Journal of Basic Microbiology* 41(3-4), S. 185–227
- Lhereux, K., Libeau-Dulos, M., Nilsagard, H., Rodriguez Cerezo, E., Menrad, K., Menrad, M., Vorgrimler, D. (2003): Review of GMOs under research and development and in the pipeline in Europe. *European Science and Technology Observatory*; <http://www.jrc.es/gmoreview.pdf>
- Li, G., Quiros, C. F. (2002): Genetic Analysis, Expression and Molecular Characterization of BoGSL-ELONG, a Major Gene Involved in the Aliphatic Glucosinolate Pathway of Brassica Species. In: *Genetics* 162(4), S. 1937–1943
- Li, G., Quiros, C. F. (2003): In planta side-chain glucosinolate modification in *Arabidopsis* by introduction of dioxygenase Brassica homolog BoGSL-ALK. In: *TAG Theoretical and Applied Genetics* 106, S. 1116–1121
- Li, L., Zhou, Y., Cheng, X., Sun, J., Marita, J. M., Ralph, J., Chiang, V.L. (2003): Combinatorial modification of multiple lignin traits in trees through multigene cotransformation. In: *PNAS* 100(8), S. 4939–4944
- Lindsay, D. G. (2002): The Potential Contribution of Plant Biotechnology to Improving Food Quality. In: Oksman-Caldentey, K.-M., Barz, W.H. (eds.): *Plant biotechnology and transgenic plants*. New York/Basel, S. 201–232
- Lönnerdal, B. (2003): Genetically Modified Plants for Improved Trace Element Nutrition. In: *The Journal of Nutrition* 133, Supplement: 11th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals, S. 1490S–1493S
- Lopez Alonso, D., Garcia-Marco, F. (2000): Plants as 'chemical factories' for the production of polyunsaturated fatty acids. In: *Biotechnology Advances* 18(6), S. 481–497
- Lössl, A., Eibl, C., Harloff, H.-J., Jung, C., Koop, H.-U. (2003): Polyester synthesis in transplastomic tobacco (*Nicotiana tabacum* L.): significant contents of polyhydroxybutyrate are associated with growth reduction. In: *Plant Cell Reports* 21(9), S. 891–899
- Lucas, J. (2002): EU-funded research on functional foods. In: *British Journal of Nutrition* 88, Suppl. 2, S. s131–s132
- Lucca, P., Hurrell, R., Potrykus, I. (2002): Fighting iron deficiency anemia with iron-rich rice. In: *Journal of the American College of Nutrition* 21, Suppl. 3, S. 184S–190S
- Ma, J. K., Hikmat, B. Y., Wycoff, K., Vine, N. D., Chargelegue, D., Yu, L., Hein, M. B., Lehner, T. (1998): Characterization of a recombinant plant monoclonal secretory antibody and preventive immunotherapy in humans. In: *Nature Medicine* 4(5), S. 601–606
- Ma, J. K., Drake, P. M., Christou, P. (2003): The production of recombinant pharmaceutical proteins in plants. In: *Nature Reviews Genetics* 4(10), S. 794–805
- Macdonald, P. (2003): Regulation of Plants with Novel Traits (PNTs) in Canada. *AgBiotechNet Proceedings* 002 Paper 8
- Mäkelä, H. (1999): Vaccines, coming of age after 200 years. In: *FEMS Microbiology Reviews* 24(1), S. 9–20
- Maliga, P. (2004): Plastid transformation in higher plants. In: *Annual Review of Plant Biology* 55, S. 289–313
- Mannisto, S., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Albanes, D., Anderson, K., van den Brandt, P. A., Gerhan, J. R., Colditz, G., Feskanich, D., Freudenheim, J. L., Giovannucci, E., Goldbohm, R. A., Graham, S., Miller, A. B., Rohan, T. E., Virtamo, J., Willett, W. C., Hunter, D. J. (2004): Dietary Carotenoids and Risk of Lung Cancer in a Pooled Analysis of Seven Cohort Studies. In: *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 13(1), S. 40–48
- Mason, H. S., Haq, T. A., Clements, J. D., Arntzen, C. J. (1998): Edible vaccine protects mice against *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin (LT): potatoes expressing a synthetic LT-B gene. In: *Vaccine* 16(13), S. 1336–1343
- McAloon, A., Taylor, F., Yee, W., Ibsen, K., Wooley, R. (2000): Determining the Cost of Producing Ethanol from Corn Starch and Lignocellulosic Feedstocks. A Joint Study Sponsored by: U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Energy; <http://www.ethanol-gec.org/information/briefing/16.pdf>

- McMeekin, A., Harvey, M., Glynn, S., Miles, I., Vergragt, P. (2004): Prospecting Bioscience for the Future of Non-Food Uses of Crops. A study for the Government Industry Forum on Non Food Uses of Crops, Final Report, Manchester; [http://les1.man.ac.uk/cric/Andrew\\_McMeekin/biosciencencfc.pdf](http://les1.man.ac.uk/cric/Andrew_McMeekin/biosciencencfc.pdf)
- Mehta, R. A., Cassol, T., Li, N., Ali, N., Handa, A. K., Mattoo, A. K. (2002): Engineered polyamine accumulation in tomato enhances phytonutrient content, juice quality, and vine life. In: *Nature Biotechnology* 20, S. 613–618
- Mellmer, G. (2005): Biopharmaceuticals and the Industrial Environment. In: Gellissen, G. (ed.): *Production of Recombinant Proteins: Novel Microbial and Eukaryotic Expression Systems*. Weinheim, S. 361–383
- Memelink, J. (2005): The use of genetics to dissect plant secondary pathways. In: *Current Opinion in Plant Biology* 8(3), S. 230–235
- Menkhaus, T. J., Bai, Y., Zhang, C., Nikolov, Z. L., Glatz, C. E. (2004): Considerations for the Recovery of Recombinant Proteins from Plants. In: *Biotechnol Progress* 20(4), S. 1001–1014
- Menrad, K. (2001): Innovations at the Borderline of Food, Nutrition and Health in Germany – A Systems' Theory Approach. In: *Agrarwirtschaft – Zeitschrift für Betriebswirtschaft, Marktforschung und Agrarpolitik* 50(6), S. 331–341
- Menrad, K. (2003): Market and marketing of Functional Food in Europe. In: *Journal of Food Engineering* 56(2-3), S. 181–188
- Menrad, M., Hüsing, B., Menrad, K., Reiss, T., Beer-Borst, S., Zenger, C. A. (2000): Technology Assessment Functional Food. Zentrum für Technikfolgenabschätzung beim Schweizerischen Wissenschafts- und Technologieinstitut, Bern
- Mensink, R. P., Aro, A., Den Hond, E., German, J. B., Griffin, B. A., ter Meer, H.-U., Mutanen, M., Pannemans, D., Stahl, W. (2003): PASSCLAIM – Diet-related cardiovascular disease. In: *European Journal of Nutrition* 42, Suppl. 1, S. I/6–I/27
- Mermel, V. L. (2004): Old paths new directions: the use of functional Foods in the treatment of obesity. In: *Trends in Food Science & Technology* 15, S. 532–540
- Metcalf, D. D. (2005): Genetically modified crops and allergenicity. In: *Nat Immunol* 6(9), S. 857–860
- Mikkelsen, M. D., Petersen, B. L., Olsen, C. E., Halkier, B. A. (2002): Biosynthesis and metabolic engineering of glucosinolates. In: *Amino Acids* 22(3), S. 279–295
- Moire, L., Rezzonico, E., Poirier, Y. (2003): Synthesis of novel biomaterials in plants. In: *Journal of Plant Physiology* 160(7), S. 831–839
- Mooibroek, H., Cornish, K. (2000): Alternative sources of natural rubber. In: *Applied Microbiology and Biotechnology* 53(4), S. 355–365
- Morell, M. K., Konik-Rose, C., Ahmed, R., Li, Z., Rahman, S. (2004): Synthesis of resistant starches in plants. In: *Journal of AOAC International* 87(3), S. 740–748
- Muir, S. R., Collins, G. J., Robinson, S., Hughes, S., Bovy, A., Ric De Vos, C. H., van Tunen, A. J., Verhoeven, M. E. (2001): Overexpression of petunia chalcone isomerase in tomato results in fruit containing increased levels of flavonols. In: *Nature Biotechnology* 19, S. 470–474
- Müller, M., Kersten, S. (2003): Nutrigenomics: goals and strategies. In: *Nature Reviews Genetics*, Vol. 4(4), S. 315–322
- Murphy, D. J. (2002): Biotechnology and the improvement of oil crops – genes, dreams and realities. In: *Phytochemistry Reviews* 1, S. 67–77
- Murphy, D. J. (2003): Agricultural biotechnology and oil crops – current uncertainties and future potential. In: *Applied Biotechnology, Food Science and Policy* 1, S. 25–38
- Nakashita, H., Arai, Y., Yoshioka, K., Fukui, T., Doi, Y., Usami, R., Horikoshi, K., Yamaguchi, I. (1999): Production of biodegradable polyester by transgenic tobacco. In: *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 63, S. 870–874
- Napier, J. (2000): Transgenic plants for the production of pharmaceutical fatty acids. In: *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, Heft 2, S. 99–103
- National Association of State PIRGs and As You Sow Foundation (2003): Risky Business. Financial risks that genetically engineered foods pose to Kraft Foods, Inc. and shareholders. <http://pirg.org/ge/reports/RiskyBusiness.pdf>
- Neumann, K., Droegge-Laser, W., Köhne, S., Broer, I. (1997): Heat Treatment Results in a Loss of Transgene-Encoded Activities in Several Tobacco Lines. In: *Plant Physiology* 115(3), S. 939–947
- Neumann, K., Stephan, D. P., Ziegler, K., Hühns, M., Broer, I., Lockau, W., Pistorius, E. K. (2005): Production of cyanophycin, a suitable source for the biodegradable polymer polyaspartate, in transgenic plants. In: *Plant Biotechnology Journal* 3(2), S. 249–258
- Nevitt, J., Norton, G. W., Mills, B. F., Jones, M. E., Ellerbrock, M. J., Reaves, D. W., Tiller, K. H., Bullen, S. G. (2003): Producing Biologics in Tobacco. Participatory Assessment of Social and Economic Effects of Using Transgenic Tobacco to Produce Pharmaceuticals. Participatory Assessment of Social and Economic Impacts of Biotechnology Working Paper No. 01
- Nikolov, Z. L., Woodard, S. L. (2004): Downstream processing of recombinant proteins from transgenic feedstock. In: *Current Opinion in Biotechnology* 15(5), S. 479–486



- NutraIngredients.com Europe (2004): New opportunities in expanding Japanese food market. <http://www.nutrainredients.com/news/ng.asp?id=53961>
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (1996): Food Safety Evaluation – Annex II: Report of the Working Group Sessions. Paris
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (1998): Report of the OECD Workshop on the Toxicological and Nutritional Testing of Novel Food. SG/ICGB (98)1, Paris
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2002a): Report of the OECD Workshop on Nutritional Assessment of Novel Foods and Feeds. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, No. 5, ENV/JM/MONO(2002)6, Ottawa
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2002b): 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
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2003): Considerations for the Safety Assessment of Animal Feedstuffs Derived from Genetically Modified Plants. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, No. 9, ENV/JM/MONO(2003)10
- Ogra, P. L., Faden, H., Welliver, R. C. (2001): Vaccination strategies for mucosal immune responses. In: *Clinical Microbiology Reviews* 14(2), S. 430–445
- O'Hagan, D. T., Rappuoli, R. (2004): Novel Approaches to Vaccine Delivery. In: *Pharmaceutical Research* 21(9), S. 1519–1530
- Ordovas, J. M., Mooser, V. (2004): Nutrigenomics and nutrigenetics. In: *Current Opinion in Lipidology* 15(2), S. 101–108
- Ostlund, R. E. Jr. (2002): Phytosterols in human nutrition. In: *Annual Review of Nutrition* 22, S. 533–549
- Paine, J. A., Shipton, C. A., Chaggar, S., Howells, R. M., Kennedy, M. J., Vernon, G., Wright, S. Y., Hinchliffe, E., Adams, J. L., Silverstone, A. L., Drake, R. (2005): Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. In: *Nature Biotechnology* 23, S. 482–487
- Palauqui, J. C., Vaucheret, H. (1995): Field trial analysis of nitrate reductase co-suppression: a comparative study of 38 combinations of transgenic loci. In: *Plant Molecular Biology* 29(1), S. 149–159
- Peerenboom, E. (1996): Gelbes Gold. Maßgeschneidertes Rapsöl durch Gentechnik. MPIZ-Aktuell; <http://www.koeln.de/bildung/wissensdurst/service/download/raps.pdf>
- Peterson, R. K. D., Arntzen, C. J. (2004): On risk and plant-based biopharmaceuticals. In: *Trends in Biotechnology* 22(2), S. 64–66
- Petrovsky, N., Aguilar, J. C. (2004): Vaccine adjuvants: Current state and future trends. In: *Immunology and Cell Biology* 82(5), S. 488–496
- Pew (Pew Initiative on Food and Biotechnology) (2002): *Pharming the Field: A Look at the Benefits and Risks of Bioengineering Plants to Produce Pharmaceutical*. <http://pewag biotech.org/events/0717/ConferenceReport.pdf>
- Phalipon, A., Sansonetti, P. (2000): Mucosal vaccination is finding a place among the current vaccine strategies. In: *m/s Médecine Sciences* 16(8-9), S. 905–911
- Pickardt, Th., de Kathen, A. (2002): Verbundprojekt „Grundlagen für die Risikobewertung transgener Gehölze“: Literaturstudie zur Stabilität transgen-vermittelter Merkmale in gentechnisch veränderten Pflanzen mit Schwerpunkt transgene Gehölzarten und Stabilitätsgene. Umweltbundesamt, Forschungsbericht 201 67 430/2, UBA-FB 000368, Texte 53/02, Berlin; <http://www.umweltbundesamt.org/fpdf-l/2181.pdf>
- Pihlanto, A., Korhonen, H. (2003): Bioactive peptides and proteins. In: *Advance in Food Nutrition Research* 47, S. 175–276
- Pilon-Smits, E., Pilon, M. (2002): Phytoremediation of metals using transgenic plants. In: *Critical Reviews in Plant Sciences* 21, S. 439–456
- Plant-Derived Biologics Meeting (2000a): Proceedings April 5
- Plant-Derived Biologics Meeting (2000b): Proceedings April 6; <http://www.fda.gov/cber/minutes/plnt2040600.pdf>
- Plotkin, S. A. (2001): Lessons learned concerning vaccine safety. In: *Vaccine* 20, Suppl. 1, S. S16–S19
- Poirier, Y., Dennis, D. E., Klomparens, K., Somerville, C. (1992): Polyhydroxybutyrate, a Biodegradable Thermoplastic, Produced in Transgenic Plants. In: *Science* 256(5056), S. 520–523
- Poletti, S., Gruissem, W., Sautter, Ch. (2004): The nutritional fortification of cereals. In: *Current Opinion in Biotechnology* 15(2), S. 162–165
- Prentice, A., Bonjour, J.-P., Branca, F., Cooper, C., Flynn, A., Garabedian, M., Müller, D., Pannemans, D., Weber, P. (2003): PASSCLAIM – Bone health and osteoporosis. In: *European Journal of Nutrition* 42, Suppl. 1, S. I/28–I/49
- Preuß, A. (1999): Zur Charakterisierung Funktioneller Lebensmittel. In: *Deutsche Lebensmittel-Rundschau* 95, S. 468–472
- Prior, R. L. (2003): Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. In: *The American Journal of Clinical Nutrition* 78, Suppl. 3, S. 570S–578S
- ProdiGene (2000): Laccase – ProdiGene patents plant production of high-value industrial enzyme. Pressemitteilung
- Qi, B., Fraser, T., Mugford, S., Dobson, G., Sayanove, Q., Butler, J., Napier, J. A., Stobart, A. K., Lazarus, C. M. (2004): Production of very long chain polyunsaturated omega-3 and omega-6 fatty acids in plants. In: *Nature Biotechnology* 22, S. 739–745

- Quílez, J., García-Lorda, P., Salas-Salvadó, J. (2003): Potential uses and benefits of phytosterols in diet: present situation and future directions. In: *Clinical Nutrition* 22(4), S. 343–351
- Rafter, J., Govers, M., Martel, P., Pannemans, D., Pool-Zobel, B., Rechkemmer, G., Rowland, I., Tuijelaars, S., van Loo, J. (2004): PASSCLAIM – Diet-related cancer. In: *European Journal of Nutrition* 43, Suppl. 2, S. II/47–//84
- Ravanello, M. P., Ke, D., Alvarez, J., Huang, B., Shewmaker, C.K. (2003): Coordinate expression of multiple bacterial carotenoid genes in canola leading to altered carotenoid production. In: *Metabolic Engineering* 5(4), S. 255–263
- Rea, P. A. (2003): Ion genomics. In: *Nature Biotechnology* 21, S. 1149–1151
- Reichert, J., Pavlou, A. (2004): Monoclonal antibodies market. In: *Nature Reviews/Drug Discovery* 3, S. 383–384
- Renner, I., Klöpffer, W. (2005): Untersuchung der Anpassung von Ökobilanzen an spezifische Erfordernisse biotechnischer Prozesse und Produkte. Umweltbundesamt, Forschungsbericht 201 66 306, UBA-FB 000713, Texte 02/05, Berlin; <http://www.umweltbundesamt.org/fpdf/1/2852.pdf>
- Research and Markets (2004): Functional foods market report 2004. [http://www.researchandmarkets.com/report-info.asp?report\\_id=54574&t=e&cat\\_id=11](http://www.researchandmarkets.com/report-info.asp?report_id=54574&t=e&cat_id=11)
- Riccardi, G., Aggett, P., Brighenti, F., Delzenne, N., Frayn, K., Nieuwenhuizen, A., Pannemans, D., Theis, S., Tuijelaars, S., Vessby, B. (2004): PASSCLAIM – Body weight regulation, insulin sensitivity and diabetes risk. In: *European Journal of Nutrition*, 43, S. ii7-ii46
- Richardson, D. P., Affertsholt, T., Asp, N.-G., Bruce, Å., Grossklaus, R., Howlett, J., Pannemans, D., Ross, R., Verhagen, H., Viechtbauer, V. (2003): PASSCLAIM – Synthesis and review of existing processes. In: *European Journal of Nutrition* 42, Suppl. 1, S. I/96–I/111
- Richter, L. J., Thanavala, Y., Arntzen, C. J., Mason, H. S. (2000): Production of hepatitis B surface antigen in transgenic plants for oral immunization. In: *Nature Biotechnology* 18, S. 1167–1171
- Rigano, M. M., Sala, F., Arntzen, C. J., Walmsley, A. M. (2003): Targeting of plant-derived vaccine antigens to immunoresponsive mucosal sites. In: *Vaccine* 21(7-8), S. 809–811
- Ritsema, T., Smeekens, S. C. (2003a): Fructans: beneficial for plants and humans. In: *Current Opinion in Plant Biology* 6(3), S. 223–230
- Ritsema, T., Smeekens, S. C. (2003b): Engineering fructan metabolism in plants. In: *Journal of Plant Physiology* 160(7), S. 811–820
- Roberfroid, M. B. (2002): Global view on functional foods: European perspectives. In: *British Journal of Nutrition* 88, Suppl. 2, S. s133–s138
- Robischon, M. (2004a): Transgene Bäume – Stand von Forschung und Entwicklung. Ausarbeitung im Auftrag des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB), unveröffentlichtes Manuskript, Berlin
- Robischon, M. (2004b): Risiken bei Entwicklung und Einsatz gentechnisch veränderter Bäume. Ausarbeitung im Auftrag des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB), unveröffentlichtes Manuskript, Berlin
- Robischon, M. (2005): Field trials with transgenic trees – state of the art and developments. In: Fladung, M., Ewald, D.: *Transgenic Trees*. (im Erscheinen)
- Rochefford, T., Wong, J., Egesel, C., Lambert, R. (2002): Enhancement of vitamin E levels in corn. In: *Journal of the American College of Nutrition* 21, Suppl. 3, S. 191S–198S
- Römer, S., Fraser, P. D. (2005): Recent advances in carotenoid biosynthesis, regulation and manipulation. In: *Planta*, Vol. 221(3), S. 305–308
- Römer, S., Fraser, P. D., Kiano, J. W., Shipton, C. A., Misawa, N., Schuch, W., Bramley, P. M. (2000): Elevation of the provitamin A content of transgenic tomato plants. In: *Nature Biotechnology* 18, S. 666–669
- Römer, S., Lubeck, J., Kauder, F., Steiger, S., Adomat, C., Sandmann, G. (2002): Genetic engineering of a zeaxanthin-rich potato by antisense inactivation and co-suppression of carotenoid epoxidation. In: *Metabolic Engineering*, Vol. 4(4), S. 263–272
- Ross, J. A., Kasum, C. M. (2002): Dietary Flavonoids: Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety. In: *Annual Review of Nutrition* 22, S. 19–34
- Röver, M., Arndt, N., Pohl-Orf, M. (2000): Analyse der bei Freisetzungen von gentechnisch veränderten Pflanzen (GVP) durchgeführten Sicherheitsmaßnahmen in Hinblick auf deren Effektivität und Ableitung von Empfehlungen für die künftige Vollzugsarbeit. Umweltbundesamt, Forschungsbericht 298 89 408, UBA-Texte 03/00, Berlin
- Royal Commission on Genetic Modification (2001): Report of the Royal Commission on Genetic Modification. <http://www.mfe.govt.nz/publications/organisms/royal-commission-gm/index.html>
- Russell-Jones, G. J. (2000): Oral vaccine delivery. In: *J. Controlled Release* 65(1-2), S. 49–54
- Saeglitz, C., Pohl, M., Bartsch, D. (2000): Monitoring gene escape from transgenic sugar beet using cytoplasmic male sterile bait plants. In: *Molecular Ecology* 9, S. 2035–2040
- Sala, F., Rigano, M. M., Barbante, A., Basso, B., Walmsley, A. M., Castiglione, S. (2003): Vaccine antigen production in transgenic plants: strategies, gene constructs and perspectives. In: *Vaccine* 21(7-8), S. 803–808

- Sandmann, G. (2003): Novel Carotenoids Genetically Engineered in a Heterologous Host. In: *Chemistry & Biology* 10(6), S. 478–479
- Santos, C. A., Simon, P. W. (2002): QTL analyses reveal clustered loci for accumulation of major provitamin A carotenes and lycopene in carrot roots. In: *Molecular Genetics and Genomics* 268(1), S. 122–129
- Saris, W. H. M., Antoine, J.-M., Brouns, F., Fogelholm, M., Gleeson, M., Hespel, P., Jeukendrup, A. E., Maughan, R. J., Pannemans, D., Stich, V. (2003): PASSCLAIM – Physical performance and fitness. In: *European Journal of Nutrition* 42(1), S. 150–195
- Sathe, S. K., Teuber, S. S., Roux, K. H. (2005): Effects of food processing on the stability of food allergens. In: *Biotechnology Advances* 23(6), S. 423–429
- Sattler, S. E., Cheng, Z., DellaPenna, D. (2004): From arabidopsis to agriculture: engineering improved Vitamin E content in soybean. In: *Trends in Plant Science* 9(8), S. 365–367
- Saure, C., Kühne, S., Hommel, B. (2000): Untersuchungen zum Pollentransfer von transgenem Raps auf verwandte Kreuzblüter durch Wind und Insekten. In: Schiemann, J.: *Biologische Sicherheitsforschung bei Freilandversuchen mit transgenen Organismen und anbaubegleitendes Monitoring: Proceedings zum BMBF-Statusseminar, 29. bis 30. Juni 1999, Braunschweig*, S. 111–115
- Schaafsma, G., Korstanje, R. (2004): The functional drinks prophecy. In: *The World of Food Ingredients* 3, S. 44–48
- Schaefer, E. J. (2002): Lipoproteins, nutrition, and heart disease. In: *American Journal of Clinical Nutrition* 75(2), S. 191–212
- Schaub, P., Al-Babili, S., Drake, R., Beyer, P. (2005): Why Is Golden Rice Golden (Yellow) Instead of Red? In: *Plant Physiology* 138, S. 441–450
- Scheller, J., Conrad, U. (2005): Plant-based material, protein and biodegradable plastic. In: *Current Opinion in Plant Biology* 8, S. 188–196
- Schernthaner, J. P., Fabijanski, S. E., Arnison, P. G., Racicot, M., Robert, L. S. (2003): Control of seed ermination in transgenic plants based on the segregation of a two-component genetic system. In: *PNAS* 100(11), S. 6855–6859
- Schillberg, S., Fischer, R., Emans, N. (2003a): Molecular farming of antibodies in plants. In: *Naturwissenschaften* 90(4), S. 145–155
- Schillberg, S., Fischer, R., Emans, N. (2003b): Molecular farming of recombinant antibodies in plants. In: *Cellular and Molecular Life Sciences* 60(3), S. 433–445
- Schmidt, M., Hoffman, D. R. (2002): Expression systems for production of recombinant allergens. In: *International Archive of Allergy and Immunology* 128(4), S. 264–270
- Schreiner, M. (2005): Vegetable crop management strategies to increase the quantity of phytochemicals. In: *European Journal of Nutrition* 44(2), S. 85–94
- Schütte, G., Stirn, S., Beusmann, V. (2000): Sicherheitsforschung, Risikoabschätzung und Nachzulassungs-Monitoring transgener Pflanzen (Mitarbeit: Oldorf, S., Schmitz, G.). Universität Hamburg, Forschungsschwerpunkt Biotechnik, Gesellschaft und Umwelt (BIOGUM), Forschungsgruppe Landwirtschaft und Pflanzenzüchtung, Hamburg
- Sharma, H. C., Crouch, J. H., Sharma, K. K., Seetharama, N., Hash, C. T. (2002): Applications of biotechnology for crop improvement: prospects and constraints. In: *Plant Science* 163, S. 381–395
- Shewmaker, C. K., Sheehy, J. A., Daley, M., Colburn, S., Ke, D. Y. (1999): Seed-specific overexpression of phytoene synthase: increase in carotenoids and other metabolic effects. In: *The Plant Journal* 20(4), S. 401–412
- Shewry, P. R., Tatham, A. S., Halford, N. G. (2001): Genetic modification and plant food allergens: risks and benefits. In: *Journal of Chromatography B, Biomedical Sciences and Applications* 756(1-2), S. 327–335
- Shintani, D., DellaPenna, D. (1998): Elevating the Vitamin E Content of Plants Through Metabolic Engineering. In: *Science* 282(5396), S. 2098–2100
- Silva, S. V., Malcata, F. X. (2005): Caseins as source of bioactive peptides. In: *International Dairy Journal* 15(1), S. 1–15
- Simon, R. D. (1971): Cyanophycin Granules from the Blue-Green Alga *Anabaena cylindrica*: A Reserve Material Consisting of Copolymers of Aspartic Acid and Arginine. In: *PNAS* 68(2), S. 265–267
- Simon, R. D. (1987): Inclusion bodies in the cyanobacteria: cyanophycin, polyphosphates, polyhedral bodies. In: Fay, P., van Baalen, C. (eds.): *The Cyanobacteria: Current Research*. Amsterdam, S. 199–225
- Singh, M. B., de Weerd, N., Bhalla, P.L. (1999): Genetically engineered plant allergens with reduced anaphylactic activity. In: *International Archives of Allergy and Immunology* 119(2), S. 75–85
- Singh, S. P., Zhou, X. R., Liu, Q., Stymne, S., Green, A. G. (2005): Metabolic engineering of new fatty acids in plants. In: *Current Opinion in Plant Biology* 8(2), S. 197–203
- Sloan, A. E. (2004): Fortified foods get functional. In: *Functional Foods & Nutraceuticals* 11, S. 18–22
- Sodoyer, R. (2004): Expression systems for the production of recombinant pharmaceuticals. In: *BioDrugs* 18(1), S. 51–62
- SPD-Fraktion/Fraktion Bündnis 90/DIE GRÜNEN (2004): Antrag der Abgeordneten Ulla Burchardt [...] und der Fraktion der SPD sowie der Abgeordneten Hans-Josef Fell [...] und der Fraktion Bündnis 90/DIE GRÜNEN – Forschung für Nachhaltigkeit – Motor für Innovationen. Deutscher Bundestag, Drucksache 15/3452, Berlin

- Spillane, C., Curtis, M., Grossniklaus, U. (2004): Apomixis technology development – virgin birth in farmers' fields? In: *Nature Biotechnology* 22, S. 687–691
- Spök, A., Aberer, W., Boyer, A., Getzinger, G., Krajnik, P., Kränke, B., Preiss, M., Scherbler, B. M., Steindl, J., Suschek-Berger, J., Weinberger, F. (1998): Enzyme in Wasch- und Reinigungsmitteln. Technikfolgenabschätzung und -bewertung unter besonderer Berücksichtigung der Anwendungen der Gentechnologie. Schriftenreihe des Bundesministeriums für Umwelt, Jugend und Familie, Bd. 29, Wien
- Spök, A., Hofer, H., Valenta, R., Kienzl-Plochberger, K., Lehner, P., Gaugitsch, H. (2002): Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten. Empfehlungen zur Standardisierung der Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Produkten auf Basis der Richtlinie 90/220/EWG (2001/18/EG). Monographien, Bd. 109, Umweltbundesamt Wien
- Spök, A., Hofer, H., Valenta, R., Kienzl-Plochberger, K., Lehner, P., Gaugitsch, H. (2003): Toxikologie und Allergologie von GVO-Produkten – Teil 2A. Untersuchungen zur Praxis und Empfehlungen zur Standardisierung der Sicherheitsbewertung von gentechnisch veränderten Lebensmitteln. Monographien, Bd. 164A, Umweltbundesamt Wien
- SRU (Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen) (2004): Umweltgutachten 2004. Umweltpolitische Handlungsfähigkeit sichern. Kurzfassung, Berlin; [http://www.umweltrat.de/02gutach/download02/umweltg/UG\\_2004\\_kf.pdf](http://www.umweltrat.de/02gutach/download02/umweltg/UG_2004_kf.pdf)
- Stanley, S. (2002): Oral tolerance of food. In: *Current Allergy and Asthma Reports* 2, S. 73–77
- Starling, S. (2002): Functional Foods Stand Poised For Further Growth. In: *Functional Food & Nutraceutical*; [http://www.ffnmag.com/NH/ASP/strArticleID/208/strSite/FFN\\_Site/articleDisplay.asp](http://www.ffnmag.com/NH/ASP/strArticleID/208/strSite/FFN_Site/articleDisplay.asp)
- Stegemann, S., Hartmann, S., Ruf, S., Bock, R. (2003): High-frequency gene transfer from the chloroplast genome to the nucleus. In: *PNAS* 100(15), S. 8628–8633
- Stewart Jr., C. N., Halfhill, M. D., Warwick, S.I. (2003): Transgene introgression from genetically modified crops to their wild relatives. In: *Nature Reviews/Genetics* 4, S. 806–817
- Streatfield, S. J., Howard, J. A. (2003): Plant-based vaccines. In: *International Journal for Parasitology* 33(5-6), S. 479–493
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (1996): Stand und Perspektiven der Katalysatoren- und Enzymtechnik (Autor: Sauter, A.). TAB-Arbeitsbericht Nr. 46, Bonn
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (1998): Gentechnik, Züchtung und Biodiversität (Autoren: Meyer, R., Revermann, Ch., Sauter, A.). Endbericht, TAB-Arbeitsbericht Nr. 55, Bonn
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2000a): Risikoabschätzung und Nachzulassungs-Monitoring transgener Pflanzen (Autoren: Sauter, A., Meyer, R.). Sachstandsbericht, TAB-Arbeitsbericht Nr. 68, Berlin
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2000b): Klonen von Tieren (Autoren: Revermann, Ch., Hennen, L.). Endbericht, TAB-Arbeitsbericht Nr. 65, Berlin
- Tabata, K., Abe, H., Doi, Y. (2000) Microbial degradation of poly(aspartic acid) by two isolated strains of *Pedobacter* sp. and *Shingomonas* sp. In: *Biomacromolecules* 1(2), S. 157–161
- Tacket, C. O. (2004): Plant-derived vaccines against diarrhoeal diseases. In: *Expert Opin Biol Ther* 4(5), S. 719–728
- Tacket, C. O., Mason, H. S., Losonsky, G., Clements, J. D., Levine, M. M., Arntzen, C. J. (1998): Immunogenicity in humans of a recombinant bacterial antigen delivered in a transgenic potato. In: *Nature Medicine* 4, S. 607–609
- Tacket, C. O., Mason, H. S., Losonsky, G., Estes, M. K., Levine, M. M., Arntzen, C. J. (2000): Human immune responses to a novel norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes. In: *The Journal of Infectious Diseases* 182, S. 302–305
- Tacket, C. O., Pasetti, M. F., Edelman, R., Howard, J. A., Streatfield, S. J. (2004): Immunogenicity of recombinant LT-B delivered orally to humans in transgenic corn. In: *Vaccine* 22(31-32), S. 4385–4389
- Tada, Y., Nakase, M., Adachi, T., Nakamura, R., Shimada, H., Takahashi, M., Fujimura, T., Matsuda, T. (1996): Reduction of 14-16 kDa allergenic proteins in transgenic rice plants by antisense gene. In: *FEBS Letters* 391(3), S. 341–345
- Taylor, M., Ramsay, G. (2005): Carotenoid biosynthesis in plant storage organs: recent advances and prospects for improving plant food quality. In: *Physiologia Plantarum* 124(2), S. 143–151
- Taylor, S. L. (2002): Protein allergenicity assessment of foods produced through agricultural biotechnology. In: *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Vol. 42, S. 99–112
- Teitelbaum, J. E., Walker, W. A. (2002): Nutritional impact of pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms. In: *Annual Review of Nutrition* 22, S. 107–138
- Thanavala, Y., Mahoney, M., Pal, S., Scott, A., Richter, L., Natarajan, N., Goodwin, P., Arntzen, C. J., Mason, H. S. (2005): Immunogenicity in humans of an edible vaccine for hepatitis B. In: *PNAS* 102(9), S. 3378–3382

- Tissington Tatlow, W. F. (2003): The future of drugs from plants. In: *Drug Discovery Today* 8(16), S. 735–737
- Traynor, P. L., Adair, D., Irwin, R. (2001): *A Practical Guide to Containment: Greenhouse Research with Transgenic Plants and Microbes*. Blacksburg; [http://www.isb.vt.edu/greenhouse/green\\_man.pdf](http://www.isb.vt.edu/greenhouse/green_man.pdf)
- Tsuji, H., Kimoto, M., Natori, Y. (2001): Allergens in major crops. In: *Nutrition Research* 21, S. 925–934
- Tucker, G. (2003): Nutritional enhancement of plants. In: *Current Opinion in Biotechnology* 14, S. 221–225
- Tuohy, K. M., Probert, H. M., Smejkal, C. W., Gibson, G. R. (2003): Using probiotics and prebiotics to improve gut health. In: *Drug Discovery Today* 8(15), S. 692–700
- Twyman R. M. (2004): Host plants, systems and expression strategies for molecular farming. In: *Fischer/Schillberg* 2004, S. 191–216
- UBA/IFZ (Federal Environment Agency Austria/Inter-University Research Center for Technology, Work and Culture[IFF/IFZ]) (2002): *Final Report: Collection of Information on Enzymes*. Vienna/Graz; <http://europa.eu.int/comm/environment/dansub/enzymerepcomplete.pdf>
- UCS (Union of Concerned Scientists) (2003): *Pharm and Industrial Crops. The Next Wave of Agricultural Biotechnology*. [http://www.ucsusa.org/food\\_and\\_environment/genetic\\_engineering/pharm-and-industrial-crops.html](http://www.ucsusa.org/food_and_environment/genetic_engineering/pharm-and-industrial-crops.html)
- Umeno, D., Tobias, A. V., Arnold, F. H. (2005): Diversifying Carotenoid Biosynthetic Pathways by Directed Evolution. In: *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 69(1), S. 51–78
- United Nations General Assembly (2002): *A World Fit For Children. Resolution S27-2 adopted by the General Assembly: United Nations*. [http://www.unicef.org/specialsession/docs\\_new/documents/A-RES-S27-2E.pdf](http://www.unicef.org/specialsession/docs_new/documents/A-RES-S27-2E.pdf)
- USDA (U.S. Department of Agriculture) (2003): *High-light Factsheet FR 11337*. <http://www.usda.gov/news/releases/2003/03/aphisfactsheet030603.pdf> (abgerufen am 15.12.2003)
- USDA (U.S. Department of Agriculture) (2004): *Updated guidance on bioengineered plants for producing pharmaceuticals or industrial products for applicants developing these plants for release*. <http://www.aphis.usda.gov/brs/pdf/011404.pdf>
- US-EC Task Force on Biotechnology Research (2004): *Applications of Molecular Biology for the Production of Plants for Biobased Products and Bioenergy. Proceedings of the US-EC Workshop, Albany, April 28–30*
- Vaincre la Mucoviscidose (2003): *Rapport annuel 2003*
- Valpuesta, V., Botella, M. A. (2004): Biosynthesis of L-ascorbic acid in plants: new pathways for an old antioxidant. In: *Trends in Plant Science* 9(12), S. 573–577
- Van Eenennaam, A. L., Lincoln, K., Durrett, T. P., Valentin, H. E., Shewmaker, C. K., Thorne, G. M., Jiang, J., Baszis, S. R., Levering, C. K., Aasen, E. D., Hao, M., Stein, J. C., Norris, S. R., Last, R. L. (2003): Engineering Vitamin E Content: From Arabidopsis Mutant to Soy Oil. In: *The Plant Cell* 15(12), S. 3007–3019
- Van Eenennaam, A. L., Li, G., Venkatramesh, M., Levering, C., Gong, X., Jamieson, A. C., Rebar, E. J., Shewmaker, C. K., Case, C. C. (2004): Elevation of seed [alpha]-tocopherol levels using plant-based transcription factors targeted to an endogenous locus. In: *Metabolic Engineering* 6(2), S. 101–108
- Van Ommen, B., Stierum, R. (2002): Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arena. In: *Current Opinion in Biotechnology* 13(5), S. 517–521
- Venkatramesh, M., Karunanandaa, B., Sun, B., Gunter, C., Boddupalli, S., Kishore, G. (2003): Expression of a Streptomyces 3-hydroxysteroid oxidase gene in oilseeds for converting phytosterols to phytostanols. In: *Phytochemistry* 62(1), S. 39–46
- Vermij, P. (2004): Edible vaccines not ready for main course. In: *Nature Medicine* 10(9), S. 881
- VFA (Verband Forschender Arzneimittelhersteller) (2004): *Die Arzneimittelindustrie in Deutschland. Statistics 2004*, Berlin, S. 1–63
- Viard, F., Arnaud, J.-F., Delescluse, M., Cuguen J. (2004): Tracing back seed and pollen flow within the crop – wild Beta vulgaris complex: genetic distinctiveness vs. hot spots of hybridization over a regional scale. In: *Molecular Ecology* 13(6), S. 1357–1364
- Vogel, B., Potthof, C. (2003): *Verschobene Marktreife. Materialien zur zweiten und dritten Generation transgener Pflanzen. Gen-ethisches Netzwerk*; [http://www.genethisches-netzwerk.de/gen/html/aktuell/dokus/Verschobene\\_Marktreife.pdf](http://www.genethisches-netzwerk.de/gen/html/aktuell/dokus/Verschobene_Marktreife.pdf)
- Voß, R., Hartmann, F., Große, U. (2002): *Technologie, Kommunikation und Diskurs im medialen Zeitalter. Endbericht zur Studie Technikakzeptanz und Nachfragemuster als Standortvorteil im Bereich Pflanzengentechnik, Wildau*; <http://www.innovationsanaly-sen.de/de/download/pflanzengentechnik.pdf>
- Walmsley, A. M., Arntzen, C. J. (2003): Plant cell factories and mucosal vaccines. In: *Current Opinion in Biotechnology* 14(2), S. 145–150
- Wang, T., Li, Y., Shi, Y., Reboud, X., Darmency, H., Gressel, J. (2004): Low frequency transmission of a plastid-encoded trait in *Setaria italica*. In: *TAG Theoretical and Applied Genetics* 108, S. 315–320
- Warzecha, H., Mason, H.S. (2003): Benefits and risks of antibody and vaccine production in transgenic plants. In: *Journal of Plant Physiology* 160(7), S. 755–764
- Watzl, B. (2001): Glucosinolate. In: *Ernährungs-Umschau* 48(8), S. 330–333

- Weaver, C. M., Liebman, M. (2002): Biomarkers of bone health appropriate for evaluating functional foods designed to reduce risk of osteoporosis. In: *British Journal of Nutrition*, Vol. 88, Suppl. 2, S. s225–s232
- Webster, D. E., Gahan, M. E., Strugnell, R. A., Wesselingh, S. L. (2003): Advances in oral vaccine delivery options: what is on the horizon? In: *American Journal of Drug Delivery* 1(4), S. 227–240
- Westenhoefer, J., Bellisle, F., Blundell, J. E., de Vries, J., Edwards, D., Kallus, W., Milon, H., Pannemans, D., Tuijtelars, S., Tuorila, H. (2004): PASSCLAIM – Mental state and performance. In: *European Journal of Nutrition* 43, S. ii85–ii117.
- Weststrate, J. A., van Poppel, G., Verschuren, P. M. (2002): Functional foods, trends and future. In: *British Journal of Nutrition*, Vol. 88, Suppl. 2, S. s233–s235
- White, P. J., Broadley, M. R. (2005): Biofortifying crops with essential mineral elements. In: *Trends in Plant Science* 10(12), S. 586–593
- WHO (World Health Organisation) (2003): State of the World's Vaccines and Immunization. – Revised edition. Genf; [http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF04/wwwSOWV\\_E.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF04/wwwSOWV_E.pdf)
- Wilke, D., Katzek, J. A. (2003): Primary Production of Biopharmaceuticals in Plants – An Economically Attractive Choice? In: *European BioPharmaceutical Review*, S. 114–119
- Williams, D. J. (2003): Aventis – A world leader in human vaccines. Presentation at the Aventis Meeting „Future Directions in Vaccines“, September 26
- Winter, J. (2004): Functional foods ‚mainstream‘ in Japan. In: *Functional Foods & Nutraceuticals* 10, S. 7
- Wittstock, U., Halkier, B. A. (2002): Glucosinolate research in the Arabidopsis era. In: *Trends in Plant Science* 78(6), S. 263–270
- Wolfram, G. (2000): Krankheitsprophylaxe mit vollwertiger Ernährung. In: *Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Hg.): Ernährungsbericht 2000*. Frankfurt a. M., S. 287–352
- Wong, J. C., Lambert, R. J., Wurtzel, E. T., Rocheford, T. R. (2004): QTL and candidate genes phytoene synthase and  $\beta$ -carotene desaturase associated with the accumulation of carotenoids in maize. In: *TAG Theoretical and Applied Genetics* 108, S. 349–359
- Woodson, R. (2002): Report of the Altered Ripening Working Group. In: Wolfenbarger, L. L. (Hg.): *Proceedings of a Workshop on: Criteria for Field Testing of Plants with Engineered Regulatory, Metabolic and Signaling Pathways*. Washington, S. 27–29
- Wu, G., Truksa, M., Datla, N., Vrinten, P., Qiu, X., Bauer, J., Cirpus, P., Zank, T., Heinz, E. (2005): Stepwise engineering to produce high yields of very long-chain polyunsaturated fatty acids in plants. In: *Nature Biotechnology* 23(8), S. 1013–1017
- Yan, L., Kerr, P. S. (2002): Genetically engineered crops: their potential use for improvement of human nutrition. In: *Nutrition Reviews* 60(5 Pt 1), S. 135–141
- Ye, X., Al-Babili, S., Klöti, A., Zhang, J., Lucca, P., Beyer, P., Potrykus, I. (2000): Engineering the provitamin A (beta-carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. In: *Science* 287(5451), S. 303–305
- Yoshioka, H., Ohmoto, T., Urisu, A., Mine, Y., Adachi, T. (2004): Expression and epitope analysis of the major allergenic protein Fag e 1 from buckwheat. In: *Journal of Plant Physiology* 161(7), S. 761–767
- Yu, O., Shi, J., Hession, A. O., Maxwell, C. A., McGonigle, B., Odell, J. T. (2003): Metabolic engineering to increase isoflavone biosynthesis in soybean seed. In: *Phytochemistry* 63(7), S. 753–763
- Yusibov, V., Hooper, D. C., Spitsin, S. V., Fleish, N., Kean, R. B., Mikheeva, T., Deka, D., Karasev, A., Cox, S., Randall, J., Koprowski, H. (2002): Expression in plants and immunogenicity of plant virus-based experimental rabies vaccine. In: *Vaccine* 20(25-26), S. 3155–3164
- Zhang, Z., Gildersleeve, J., Yang, Y.-Y., Xu, R., Loo, J. A., Uryu, S., Wong, C.-H., Schultz, P.G. (2004): A new strategy for the synthesis of glycoproteins. *Science* 303(5656), S. 371–373
- Zimmermann, R., Qaim, M. (2004): Potential health benefits of Golden Rice: a Philippine case study. In: *Food Policy* 29(29), S. 147–168
- Zubillaga, M., Eng, R.W., Postaire, E., Goldman, C., Caro, R., Boccio, J. (2001): Effect of probiotics and functional foods and their use in different diseases. In: *Nutrition Research* 21, S. 569–579

**Anhang****1. Tabellenverzeichnis**

	Seite
Tabelle 1	In verschiedenen Ländern für Anbau/Inverkehrbringung zugelassene GVP mit Eigenschaften aus der Kategorie Output-Traits ..... 14
Tabelle 2	US-Freisetzung – Anwendungsgruppe Nutzung als Rohstoff: aktive Firmen, Flächen und Kulturarten von 2000 bis 2003 ..... 19
Tabelle 3	Freisetzung europäischer Firmen in USA seit 2000 .... 23
Tabelle 4	Mögliche gesundheitliche Wirkungen ausgewählter funktioneller Inhaltsstoffe ..... 27
Tabelle 5	Konzeptionelle Ansätze und Technologieoptionen zur Entwicklung und Herstellung funktioneller Lebensmittel . . 28
Tabelle 6	Anträge auf Freisetzung von GVP zur Herstellung funktioneller Lebensmittel (FF-GVP) ..... 30
Tabelle 7	Regionale Verteilung der Antragsteller für die Freisetzung von FF-GVP ..... 31
Tabelle 8	Führende Einrichtungen bei der Antragstellung auf Freisetzung von FF-GVP (mind. zehn Anträge) ..... 32
Tabelle 9	Als FF-GVP verwendete Pflanzenarten in Freisetzungsanträgen ..... 33
Tabelle 10	In GVP gentechnisch veränderte Eigenschaften bzw. Inhaltsstoffe mit Relevanz für funktionelle Lebensmittel, für die ein Freisetzungsantrag gestellt wurde ..... 34
Tabelle 11	Zugelassene GVP mit Relevanz für funktionelle Lebens- mittel ..... 36
Tabelle 12	Geförderte Projekte im 6. Rahmenprogramm in der Thematischen Priorität 1.1.5 „Lebensmittelqualität und -sicherheit“ ..... 38
Tabelle 13	EU-Forschungsprojekte zu funktionellen Lebensmitteln im 3.–5. Rahmenprogramm mit GVP-Ansätzen ..... 38
Tabelle 14	EU-Forschungsprojekte zu funktionellen Lebensmitteln im 6. Rahmenprogramm mit GVP-Ansätzen ..... 39
Tabelle 15	Zielfunktionen verschiedener Kohlenhydratbestandteile von funktionellen Lebensmitteln ..... 40
Tabelle 16	Übersicht über verschiedene pflanzliche Fructantypen und die an ihrer Biosynthese beteiligten Enzyme ..... 41
Tabelle 17	Ansätze und Ergebnisse von Experimenten zur hetero- logen Expression pflanzlicher Fructanbiosynthesegene in heterologen Wirtspflanzen ..... 42
Tabelle 18	Zielsetzungen für gentechnisch veränderte ölliefernde Pflanzen für funktionelle Lebensmittel ..... 44
Tabelle 19	Übersicht über Metabolic Engineering-Ansätze zur Steigerung des Vitamin-E-Gehalts in GVP ..... 50
Tabelle 20	Übersicht über Mineralstoffe, die als Bestandteile von Functional Food in Betracht kommen ..... 51
Tabelle 21	Strategien, um die Mineralstoffaufnahme des Menschen aus GVP günstig zu beeinflussen ..... 51
Tabelle 22	Strategien zur Behebung und Prävention von Eisenmangel ..... 55
Tabelle 23	Marktvolumina in Europa für funktionelle Inhaltsstoffe . . . 59

	Seite
Tabelle 24	Anträge auf Freisetzungen von PMP-GVP ..... 62
Tabelle 25	Antragsteller für die Freisetzung von PMP-GVP ..... 64
Tabelle 26	Als PMP-GVP verwendete Pflanzenarten in Freisetzungsanträgen ..... 65
Tabelle 27	In GVP produzierte pharmazeutische Wirkstoffe, für die ein Freisetzungsantrag in den USA oder der EU gestellt wurde ..... 66
Tabelle 28	Kommerziell erhältliche PMP als Reagenzien für Forschung und Diagnostik ..... 68
Tabelle 29	Förderung von FuE-Projekten zu PMP-GVP durch die EU ..... 69
Tabelle 30	Vor- und Nachteile transgener Expressionssysteme in Pflanzen ..... 75
Tabelle 31	Mögliche Kontaminationen mit humanpathogenen Agenzien in Abhängigkeit vom Produktionssystem für Biopharmazeutika ..... 76
Tabelle 32	Umsatzstärkste Biopharmazeutika 2003 (weltweiter Umsatz) ..... 84
Tabelle 33	Weltmarkt für therapeutische Antikörper ..... 85
Tabelle 34	Resümierende Kommentierung postulierter Vorteile von PMP ..... 86
Tabelle 35	EU-Freisetzungen von PMI-GVP ..... 87
Tabelle 36	Förderung von FuE-Projekten zu PMI-GVP durch die EU ..... 88
Tabelle 37	Stärkepflanzen ..... 91
Tabelle 38	Ansätze gentechnischer Veränderung bei Obst- und Forstbäumen ..... 95
Tabelle 39	Freisetzung transgener Bäume in der EU und den USA (1989 bis 2005) ..... 95
Tabelle 40	EU-Projekte zur industriellen Optimierung von Gehölzen ..... 96
Tabelle 41	Methoden zur Ausbreitungsbegrenzung bei gentechnisch veränderten Pflanzen ..... 109
Tabelle 42	Chloroplastenvererbungsmodus bei Pflanzespezies ..... 111
Tabelle 43	Funktionsprinzip verschiedener Samensterilitätssysteme .. 113
Tabelle 44	Vergleich von Richtwerten aus der Saatguterzeugung mit Isolationsabständen und Mantelsaaten bei Freisetzung- versuchen mit GVP ..... 116
Tabelle 45	Sicherheitsmaßnahmen bei Freisetzungsversuchen mit GVO in Deutschland ..... 116
Tabelle 46	Wahrscheinlichkeit einer Auskreuzung durch Pollenflug in Mitteleuropa ..... 117
Tabelle 47	Geschätzte FlächenErträge für PMP im Vergleich ..... 127
Tabelle 48	Isolierabstände für Molecular Farming (grauschattiert) und für sonstigen GVP-Anbau ..... 128
Tabelle 49	Regelungsszenarien für den Import von nicht zugelassenen PMP-GVP in die EU ..... 129
Tabelle 50	Klinische Prüfungen von pharmazeutischen Produkten aus GVP ..... 163
Tabelle 51	Klinische Prüfungen von veterinärpharmazeutischen Produkten aus GVP ..... 167
Tabelle 52	In GVP hergestellte Antikörper für medizinische Anwendungen ..... 168
Tabelle 53	Charakteristika pflanzlicher Wirte ..... 169



**2. Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1 US-Freisetzungen – Anzahl Permits und Anbauflächen in der Kategorie Output-Traits (1988 bis 2003) . . . . .	16
Abbildung 2 US-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf in der Kategorie Output-Traits (Anzahl Permits und Versuchsflächen pro Jahr) seit 1994 . . . . .	17
Abbildung 3 US-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf in der Anwendungsgruppe Nahrungsmittelqualität . . . . .	18
Abbildung 4 US-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf in der Anwendungsgruppe Futtermittelqualität . . . . .	19
Abbildung 5 US-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf in der Anwendungsgruppe Pharming . . . . .	20
Abbildung 6 EU-Freisetzungen – Kategorie Output-Traits, Anzahl und Verteilung auf Anwendungsgruppen (1991 bis 2003) . . . . .	21
Abbildung 7 EU-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf in der Kategorie Output-Traits . . . . .	21
Abbildung 8 EU-Freisetzungen – zeitlicher Verlauf nach Anwendungsgruppen . . . . .	22
Abbildung 9 EU-Projekte zur Entwicklung von Output-Traits (Rahmenprogramme 3 bis 5, Antragsphasen 1990 bis 2002) . . . . .	24
Abbildung 10 Zeitlicher Verlauf der Antragstellung auf Freisetzung von FF-GVP . . . . .	31
Abbildung 11 Fördersummen und Anzahl der Projekte zu funktionellen Lebensmitteln im 2. bis 6. Rahmenprogramm der EU (1989 bis 2006) . . . . .	37
Abbildung 12 Zeitlicher Verlauf der Antragstellung auf Freisetzung von PMP-GVP . . . . .	63

### 3. Abkürzungen

AA	Arachidonsäure
ALA	$\alpha$ -Linolensäure
APHIS	Animal and Plant Health Inspection Service
Bt-	Bt-Mais u. ä.: Durch die gentechnische Übertragung eines <i>Bacillus-thuringiensis</i> -Toxins insektenresistent gezüchtete Pflanzensorten
CFIA	Canadian Food Inspection Agency
DHA	Docosahexaensäure
EMA	European Medicine Evaluation Agency (EU-Arzneimittelzulassungsbehörde)
EPA	Eicosapentaensäure
FDA	U. S. Food and Drug Administration (Zulassungsbehörde der USA)
FF	Functional Food bzw. funktionelle Lebensmittel
FF-GVP	gentechnisch veränderte Pflanzen für die Produktion funktioneller, d. h. gesundheitsfördernder Inhaltsstoffe
GD	Generaldirektion der EU-Kommission
GLA	$\gamma$ -Linolensäure
GMP	good manufacturing practice, die „gute Herstellungspraxis“; Regeln, die eine gleich bleibende, prüfbare und hohe Qualität und damit ein sicheres Produkt gewährleisten
GRAS	(Organismus) generally regarded/recognized as safe, d. h. lebensmittelsicher
GVO	gentechnisch veränderter Organismus
GVP	gentechnisch veränderte Pflanzen
HBsAg	Impfstoff(kürzel) gegen Hepatitis B
LA	Linolensäure
LT-B	Impfstoff(kürzel) gegen <i>E. coli</i> -Bakterien
PMI-GVP	gentechnisch veränderte Pflanzen zur Produktion von PMI
PMI	Plant Made Industrials: aus bzw. mit GVP gewonnene industriell nutzbare Substanzen, ohne pharmazeutische Produkte (vgl. PMP) und nicht für Futter- oder Lebensmittelzwecke (vgl. FF)
PMP-GVP	gentechnisch veränderte Pflanzen zur Produktion von PMP
PMP	Plant Made Pharmaceuticals: aus bzw. mit GVP gewonnene pharmazeutischer Substanzen für die Human- und Tiermedizin
PUFA	mehrfach ungesättigte Fettsäuren (engl. <i>polyunsaturated fatty acids</i> )
RP	Forschungsrahmenprogramm der EU
USDA	U.S. Department of Agriculture (Landwirtschaftsministerium)

## 4. Tabellen

Tabelle 50

## Klinische Prüfungen von pharmazeutischen Produkten aus GVP

Produkt, Wirkstoff, GVP	Verwendung	Entwicklungsstadium	Bemerkungen	Quelle <sup>1</sup>
CaroRx™ monoklonaler Antikörper, der spezifisch an Streptococcus mutans bindet <i>Tabak</i>	Kariesprophylaxe, äußerliche, topische Anwendung des Antikörpers durch den Zahnarzt; wegen der Spezifität des Antikörpers für den Karieserreger <i>Streptococcus mutans</i> wird die Wiederbesiedlung der Zähne mit <i>S. mutans</i> verlangsamt.	Phase II (laufend, USA) Phase I (abgeschlossen 1998, UK)	Entwicklung durch die Firma Planet Biotechnology Inc. Seit 2004 Kooperation mit dem Unternehmen Large Scale Biology Inc. zur Herstellung von Testchargen für klinische Prüfungen. Planet Biotechnology Inc. hat zudem einen europäischen Partner für die Weiterentwicklung und Vermarktung gewonnen. Die klinischen Studien erfolgen in Kooperation mit dem Guy's Hospital London (UK) und mit University of San Francisco, School of Dentistry (USA). Erlangung der Marktzulassung und erste Umsätze im Zeitraum bis 2008 geplant	Ma et al. 1998 <a href="http://www.planetbiotechnology.com">http://www.planetbiotechnology.com</a> <a href="http://www.bio.org/health-care/pmp/factsheet2.asp">http://www.bio.org/health-care/pmp/factsheet2.asp</a>
Hepatitis-B-Oberflächenantigen <i>Salat</i>	oraler Impfstoff gegen Hepatitis B	Phase I (abgeschlossen)	Entwicklung durch das Institut für bioorganische Chemie der Polnischen Akademie der Wissenschaften	Kapusta et al. 1999; Kapusta et al. 2001
Kapsidprotein des Norwalkvirus <i>Kartoffel</i>	oraler Impfstoff gegen Norwalkvirus	Phase I (abgeschlossen 2000)	Entwicklung durch die Arizona State University (Gruppe um C. Arntzen)	Tacket et al. 2000
gastrische Lipase, Merispase® <i>Mais</i>	Verbesserung der gestörten Fettverdauung bei Patienten, die an Cystischer Fibrose und Pankreatitis erkrankt sind Substitution des zurzeit verwendeten Extrakts aus Schweinepankreas orale Gabe	Phase II mit reformuliertem Enzym geplant für Ende 2005 Phase IIa (abgeschlossen Juli 2004, Frankreich, Deutschland) Phase I (abgeschlossen 2000, UK, 8 Probanden)	Entwicklung durch die Firma Meristem Therapeutics Anerkennung des „Orphan Drug Status“ durch EMEA im Juli 2003 2004–2005 Optimierung der Formulierung des Enzyms in Kooperation mit Skye Pharma plc (UK) und Archimedes Pharma Ltd (UK) [...]	<a href="http://www.meristem-therapeutics.com/GB/stade1.htm">http://www.meristem-therapeutics.com/GB/stade1.htm</a> [...]/19–09.htm Tissington Tatlow 2003 BioCentury, 9.5.2005

noch Tabelle 50

Produkt, Wirkstoff, GVP	Verwendung	Entwicklungs- stadium	Bemerkungen	Quelle <sup>1</sup>
patientenspezifische sc Antikörper <i>Tabak</i>	patientenspezifische Krebsimpfstoffe zur Behandlung von Non- Hodgkin-Lymphomen	Phase II laufend  Phase I (abgeschlossen, 16 Impf- stoffe)	Entwicklung durch die Firma Large Scale Biology  Kooperationspartner für die weitere kli- nische Entwicklung und Vermarktung wird gesucht.	<a href="http://www.lsbc.com">http://www. lsbc.com</a>  Wilke/Katzek 2003  <a href="http://www.bio.org/health-care/pmp/factsheet2.asp">http://www. bio.org/health- care/pmp/ factsheet2. asp</a>
Fusionspro- tein aus Hüll- protein des Alfalfa- Mosaikvirus mit Epitopen der G- und N-Proteine des Tollwut- virus <i>Spinat</i>	oraler Impfstoff gegen Tollwut	Phase I (abgeschlos- sen, 14 Pro- banden)	Entwicklung durch die Biotechnology Foundation Laboratories at Thomas Jefferson University, Philadelphia  Impfstoff wurde als Booster für eine nachfolgende konventionelle Tollwu- timpfung eingesetzt.	Yusibov et al. 2002
menschlicher intrinsischer Faktor (rhIF) <i>Arabidopsis</i> .	diagnostischer Test zur Bestimmung der Ab- sorption von Vitamin B12 in vivo im Patienten (Schillingtest)  orale Gabe von B12-ge- sättigtem rhIF zur Thera- pie von Vitamin-B12- Mangel	Phase I (37 Patienten)	Entwicklung durch Cobento Biotech A/S (Dänemark)  rhIF wird unter cGMP-Bedingungen produziert; als medizinische Anwen- dung wird zunächst die Substitution eines etablierten Diagnostiktests ange- strebt, der ohne radioaktive Substan- zen auskommt; zudem ist geplant, rhIF auch zur Therapie von Vitamin-B12- Mangel weiterzuentwickeln  Eine klinische Studie für beide geplan- ten Anwendungen von rhIF wurde mit 37 Probanden 2005 durchgeführt.	<a href="http://www.cobento.dk/">http://www. cobento.dk/</a>
Hepatitis-B- Oberflächen- antigen <i>Kartoffel</i>	oraler Impfstoff gegen Hepatitis B	Phase I-II (abgeschlos- sen)	Entwicklung durch die Arizona State University (Gruppe um C. Arntzen)  placebokontrollierte Doppelblind- studie mit insgesamt 42 Testpersonen (davon 9 Kontrollen) zur Erprobung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Auffrischungsimpfung; Gabe des Impf- stoffes durch Verzehr unprozessierter, roher Kartoffeln  keine Fortsetzung angestrebt, da zur Er- füllung regulatorischer Anforderungen Prozessierung der GVP erforderlich	Thanavala et al. 2005  <a href="http://www.lsbc.com">http://www. lsbc.com</a>

noch Tabelle 50

Produkt, Wirkstoff, GVP	Verwendung	Entwicklungs- stadium	Bemerkungen	Quelle <sup>1</sup>
			Das Unternehmen Large Scale Biology Corporation bietet explizit einen in Pflanzen produzierten Impfstoff auf der Basis des Hepatitis-B-Core-Antigens zur Weiterentwicklung durch Generikahersteller an, um auf diese Weise Produktionsprozesspatente zu umgehen.	
humanes Lactoferrin <i>Mais</i>	Trockenes-Auge-Syndrom	Phase I	Entwicklung durch Meristem Therapeutics in Kooperation mit Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Lille  später Ausweitung auf die Indikation Magen-Darm-Infektionen geplant	<a href="http://www.meristem-therapeutics.com/GB/stade3.htm">http://www.meristem-therapeutics.com/GB/stade3.htm</a> und [...]/domaine.htm
B-Untereinheit des hitzestabilen <i>E. coli</i> -Toxins LT-B <i>Kartoffel</i>	oraler Impfstoff gegen Reisedurchfall	Phase I (abgeschlossen 1998)	Entwicklung durch die Arizona State University (Gruppe um C. Arntzen)	Tacket et al. 1998
B-Untereinheit des hitzestabilen <i>E. coli</i> -Toxins LT-B <i>Mais</i>	oraler Impfstoff gegen Reisedurchfall	Phase I (abgeschlossen)	Entwicklung durch die Arizona State University (Gruppe um C. Arntzen)	Tacket et al. 2004
B-Untereinheit des hitzestabilen <i>E. coli</i> -Toxins LT-B <i>Mais</i>	oraler Impfstoff gegen Reisedurchfall	Phase I (abgeschlossen 2002)	Entwicklung durch ProdiGene k. A. über den aktuellen Stand	<a href="http://www.prodigene.com/0302.htm">http://www.prodigene.com/0302.htm</a>  <a href="http://www.bio.org/health-care/pmp/factsheet2.asp">http://www.bio.org/health-care/pmp/factsheet2.asp</a>
$\alpha$ -Interferon (BLX-883) <i>Lemna (Wasserlinse)</i>	z. B. Behandlung von Hepatitis B und C, Behandlung bestimmter Krebsarten	Phase I (für 2005 geplant)	Entwicklung durch Biolex  klinischer Versuch beantragt im Dezember 2004, Durchführung geplant für das 1. Quartal 2005, Ergebnisse Ende 2005 erwartet  Partner für Weiterentwicklung und Vermarktung wird gesucht	<a href="http://www.biolex.com/alfa.html">http://www.biolex.com/alfa.html</a>

noch Tabelle 50

Produkt, Wirkstoff, GVP	Verwendung	Entwicklungs- stadium	Bemerkungen	Quelle <sup>1</sup>
DoxoRx™ monoklonaler Antikörper, der spezifisch das Chemo- therapeuti- kum Doxorubi- cin neutralisiert  <i>k. A.</i>	Abschwächung von Nebenwirkungen des Krebs-Chemotherapeuti- kums Doxorubicin durch topische oder orale An- wendung  a) chemotherapieindu- ziertem Haarausfall bei topischer Gabe  b) chemotherapieindu- zierten Entzündun- gen in Mund, Hals und Darm sowie Durchfall bei oraler Gabe	Phase I (abgeschlos- sen)	Entwicklung durch die Firma Planet Biotechnology Inc.  Bislang wurde offenbar nur die topi- sche Gabe zur Prävention von chemo- therapieinduziertem Haarausfall im kli- nischen Versuch geprüft; k.A. zu aktuellem Stand; zumindest 2004/05 keine Freilandproduktion von DoxoRx in den USA beantragt.	<a href="http://www.planetbiotechnology.com">http://www.planetbiotechnology.com</a>  <a href="http://www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html">http://www.aphis.usda.gov/brs/ph_permits.html</a>
RhinoRx™ Fusionspro- tein aus dem Rezeptor für Rhinoviren ICAM-1 und sekretori- schem Anti- körperderivat  <i>Tabak</i>	Vermeidung von Erkäl- tungen, die durch Rhino- viren verursacht wer- den, indem das Anheften der Rhinoviren an die Nasenschleimhaut ver- hindert wird	Phase I/II für 2005 geplant	Entwicklung durch die Firma Planet Biotechnology Inc.  Im 1. Quartal 2005 soll eine klinische Studie Phase I/II beantragt werden, die an der University of Virginia durchge- führt werden soll in Kooperation mit Fred Hayden, einem Experten für neue Behandlungsformen von Erkältungen und Grippe.	<a href="http://www.planetbiotechnology.com">http://www.planetbiotechnology.com</a>  <a href="http://www.bio.org/health-care/pmp/factsheet2.asp">http://www.bio.org/health-care/pmp/factsheet2.asp</a>
Locteron™ ( $\alpha$ -Interferon (BLX-883) mit spezieller Drug-Deli- very-Form (PolyAc- tive™)  <i>Lemna (Wasserlinse)</i>	Hepatitis C	Phase I (für 2005 geplant)	Kooperation zwischen Biolex und Octopus (Niederlande) zur klinischen Entwicklung eines in Lemna produzier- ten $\alpha$ -Interferons in spezieller „Drug- delivery“-Form	Biolex/Octo- plus-Presse-mit- teilung vom 16.02.2005

<sup>1</sup> letzter Aufruf der angegebenen Internetseiten am 8. Juni 2005  
Quelle: Hüsing 2005b

Tabelle 51

**Klinische Prüfungen von veterinärpharmazeutischen Produkten aus GVP**

<b>Produkt, Wirkstoff, GVP</b>	<b>Verwendung</b>	<b>Entwicklungs- stadium</b>	<b>Bemerkungen</b>	<b>Quelle</b>
Unterein- heitenimpf- stoff gegen das feline Parvovirus (FPV) <i>Tabak</i>	Vermeidung von FPV- Infektionen bei Jung- tieren	„Phase II“, laufend	Entwicklung durch die Firma Large Scale Biology Corporation in Koopera- tion mit Schering Plough Animal Health	<a href="http://www.lsbc.com">http:// www.lsbc.com</a>
Impfstoffe gegen Papil- lomviren <i>Tabak</i>	therapeutischer und/oder präventiver Einsatz prin- zipiell sowohl bei Mensch oder Tieren möglich, noch offen	„Phase I“	Entwicklung durch die Firma Large Scale Biology in Kooperation mit der University of Louisville, James G. Brown Cancer Center  Erste Tierversuche zur Wirksamkeit wurden durchgeführt.  Mischung verschiedener Antigene aus verschiedenen Virustypen wird ange- strebt.	<a href="http://www.lsbc.com">http:// www.lsbc.com</a>
Impfstoff gegen TGEV (transmis- sibles Gastro- enteritisvirus) <i>Mais</i>	Veterinärimpfstoff ge- gen Durchfall und Erbre- chen bei Schweinen, ausgelöst durch das Coronavirus TGEV	„Phase I“	Entwicklung durch ProdiGene, Gabe des oralen Impfstoffes aus transgenem Mais als zusätzlicher Booster nach Injektion des konventionellen Impfstoffes	Lamphear et al. 2004
humanes Lactoferrin <i>Reis</i>	Schutz vor Infektionen, Antibiotikaersatz	„Phase I–II“	Entwicklung durch Ventria Bioscience  Neben Veterinär- und Futtermittel- anwendungen werden auch Human- anwendungen (Lebensmittel, Pharma) angestrebt.	Humphrey et al. 2002
Lysozym <i>Reis</i>	Schutz vor Infektionen, Antibiotikaersatz	„Phase I–II“	Entwicklung durch Ventria Bioscience	Humphrey et al. 2002

Quelle: Hüsing 2005b

Tabelle 52

## In GVP hergestellte Antikörper für medizinische Anwendungen

Art des Antikörpers	Antigen	Produktionssystem	Zellokalisation	max. Produktkonzentration*
dAb	Substanz P (Neuropeptid)	Tabak	Apoplast	Blätter: 1 % TSP
IgG1, Fab	humane Kreatinkinase	Tabak, Arabidopsis	Apoplast	0,044 % TSP (Blätter) 1,3 % TSP (Blätter)
scFv	humane Kreatinkinase	Tabak	Zytosol, Apoplast	0,01 % TSP (Blätter)
SIgA	Streptococcus mutans-Adhesin	Tabak		500 µg/g FW (Blätter)
scFv-Bryodin-1-Immuntoxin	CD-40	Tabak	Apoplast	k.A. Zellkultur
IgG1	Herpes simplex Virus 2	Soja	Apoplast	k.A.
IgG	Dickdarmkrebsantigen	Tabak	endoplasmatisches Reticulum (ER)	k.A.
IgG1	menschliche IgG	Luzerne	Apoplast	1 % TSP
scFv, IgG1	karzinoembryonisches Antigen	Tabak	Apoplast und ER	5 µg scFv/g Blätter, transient 1 µg IgG/g Blätter
scFv	Mäuse-B-Zell-lymphomkultur (38C13)	Reis	Apoplast und ER	3,8 µg/g Kallus, 29 µg/g Blätter, 132 µg/g Samen
		Weizen	Apoplast und ER	900 ng/g Blätter, 1,5 µg/g Samen
		Erbse	ER	9 µg/g Erbsen
		Tabak	Apoplast	30,2 µg/g Blätter
IgG1	Streptococcusantigen I/II	Tabak	Plasmamembran	1,1 % TSP Blätter
Light Single-Chain (LSC)	Glykoprotein D des Herpes simplex Virus	<i>Chlamydomonas reinhardtii</i> (Grünalge)	Chloroplasten	k.A.
humanisierter AK ABC-48	P-Selektin auf menschlichen Zellen	<i>Physcomitrella patens</i> (Moos)		k.A.

\* TSP: Anteil am Gehalt des gesamten löslichen Proteins; FW: Frischgewicht des Pflanzenmaterials; k. A.: keine Angabe  
Quelle: Hüsing 2004, S. 65 f., nach Daniell et al. (2001b), Ma et al. (2003), Schillberg et al. (2003b)



Tabelle 53

## Charakteristika pflanzlicher Wirte

Wirtsorganismus	Vorteile	Nachteile	Anwendungen
<b>Grünpflanzen</b>			
Tabak <i>Nicotian tabacum</i>	etabliertes, einfaches Transformationssystem; hohe Biomasseproduktion (100 t/ha/a); etablierte Suspensionskulturen; verschiedene Expressionssysteme (Plastom-, Kerntransformation und systemische Viren); kein Nahrungs- oder Futtermittel	Nikotin- und Alkaloidgehalt; heterogene Glykosylierung; geringe Stabilität heterologer Proteine nach der Ernte	erster rekombinanter Antikörper; erster Impfstoffkandidat; erstes Biopolymer
Tabak <i>N.benthamiana</i>	s. o.; Wirt für eine Vielzahl systemischer Viren	s. o.	Antikörper gegen phytopathogene Viren; Antikörperfragmente
Lucerne <i>Medicago sativa</i>	gutes vegetatives Wachstum (mehrjährig) daher mehrfache Ernten pro Jahr; Stickstofffixierer; Glykoproteine mit homogenem Muster; keine toxischen Alkaloide; „essbare“ Impfstoffe (Futterpflanze)	gering Biomasseproduktion (12 t/ha/a); schwieriges Transformationssystem; Oxalsäure; Futterpflanze	FMDV-Impfstoff; industrielle Enzyme; Plattform von Medicago
Weißklee <i>Trifolium repens</i>	vegetatives Wachstum (eingeschränkt mehrjährig); Stickstofffixierer; „essbare“ Impfstoffe (Futterpflanze)	geringer Proteingehalt; Tannine; schwieriges Transformationssystem; Futterpflanze	vet. Impfstofffusionsprotein gegen Lungenpasteurilliose
Salat <i>Lactuca sativa</i>	hohe Biomasseproduktion (30 t/ha/a); essbare Impfstoffe	hohe Produktionskosten; hoher Wassergehalt; geringer Proteinertrag; Nahrungspflanze	Oralvakzin gegen Hepatitis B; Impfstoffe gegen Anthrax, SARS; Antikörper gegen Tollwut, Krebs
Spinat <i>Spinacia oleracea</i>	essbare Impfstoffe	geringer Proteinertrag/-stabilität; Nahrungspflanze	Antikörper gegen Tollwut; Impfstoffe gegen HIVgp120
Lupine <i>Lupinus luteus</i> <i>L. angustifolia</i>	essbare Impfstoffe	Futterpflanze	Produktion heterologer Pflanzenallergene; Hepatitis-B-Impfstoff
<b>Samenpflanzen (Getreide, Körnerleguminosen)</b>			
Mais <i>Zea mays</i>	hoher Flächenertrag (bis 10 t/ha/a); etablierte Transformationstechnik; hohe Proteinstabilität in Samen; hohes Ertragspotenzial/Fläche; umfangreiche Genetik	Futter-/Nahrungspflanze; Proteingehalt in Samen nur etwa 10 %	Antikörper, Impfstoffe, medizinische und industrielle Enzyme; ca. 1 % TLP; Plattform von ProdiGene u. a.
Gerste <i>Hordeum vulgare</i>	hoher Proteingehalt (13 %); geringer Erzeugerpreis; starke induzierbare Promotoren, hohe Expressionsraten (1,5 % vom Samenprotein)	Nahrungspflanze; Transformationssystem suboptimal	diagnostische Antikörper gegen HIV; Plattform von Maltagen

noch Tabelle 53

Wirts- organismus	Vorteile	Nachteile	Anwendungen
noch Samenpflanzen (Getreide, Körnerleguminosen)			
Reis <i>Oryza sativa</i>	hoher Flächenertrag (bis 10 t/ha/ a); etablierte Transformationstechnik; hohe Proteinstabilität in Samen; umfangreiche Genetik	Nahrungspflanze; Proteingehalt in Samen nur etwa 8 %; im Vergleich zu Mais hoher Saatgutpreis	Antikörper, Allergene, Zytokine; Plattform von Ventria
Weizen <i>Triticum aestivum</i>	hoher Proteingehalt (13 %); geringer Erzeugerpreis	Nahrungspflanze; Transformationssystem suboptimal; geringer Flächenertrag; geringe Expressionsraten	Antikörper
Sojabohne <i>Glycine max</i>	Flächenertrag > 2,5 t/ha; hoher Proteingehalt (> 40 %); etabliertes Transformationssystem; N-Fixierer; geringe Saatgutkosten	Futter-/Nahrungspflanze	Herpes simplex Antikörper in klinischem Test
Erbse <i>Pisum sativum</i>	Flächenertrag bis ca. 4 t/ha) aber geringer Proteingehalt (20–25 %; etablierte Transformation; N-Fixierer; gut bekannte Genetik	hohe Saatgutkosten; bisher geringe Ausbeuten (< 10 g/kg Samen); Futter-/Nahrungspflanze	ScFv-Anti-Krebs- Antikörper
Straucherbse <i>Cajanus cajan</i>	geringe Flächenerträge; vergleichs- weise geringer Entwicklungsstand (Genetik, Transformation etc.)	Futterpflanze	Rinderpestvirus Hämagglutinin
<b>Kartoffeln, Früchte und Gemüse</b>			
Kartoffel <i>Solanum tuberosum</i>	hohe Fruchtbiomasse (125 t/ha); etablierte Gewächshauskultur; etablierte, auch plastidäre Transformation	hoher Stärkeanteil; Futter-/Nahrungspflanze	HSV; Zytokine; > zehn verschiedene Impfstoff- kandidaten, drei davon in vorgeschnittenen klinischen Phasen
Tomate <i>Lycopersicon esculentum</i>	hohe Fruchtbiomasse (60 t/ha); etablierte Gewächshauskultur; etablierte, auch plastidäre, Transformation; essbar ohne Prozessierung	Nahrungspflanze; Erntegut muss gekühlt werden; geringer Proteintrag	Impfstoffkandidaten (Cholera Toxin B, RSV, HepE, ETEC); scFv- Antikörperfragmente
Karotte <i>Daucus carota</i>	essbar ohne Prozessierung	Futter-/Nahrungspflanze	Masernhämagglutinin; Tuberkuloseantigen; Diabetes assoziiertes Autoantigen
Banane <i>Musa ssp.</i>	essbar ohne Prozessierung	Transformation nicht trivial; lange Entwick- lungszeit bis zur transgenen Pflanze	Hepatitis B

noch Tabelle 53

Wirts- organismus	Vorteile	Nachteile	Anwendungen
<b>Ölpflanzen</b>			
Raps <i>Brassica napus</i>	hoher Proteingehalt; Oleosinplattform; umfangreiche Erfahrungen im Freilandanbau; etablierte Transformation	Oleosinfusionsproteine nicht glykosyliert; Futter-/Nahrungspflanze; hohes Auskreuzungspotenzial	Hirudin
Färberdistel <i>Carthamus tinctorius</i>	Oleosinplattform; geringes Auskreuzungspotenzial	Nahrungspflanze; Oleosinfusionsproteine nicht glykosyliert	Enzyme, Peptidhormone, Antikörper; SemBioSysplattform
<b>Wasserpflanzen (Algen, Moose, Wasserlinse)</b>			
Grünalge <i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	einfache Medien; in Bioreaktor einfach skalierbar; plastidäre und nukleäre Transformation	Aquakultur im Bioreaktor unter definierten Bedingungen	rekombinante monoklonale Antikörper
Moos <i>Physcomitrella patens</i>	haploid; sekretiert; homologe Rekombination, daher gezielte „Knock-outs“ (Glykosylierung!); stabile und transiente Systeme; in Bioreaktor einfach skalierbar	Aquakultur im Bioreaktor unter definierten Bedingungen	Plattform von Greenovations; Blutproteine, Antikörper
Wasserlinse/ Entengrütze <i>Lemna minor</i>	hoher Proteinanteil an Trockenmasse (ca. 30 %); hohe Biomasseverdopplung (< 40 h)	Aquakultur unter definierten Bedingungen	Plattform von BioLex <sup>1</sup> ; bisher mehr als zwölf verschiedene Proteine
<b>Sonstige</b>			
Ackerschmalwand <i>Arabidopsis thaliana</i>	„Humanisierung“ der Glykoproteine z. T. gelungen; bekannte Genetik; einfache Transformation; kurzer Lebenszyklus	geringe Biomasseproduktion	viele Anwendungen als Modellpflanze

<sup>1</sup> US Patent 6,815,184; Stomp et al., 9. November 2004

Quelle: de Kathen/Pickardt 2004, S. 47 f., nach Twyman (2004)

