

Kommentar zum offenen Briefes des GRACE-Konsortiums an Testbiotech wegen eines am 7. November 2014 veröffentlichten Berichts¹

**TEST
BIOTECH**

Testbiotech e. V.
Institute for Independent
Impact Assessment in
Biotechnology

In seiner Stellungnahme zu dem Bericht von Testbiotech vom 7. November 2014 wiederholt der Koordinator des GRACE-Konsortiums, Prof. Dr. J. Schiemann, lediglich, was auch die Autoren Zeljenková et al. (2014) der kritisierten Publikation bereits geschrieben hatten. Allerdings werden diese Behauptungen auch durch Wiederholungen nicht richtiger und ändern nichts an den beobachteten Auffälligkeiten bei Ratten, die mit MON810 gefüttert wurden.

Das GRACE-Konsortium behauptet, dass „die Kommentare von Testbiotech nicht zwischen statistischer Signifikanz und biologischer Relevanz unterscheiden“. Diese Feststellung entbehrt aber jeder Grundlage. In der Tat gibt es in der GRACE-Studie zahlreiche statistisch signifikante Unterschiede, bei denen auch Testbiotech der Ansicht ist, dass sie biologisch nicht relevant sind. Deswegen wurden sie von Testbiotech auch nicht erwähnt. Für drei Parameter jedoch, bei denen statistisch signifikante **und** biologische relevante Effekte identifiziert wurden, präsentiert der Bericht von Testbiotech entsprechende Begründungen wie dosisabhängige Veränderungen, besonders auffällige Einzeldaten und Literaturhinweise.

1. Kommentar des GRACE-Konsortiums bezüglich Gesamtprotein im Serum

I. Die Veränderungen waren im Vergleich der Gruppen nicht konsistent

Die Behauptung, dass die Veränderungen im Gesamtprotein „nicht konsistent“ seien, wiederholt nur, was bereits bei Zeljenková et al. (2014) zu lesen ist und worauf sich der Kern der Kritik von Testbiotech richtet. Kritisiert wird, dass eine dosisabhängige, statistisch signifikante Abnahme des Gesamtproteins als nicht relevant verworfen wurde, weil diese „nicht mit der Verabreichung der Futtermittel mit GVO-Anteil in Bezug stehe“ Zeljenková et al. (2014). Tatsächlich wurde diese Abnahme aber in beiden Versuchen beobachtet. Der einzige Unterschied besteht darin, dass die Abnahme im Versuch A nur bei den männlichen Tieren beobachtet wurde und im Versuch B nur bei den weiblichen Tieren, die mit GVOs gefüttert wurden. Wird die Tatsache, dass die Abnahme jeweils **dosisabhängig und statistisch signifikant** war, nur deswegen irrelevant, weil die Abnahme lediglich nur einem (wenngleich unterschiedlichen) Geschlecht zu beobachten war? Dies scheint eine sehr weither geholte Begründung von „Inkonsistenz“ zu sein. Es ist eine bekannte Tatsache, dass es aufgrund der „nicht beeinflussbaren Varianz“ von biologischen Systemen (Gärtner, 1990) selten möglich ist, bestimmte Effekte kongruent zu wiederholen. Zudem wurden die Daten für die klinische Pathologie erst gegen Ende der Studie erhoben. Es ist also möglich, dass sich dieser Effekt gerade erst

¹ Die Bewertung erfolgte durch einen Toxikologen mit langjähriger Erfahrung im Bereich regulatorischer Toxizitätsprüfungen

gegen Ende der Studie zeigte. Das wäre auch eine weitere Erklärung dafür, warum der Effekt in Versuch A bei den männlichen Tieren und bei Versuch B bei den weiblichen Tieren zu beobachten war. Auch die Beobachtung, dass die Abnahme des Serumproteins nicht mit einem geringeren Körpergewicht einherging, könnte damit zusammenhängen, abgesehen davon, dass eine Gewichtsabnahme nicht unbedingt zu erwarten ist (siehe unten).

II. Eine Abnahme des Gesamtproteins konnte auch bei weiblichen Ratten in der Kontrollgruppe des Versuchs B beobachtet werden

Es ist zwar richtig, dass ein statistisch signifikant niedrigeres Gesamtprotein auch bei den weiblichen Ratten der Gruppe 2 von Fütterungsversuch B, die den konventionellen Mais erhielten, beobachtet wurde. Aber bei der Interpretation dieser Daten sollte Schiemann seinen eigenen Prinzipien treu bleiben, nach denen statistisch signifikante Veränderungen von biologisch relevanten Befunden unterschieden werden sollten. Es ist nicht angemessen, einen einzelnen und sogar schwächer ausgeprägten Unterschied heranzuziehen, um eine dosisabhängige und statistisch signifikante Abnahme zu verwerfen, die in zwei unabhängigen Versuchen beobachtet wurden. Noch bedenklicher ist allerdings, dass das GRACE-Konsortium überhaupt nicht darauf eingeht, dass es einzelne Tiere gab, die mit Werten von unter 50 g/L einen pathologisch erniedrigten Gehalt an Gesamtprotein aufwiesen. Unter den mit MON810 gefütterten Tieren wurden insgesamt fünf derartige Tiere identifiziert, während dies in allen anderen Gruppen bei keinem einzigen Tier der Fall war.

III. Die Größe der Unterschiede zwischen den Gruppen wird als gering angesehen

Darüber, ob ein bestimmter Unterschied zwischen zwei Gruppen als groß oder klein anzusehen ist, kann man unterschiedlicher Ansicht sein. Die einfache Behauptung, dass ein Unterschied von zehn bis 20 % beim Serumproteingehalt „als gering angesehen wurde“, trägt jedoch zu dieser Debatte nichts bei. Viel interessanter wäre es gewesen, zu begründen, warum eine Abnahme von 20 % als „gering“ angesehen werden sollte, wenn auf der anderen Seite in einem etablierten Krankheitsmodell (Palanisamy et al. 2008) eine Abnahme von 22 % Teil des pathologischen Geschehens ist.

IV. Man müsste bei einer Reduktion des Gesamtproteins im Serum auch geringeres Körpergewicht erwarten

Eine Abnahme des Körpergewichts kann, muss aber nicht eintreten. Tatsächlich beschreiben Palanisamy et al. (2008) im Zusammenhang mit einer signifikanten Abnahme des Serumproteingehalts sogar eine signifikante **Zunahme** des Körpergewichts. Zudem könnte – wie bereits erwähnt – die mögliche Beeinträchtigung der Syntheseleistung der Leber erst gegen Ende des Versuchs aufgetreten sein und muss sich deswegen zu diesem Zeitpunkt nicht sofort in einer Abnahme des Körpergewichts widerspiegeln. Da eine Analyse des Urins fehlt, ist es zudem schwierig zu beurteilen, ob der erniedrigte Gesamtprotein-Spiegel auf einer Beeinträchtigung der Leberfunktion oder auf einer Schädigung der Niere beruht.

- V. Testbiotech hat ignoriert, dass keine histopathologischen Veränderungen in Leber und Niere gefunden wurden

Testbiotech hat die Aussage von Zeljenková et al. (2014), dass keine histopathologischen Veränderungen beobachtet wurden, sehr wohl berücksichtigt. Deswegen heißt es im Report von Testbiotech auch, es sei „unklar, ob derartige Ödeme nicht aufgetreten sind, ob nur vergessen wurde, darüber zu berichten, oder ob diese übersehen wurden“. Obwohl dies nur selten passiert, können histopathologische Veränderungen gelegentlich übersehen werden. Testbiotech schlug deshalb vor, dass die histopathologischen Schnitte jener zwölf Tiere, die einen um mindestens 20 % niedrigeren Gehalt an Gesamtprotein hatten, erneut untersucht werden. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass ein nephrotisches Syndrom mit einem generalisierten Ödem einhergeht. Eine Eingrenzung auf Ödeme in der Niere, wie Schiemann sie vornimmt, ist falsch.

2. Kommentar des GRACE-Konsortiums bezüglich Blut-Glukosespiegel und Gewicht des Pankreas

Die Reaktion des GRACE-Konsortiums versäumt, die Kritik von Testbiotech zu beantworten, dass Zeljenková et al. (2014) „diese Veränderungen [die Zunahme des Bluzuckerspiegels und die Abnahme des Pankreasgewichts] nicht im Zusammenhang diskutieren“. Stattdessen wiederholt das GRACE-Konsortium lediglich, was bereits in der Publikation zu lesen ist. Testbiotech verwies darauf, dass eine **dosisabhängige** Abnahme des relativen Pankreasgewichts bei männlichen Ratten in **beiden Versuchen** auftrat, die in Versuch A außerdem statistisch signifikant war. Zudem wurde das signifikant verringerte Pankreasgewicht von einem signifikant höheren Glukosespiegel begleitet, was ein deutlicher Hinweis darauf ist, dass die Effekte nicht zufällig waren. Sowohl Zeljenková et al. (2014) als auch Schiemann vermeiden eine Diskussion der Befunde in diesem Kontext. Stattdessen verweist Schiemann abermals auf Daten aus den Versuchsgruppen mit konventionellen Futtermitteln und betont, dass auch diese ein verringertes Pankreasgewicht gezeigt hätten. Er vergisst jedoch zu erwähnen, dass die Abnahme in diesen Gruppen deutlich geringer ausfiel (5 % bzw. 14 %) als bei den Tieren, die mit MON810 gefüttert wurden (18 % bzw. 21 %). Es bleibt offen, was die signifikante Gewichtsreduktion des Pankreas in der Gruppe verursachte, deren Tiere mit 33 % der konventionellen SY-NEPAL Sorte gefüttert wurden und die, nebenbei bemerkt, ebenfalls einen leicht erhöhten Blutzuckerspiegel hatten. Doch diese Befunde stellen die beschriebenen Effekte in der Gruppe der Tiere, die mit MON810 gefüttert wurden, nicht infrage.

Zusammenfassung

Der offene Brief des GRACE-Konsortiums enthält keine Argumente oder Fakten, welche zu einer Änderung der von Testbiotech gezogenen Schlussfolgerungen infrage führen könnte. Danach verursachte die Verfütterung von Mais MON810 unter den experimentellen Bedingungen der Studie von Zeljenková et al. (2014) biologisch relevante, statistisch signifikante und dosisabhängige Effekte auf den Gehalt an Gesamtprotein im Serum und das relative Pankreasgewicht, wobei letztere

Veränderung mit einem erhöhten Blutzuckerspiegel einherging. Deshalb ändert sich nichts an der allgemeinen Schlussfolgerung: Zeljenková et al. (2014) waren unter den von ihnen gewählten Versuchsbedingungen nicht in der Lage, einen „no-observed effect level (NOEL)“ für MON810 zu bestimmen.

Quellen

Gärtner, K. (1990) A third component causing random variability beside environment and genotype. A reason for the limited success of a 30 year long effort to standardize laboratory animals?. *Laboratory Animals*, 24: 71-77.

Palanisamy, N., Viswanathan, P., Anuradha, C.V. (2008) Effect of Genistein, a Soy Isoflavone, on Whole Body Insulin Sensitivity and Renal Damage Induced by a High-Fructose Diet. *Renal Failure*, 30: 645–654.

Schiemann, J. (2014) Open Letter to Testbiotech in Response to its Report and Press Release dated 7-11-2014. The GRACE Consortium, <http://www.grace-fp7.eu/content/open-letter-testbiotech-response-its-report-and-press-release-dated-7-11-2014>

Zeljenková, D., Ambrušová, K., Bartušová, M., Kebis, A., Kovřížnych, J., Krivošíková, Z., Kuricová, M., Líšková, A., Rollerová, E., Spustová, V., Szabová, E., Tulinská, J., Wimmerová, S., Levkut, M., Révajová, V., Ševčíková, Z., Schmidt, K., Schmidtke, J., La Paz, J.-L., Corujo, M., Pla, M., Kleter, G.A., Kok, E.J., Sharbati, J., Hanisch, C., Einspanier, R., Adel-Patient, K., Wal, J.-M., Spök, A., Pötting, A., Kohl, C., Wilhelm, W., Schiemann, J., Steinberg, P. (2014) Ninety-day oral toxicity studies on two genetically modified maize MON810 varieties in Wistar Han RCC rats (EU 7th Framework Programme project GRACE). *Archives of Toxicology*, DOI 10.1007/s00204-014-1374-8.