

# Gift im Gen-Mais: Risiko muss neu bewertet werden

Am 29. Juni 2009 hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) den gentechnisch veränderten Mais Mon810 des Gentechnikkonzerns Monsanto als sicher bewertet. Die Mais-Sorte musste erneut beurteilt werden, da die Zulassung in der EU im Frühjahr 2007 nach zehn Jahren ausgelaufen war. Greenpeace kritisieren die gentechnikfreundliche Genehmigungspraxis der EFSA als wissenschaftlich unzureichend.

Die Kritik der Umweltschutzorganisation basiert auf Interviews mit Wissenschaftlern, die sich mit Bt-Gift in gentechnisch veränderten Pflanzen befassen. Zudem wurden wissenschaftliche Publikationen systematisch auf den aktuellen Forschungsstand zur Wirkungsweise von Bt-Toxinen durchsucht. Das Ergebnis wurde im Juni 2009 veröffentlicht (Then, 2009): 1. Die Wissenschaft ist sich über die Wirkungsweise der Bt-Toxine nicht einig, der genaue Wirkmechanismus ist nicht bekannt. 2. Die Wirkung der Bt-Toxine kann durch Wechselwirkungen mit anderen Faktoren verstärkt werden; dadurch können auch Nichtzielorganismen von dem Bt-Gift betroffen sein. Fazit: Mit dem Gen-Mais Mon810 und anderen Bt-produzierenden Pflanzen wird ein hochwirksames Gift auf den Acker und in die Nahrungsmittel-Kette gebracht, dessen Funktionsweise nicht vollständig verstanden wird.

## Einleitung

Weltweit werden auf einigen Millionen Hektar gentechnisch veränderte Bt-Pflanzen (vor allem Mais und Baumwolle) angebaut, die in ihren Zellen verschiedene Bt-Gifte produzieren. Diese Toxine sind Eiweißstoffe und gehören zu einer Gruppe von einigen hundert Giftstoffen, die ursprünglich nur in bestimmten Bodenbakterien (*Bacillus thuringiensis*) gebildet wer-

den. In Europa wird in einigen Ländern der gentechnisch veränderter Mais der Firma Monsanto Mon810 angebaut, dessen Zulassung in der EU nach zehn Jahren Anbau überprüft wird. Ende Juni 2009 hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit erneut eine positive Risikobewertung für den Mon810 vorgelegt, obwohl sechs EU-Länder, darunter Deutschland, Frankreich, Österreich, Griechenland, Ungarn und Luxemburg, den Gen-Mais wegen Sicherheitsbedenken und ökologischer Risiken zum Anbau verboten haben. Der EU-Umweltminister ist schon im Dezember 2008 zu dem Schluss gekommen, dass die Risikobewertung der EFSA unzureichend ist und ökologische Risiken vernachlässigt werden.

Die EU-Kommission muss nun den Mitgliedsstaaten einen Vorschlag machen, ob Mon810 wieder zugelassen werden sollte oder nicht. Sollten die EU-Länder keine qualifizierte Mehrheit für oder gegen die Zulassung erreichen, entscheidet die Kommission, ob der Gen-Mais nächstes Jahr wieder auf die europäischen Äcker gelangt. Zudem steht in der EU die Entscheidung über den Anbau von zwei weiteren Bt-Maisvarianten an (Bt 11 der Firma Syngenta und 1507 der Firma Pioneer).

Das Bt-Gift im Gen-Mais soll spezifisch gegen Schmetterlingsraupen wirken, so genannte Schuppenflügler (Lepidoptera). Zu diesen zählt auch ein weit verbreiteter Schmetterlings-Schädling, der Maiszünsler. Die Raupe des Maiszünslers frisst Löcher in Stengel und Kolben der Maispflanzen, und kann so in bestimmten Regionen Ernteauffälle verursachen. Schadinsekten wie den Maiszünsler nennt die Agro-Industrie „Zielorganismen“: Die Larven dieser Insekten haben im Darm bestimmte Rezeptoren, an denen sich das Gift aus dem gentechnisch veränderten

Mais bindet und durch Enzyme aktiviert wird.

Weil andere Insekten und Tierarten wie Säugetiere diese Rezeptoren nicht haben, wird angenommen, dass das Gift bei ihnen nicht wirksam ist und ungefährlich ist. Diese Annahme ist für die Risikobewertung von Mon810 wesentlich. So schreibt Monsanto (2007): „It has a highly specific insecticidal mode of action in the gut of target insects that is based on binding to specific receptors for Bt proteins.“

## **Gift wirkt nicht nur auf Schädlinge**

Die angenommene hohe Spezifität des Bt-Giftes für Schadinsekten stimmt nicht mit den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen überein. Es gibt eine Reihe von Insekten, die empfindlich auf das Gift reagieren und nicht zur Zielgruppe der Schmetterlingsraupen gehören. Dazu zählen die Larven von Florfliege (Hilbeck et al, 1998, 1999) und Marienkäfer (Schmidt et al, 2008), Köcherfliegenlarven (Rosi-Marschall et al, 2007), Wasserflöhe (Bohn et al, 2008) und Bienen (Ramirez-Romero et al, 2008). Darüber hinaus wurden Effekte auch bei Nematoden (Crickmore, 2005) und Schnecken (Kramarz, 2007) gemessen.

In Experimenten wurden bei verschiedenen Bt-Giften auch Auswirkungen auf Zellen von Säugetieren (Huffmann et al, 2004) und auch menschliche Zellen (Ito et al, 2004) gemessen. Dies ist überraschend, weil ursprünglich angenommen wurde, dass Wirbeltiere für derartige Toxine grundsätzlich unempfindlich sind (Griffitts et al, 2005).

## **Funktionsweise unbekannt**

Nach der allgemein akzeptierten Theorie entfaltet das Gen-Mais-Gift seine Wirkung auf komplizierte Art und Weise: Das Gift wird zunächst in eine lösliche Form übergeführt und ein Teil des Eiweißes abgespalten. Dadurch wird aus einer Vorform des Giftes (Pro-Toxin) seine eigentliche ak-

tive Form. Notwendig für diese Aktivierung ist unter anderem ein bestimmter (hoher) pH-Wert – wie er im Darm von Insekten vorkommt – sowie verschiedene Enzyme. Diese Aktivierung findet normalerweise im Darm der Raupen statt, die das Gift aufnehmen. Im gentechnisch veränderten Mais liegt das Toxin jedoch bereits in aktivierter Form vor. Die Ursache dafür sind technische Veränderungen an der Genstruktur des Gens sowie pflanzliche Enzyme (Li et al, 2007, Hilbeck&Schmidt, 2006).

Nach der Aufnahme und Aktivierung des Toxins erfolgt eine zweite Stufe der Giftaktivierung. Welche Faktoren dabei die entscheidende Rolle spielen, ist bis heute nicht genau geklärt. Einerseits wurde davon ausgegangen, dass für diese Stufe ein einzelner spezifischer Rezeptor im Darm nötig sei. Doch inzwischen ist nicht nur eine solche Andock-Stelle für das Gift bekannt, sondern sechs verschiedene Rezeptoren (Pigott&Ellar, 2007). Es wird diskutiert, welche Rolle diese verschiedenen Rezeptoren tatsächlich haben und inwieweit sie für die Wirkung des Giftes ausschlaggebend sind (Crickmore, 2005, Pigott&Ellar, 2007).

Unklar ist, was genau zum Tod der Insekten führt: Die meisten Autoren gehen davon aus, dass Löcher in den Epithelzellen der Darmwand entstehen (Bravo et al, 2004). Andere nehmen an, dass eine bestimmte Stoffwechselreaktion abläuft, die zum Tod führt (Zhang et al, 2006). Die verschiedenen Theorien widersprechen einander in zentralen Fragen (Pigott&Ellar, 2007).

## **Welche Rollen spielen Wechselwirkungen mit Ko-Faktoren?**

In den letzten Jahren werden zahlreiche Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt, das Bt-Gift noch wirksamer zu machen. Dadurch sollen auch Schädlinge bekämpft werden können, die gegen das „normale“ Bt-Gift resistent geworden sind. Diese Untersuchungen dienen primär wirtschaftlichen Interessen. Nur wenige dieser Untersuchungen werden im

Rahmen der Risikoforschung durchgeführt. Trotzdem sind die Untersuchungen für die Risikobewertung sehr wichtig. Unter anderem wurde Folgendes herausgefunden:

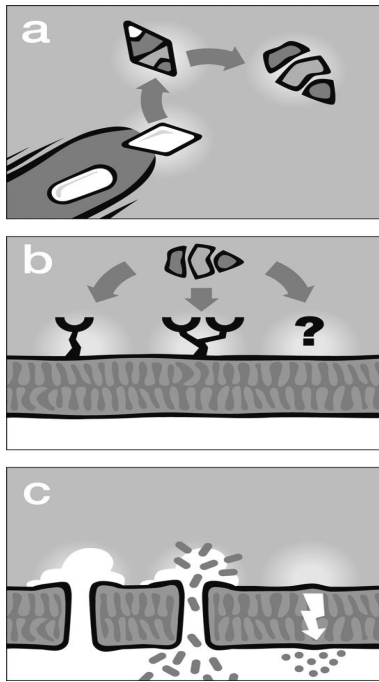
- Werden Organismen, die normalerweise gegen das Bt-Gift nicht empfindlich sind, gleichzeitig zur Bt-Einwirkung noch durch weitere Stress-Effekte geschädigt (wie Krankheitserreger und Umweltgifte), können auch diese von der Giftwirkung betroffen sein. Erforscht wurde dies unter anderem an Bienen und Schnecken (Kaatz 2005, Kramartz et al, 2007).
- Die Kombination von verschiedenen Bt-Giften kann deren Wirkungsspektrum erweitern. Werden Toxine zusammen verabreicht, können diese auch gegen Organismen wirken, gegen die sie einzeln nicht wirksam sind (Lee, 1996, Sharma 2004). Dies ist unter anderem da wichtig, wo verschiedene Bt-Toxine in Pflanzen kombiniert werden oder verschiedene gentechnisch veränderte Pflanzen mit unterschiedlichen Bt-Toxinen in Futter- oder Lebensmitteln miteinander gemischt werden.
  - Enzyme aus Pflanzen oder Mikroorganismen, mit denen die Bt-Toxine in Kontakt kommen, können deren Giftwirkung verstärken (Oppert, 1999).
  - Der Besiedelung des Darmes mit Mikroorganismen kommt eine wichtige Rolle zu. Es werden Synergien zwischen den Bt-Toxinen und bestimmten Krankheitserregern aber auch zwischen den Bt-Toxinen und normalen Darmbewohnern beschrieben (Dubois&Dean, 1995).

Insbesondere die **Versuche an Schnecken**, die oft als Modelltiere für öko-toxikologische Untersuchungen verwendet werden, zeigen, wie sehr die Wirkung des Giftes von Ko-Faktoren abhängen kann. Den Schnecken wurde Bt-Gift verabreicht und sie wurden parallel mit Nematoden (Fadenwürmern) infiziert, die als natürliche Feinde der Schnecken gelten. Zudem wurden sie einer bestimmten Dosis Cadmium

ausgesetzt (Schnecken nehmen auf mit Schwermetall belasteten Böden oft große Mengen Cadmium auf). Danach wurden die Auswirkungen der einzelnen Komponenten mit der Kombinationswirkung aller drei Stressoren verglichen. Während die Schnecken auf das Bt-Gift (Cry1Ab) alleine nicht ansprachen, waren die Effekte des Bt-Toxins in der Kombination mit Cadmium statistisch signifikant (Kramartz et al, 2007).

**Untersuchungen an Honigbienen** zeigen, wie wichtig eine Ausweitung der Risikoforschung ist: Bei Bienen zeigten sich deutlich negative Wirkungen des Bt-Toxins, wenn deren Darm mit Nosema-Parasiten befallen war. Wurden aber diese Parasiten, die unter Praxisbedingungen relativ häufig auftreten, durch die Verabreichung von Antibiotika abgetötet, zeigten sich diese Effekte nicht (Kaatz, 2005). Ähnlich wie andere Nichtzielorganismen können Bienen also in Wechselwirkung mit Ko-Faktoren auf Bt-Toxine empfindlich reagieren. Auch Wissenschaftler, die bisher davon ausgehen, dass das Bt-Toxin für Bienen ungefährlich ist, sind der Ansicht, dass das gleichzeitige Einwirken von Stressoren und dem Bt-Toxin bei Bienen genauer untersucht werden sollte (Duan, 2008). Bisher werden derartige Untersuchungen bei der Risikobewertung des Gen-Maises nicht verlangt.

Eine Übersicht über die derzeit existierenden Theorien wird in der Graphik dargestellt:



a) Das Bt Toxin aus dem Bakterium *Bacillus thuringiensis* liegt natürlicher Weise in kristalliner Form vor (in der Graphik dargestellt als Rombus). Nach der Aufnahme in den Insekten-Darm wird das Gift in Lösung gebracht und ein Teil abgespalten. Diese erste Stufe der Giftaktivierung wird durch den gentechnischen Einbau in die Pflanzen vorweggenommen.

b) Es gibt verschiedene Rezeptoren, an denen das Gift andocken kann. Fraglich ist, welche Rolle diese Rezeptoren jeweils haben.

c) Auf der letzten Stufe der Giftwirkung werden verschiedene Wirkungsmechanismen und Einflussfaktoren diskutiert. Die Mehrheit der Autoren geht davon aus, dass für die Giftwirkung das Entstehen von Poren nötig ist. Nach Ansicht mancher Autoren spielen zudem Darmbakterien, die durch diese Poren in den Körper der Insekten gelangen, eine entscheidende Rolle.

## Zusammenfassung

Mit dem Gen-Mais Mon810 und anderen Bt-produzierenden Pflanzen (wie Bt 11 und Mais 1507) wird ein hochwirksames Gift auf den Acker und in die Nahrungsmittelkette gebracht, dessen Funktionsweise nicht vollständig verstanden wird und dessen Wirkungsspektrum nicht verlässlich eingegrenzt werden kann.

Die Effektivität und Spezifität der Bt-Gifte wird zudem durch verschiedene Ko-Faktoren beeinflusst. Die Wirkung des Giftes kann durch verschiedene Stressoren (Umweltgifte), wie Bakterien im Darm, Krankheitserreger und andere Bt-Toxine verstärkt werden. Besonders wichtig ist die Beobachtung, dass durch das gleichzeitige Auftreten von zusätzlichen Stressoren auch Organismen gegenüber dem Gift empfindlich werden können, bei denen das Gift normalerweise nicht wirkt.

Die oft angenommene strenge Spezifität der Bt-Toxine muss in Frage gestellt werden. Die bisher vorliegenden Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass wesentlich mehr Lebewesen von der Wirkung des Giftes betroffen sein können, als die Firma Monsanto in ihren Antragsunterlagen angibt. Vor diesem Hintergrund sind für Mon810 (ebenso wie für Bt11 und Mais 1507) die Voraussetzungen für eine Inverkehrbringung in der EU nicht erfüllt.

## Greenpeace fordert:

- Der Antrag von Monsanto auf Wiedenzulassung von MON810 muss sowohl von der EU-Kommission als auch den einzelnen Mitgliedsstaaten abgelehnt werden, weil er auf falschen wissenschaftlichen Einschätzungen beruht.
- Neuzulassungen von weiteren Bt-MaisSorten dürfen nicht erteilt werden.
-

## Literatur

- Bøhn T, Primicerio R, Hessen DO, Traavik T (2008) Reduced fitness of *Daphnia magna* fed a Bt-transgenic maize variety: Arch Environ Contam Toxicol 55(4):584-92
- Bravo A, Gomez I, Conde J, Munoz-Garay C, Sanchez J, Miranda R, Zhuang M, Gill SS, Soberon M. (2004) Oligomerization triggers binding of a *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab pre-forming toxin to aminopeptidase N receptor leading to an insertion into membrane microdomains: Biochimica et Biophysica 1667: 38-44
- Broderick NA, Raffa KF, Handelsman J (2006) Midgut bacteria required for *Bacillus thuringiensis* insecticidal activity: PNAS 103(41): 15196-15199
- Broderick NA, Robinson CJ, McMahon MD, Holt J, Handelsman J, Raffa KF (2009) Contributions of gut bacteria to *Bacillus thuringiensis*-induced mortality vary across a range of Lepidoptera: BMC Biology 7: 11
- Crickmore N (2005) Using worms to better understand how *Bacillus thuringiensis* kills insects: Trends in Microbiol 13: 347-350
- de Maagd R A, Bravo A, Crickmore N (2001) How *Bacillus thuringiensis* has evolved specific toxins to colonize the insect world: Trends Genet 17: 193-199
- Duan JJ, Marvier M, Huesing J, Dively G, Huang ZY (2008) A meta-analysis of effects of Bt crops on honey bees (Hymenoptera: Apidae): PLoS ONE 3(1): e1415.
- Dubois NR, Dean DH (1995) Synergism between Cry1A Insecticidal Crystal Proteins and Spores of *Bacillus thuringiensis*, other bacterial spores, and vegetative cells against *Lymantria dispar* (Lepidoptera: Lymantriidae) Larvae: Environ. Entomol, 24 (6): 1741-1747
- Griffitts JS, Haslam SM, Yang T, Garczynski SF, Mulloy B, Morris H, Cremer PS, Dell A, Adang MJ, Aroian RV (2005) Glycolipids as receptors for *Bacillus thuringiensis* crystal toxins: Science Vol 307: 922-925
- Hilbeck A, Moar WJ, Pusztai-Carey M, Filipini A, Bigler F (1998) Toxicity of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab toxin to the predator *Chrysoperla carnea* (Neuroptera: Chrysopidae): Environ. Entomol. 27 (5): 1255-1263
- Hilbeck A, Moar WJ, Pusztai-Carey M, Filipini A, Bigler F (1999) Prey-mediated effects of Cry1Ab toxin and protoxin and Cry2A protoxin on the predator *Chrysoperla carnea*: Entomol. Exp. Appl. 91: 305-316
- Hilbeck A, Schmidt JEU (2006) Another view on Bt proteins - How specific are they and what else might they do?: Biopesticides International 2(1): 1-50
- Huffmann DL, Abrami L, Sasik R, Corbeil J, van der Goot, G, Aroian RV (2004) Mitogen-activated protein kinase pathways defend against bacterial pore-forming toxins: Proc Natl. Acad. Sci., USA, 101: 10995-11000
- Ito A, Sasaguri Y, Kitada S, Kusaka Y, Kuwano K, Masutomi K, Mizuki E, Akao T, Ohba M (2004) *Bacillus thuringiensis* crystal protein with selective cytotoxic action on human cells: J Biol. Chem 279:21282-21286
- Kaatz HH (2005) Auswirkungen von Bt- Maispollen auf die Honigbiene, Uni Jena, Sicherheitsforschung und Monitoring zum Anbau von Bt-Mais: <http://www.biosicherheit.de/de/sicherheitsforschung/68.doku.html>
- Kramarz PE, Vaufléury A, Zygmunt PMS, Verdun C (2007) Increased response to cadmium and *Bacillus thuringiensis* maize toxicity in the snail *Helix aspersa* infected by the nematode *Phasmarhabditis hermaphrodita*: Environmental Toxicology and Chemistry 26 (1): 73-79
- Lee MK, Curtiss A, Alcantara E, Dean DH (1996) Synergistic Effect of the *Bacillus thuringiensis* Toxins CryIAa and CryIAC on the Gypsy Moth, *Lymantria dispar*: Applied and Environmental Microbiology 62 (2): 583-586
- Li H, Buschman LL, Huang F, Zhu KY, Bonning B, Oppert BA (2007) Resistance to *Bacillus thuringiensis* endotoxins in the European corn borer: Biopestic. Int. 3 (2): 96-107.
- Monsanto (2007), Application for renewal of the authorisation for continued marketing of existing MON 810 maize products that were authorized under Directive 90/220/EEC (Decision 98/294/EC) and subsequently notified in accordance to Article 20(1)(a) of Regulation (EC) No 1829/2003 on genetically modified food and feed, Part II, Summary, 7.8: 16
- Oppert B (1999) Protease interactions with *Bacillus thuringiensis* insecticidal Toxins: Arch. Insect. Biochem. Physiolog, 42: 1-12
- Pigott CR, Ellar DJ (2007) Role of Receptors in *Bacillus thuringiensis* Crystal Toxin Activity: Microbiol Mol Biol Rev 71 (2): 255-281
- Ramirez-Romero R, Desneux N, Decourtyec A, Chaffiol A, Pham-Delegue MH (2008) Does Cry1Ab protein affect learning performances of the honey bee *Apis mellifera* L. (Hymeno-

ptera, Apidae)?: *Ecotoxicol. Environ. Saf.*,  
doi:10.1016/j.ecoenv.2007.12.002

Rosi-Marshall EJ, Tank JL, Royer TV, Whiles MR, Evans-White M, Chambers C, Griffiths NA, Pokelsek J, Stephen ML (2007) Toxins in transgenic crop by-products may affect head-water stream ecosystems: Proceedings of the National Academy of Sciences 104: 16204 – 16208

Schmidt JEU, Braun CU, Whitehouse LP, Hilbeck A (2008), Effects of activated Bt transgene products (Cry1Ab, Cry3Bb) on immature stages of the ladybird *Adalia bipunctata* in laboratory ecotoxicity testing: *Arch Environ Contam Toxicol*, DOI 10.1007/s00244-008-9191-9

Sharma HC, Sharma KK Crouch JH (2004) Genetic transformation of crops for insect resistance: potential and limitations: *Crit. Rev. Pl. Sci.* 23: 47-72

Then C. (2009) Risk assessment of toxins derived from *Bacillus thuringiensis* - synergism, efficacy, and selectivity, *Environmental Science and Pollution Research*,  
<http://dx.doi.org/10.1007/s11356-009-0208-3>

Zhang X, Candas M, Griko NB, Rose-Young L, Bulla Jr LA (2006) A mechanism of cell death involving an adenylyl cyclase/PKA signaling pathway is induced by the Cry1Ab toxin of *Bacillus thuringiensis*: *Proc.Nat. Acad Sci USA* 103: 9897-9902