

Weiterer Wirkungsmechanismus von Glyphosat nachgewiesen **Anita Schwaier, Toxikologin i.R., Angermünde**

Zusammenfassung

Glyphosat (G) ist der Hauptwirkstoff der weltweit am meisten eingesetzten Unkrautvernichtungsmittel (Herbizide) wie z.B. Roundup. Die Wirkung beruht auf der enzymatischen Hemmung eines Stoffwechselweges, der nur bei Pflanzen und bestimmten Bakterien vorkommt. G-haltige Präparate galten deshalb lange Zeit für Menschen und Tiere als toxikologisch unbedenklich. Erkrankungen im Zusammenhang mit der Ausbringung von Roundup und anderen G-haltigen Herbiziden werden bis heute von behördlicher Seite nicht der Wirksubstanz Glyphosat und verwandten Stoffen wie Glufosinat zugeordnet.

In den letzten Jahren wurden immer mehr Wirkungen auf Enzymsysteme beschrieben, die auch bei Menschen und Tieren vorkommen (Kasten 1). Solche Eingriffe in den Stoffwechsel lassen eine Assoziation zwischen vielfältigen Erkrankungssymptomen und der Anwendung von G-haltigen Präparaten erkennen. Jetzt wurde der Verdacht bestätigt, dass es noch einen weiteren, bisher nicht beschriebenen Wirkungsmechanismus gibt: G wirkt auf der Ebene der Transkription, also der Übertragung der Erbinformation (DNA) von den Chromosomen auf die Ribonucleinsäure (RNA). Die RNA stellt die Schablone dar, nach der die Proteine einer Zelle synthetisiert werden. Das Programm der Ablesung der DNA, die epigenetische Information, ist für jede Zellart spezifisch. Bei jeder Zellteilung (Mitose) wird die Information aus der Mutterzelle auf die Tochterzellen übertragen. Dies bewirkt, dass aus einer Leberzelle wieder zwei Leberzellen und aus einer Hautzelle wieder zwei identische Hautzellen entstehen. Die Verdoppelung des epigenetischen Programms erfolgt während der Mitose. Dies ist ein sehr komplexer, hoch empfindlicher Vorgang. Als wirksamer Bestandteil von Roundup und ähnlichen Pflanzenschutzpräparaten verändert G dieses Programm, so dass die Tochterzellen im Aufbau und in ihrer Funktion abweichen. Diese Veränderung erfolgt bereits bei niedrigsten Konzentrationen, wie sie inzwischen nahezu ubiquitär in der Umwelt vorliegen. Bei ständiger Gegenwart von G sammeln sich im Laufe der Zeit immer mehr Zellen an, deren genetischer Code epigenetisch verändert wurde. Die Veränderungen können nicht rückgängig gemacht werden, und so sammeln sich durch epigenetische Einflüsse veränderte Zellen an. Diesen Beobachtungen entspricht, dass damit vermutlich in Verbindung stehende Erkrankungssymptome meist mit erheblicher Verzögerung auftreten. Eine wichtige Rolle spielen dabei auch die Hilfsstoffe in den Fertigpräparaten. Sie ermöglichen nicht nur die sehr viel bessere Aufnahme von G durch die Pflanzen, sondern auch die Überwindung von Barrieren tierischer Zellen. Sie wirken als „Türöffner“, und toxische Wirkungen werden dadurch massiv verstärkt.

Summary

Glyphosate (G) is the active ingredient of Roundup and many other commercial products dominating agriculture worldwide. The activity of G is based on enzymatic inhibition of a metabolic pathway, which is only found in plants and certain bacteria. For a long time, therefore, G based herbicides were regarded as toxicologically safe for humans and animals. Up to now, for illnesses in connection with the application of Roundup or other G- containing herbicides, G was not regarded responsible by authorities.

During the last years an increasing number of actions of G on enzyme systems were described, which exist also in humans and animals. These metabolic influences indicate a connection between a variety of disease symptoms and spraying of G.

This year, a suspicion was verified, that G acts in addition by a mechanism of action which was not described so far: it was shown, that G acts on the level of transcription: that is the transfer of the genetic information of the DNA - the chromosomes - to RNA. The RNA is the blue print for synthesis of the proteins of the cell. While DNA is identical in all cells, the RNA differs in different tissue types. The program for reading the cell-specific RNA is called epigenetic information. This cell specific program is duplicated at each cell division, so that the daughter cells of a liver cell will be identical liver cells und daughter cells of a skin cell will again be two skin cells. Doubling of the epigenetic program during mitosis is a highly complex and sensitive process. It was shown that Roundup with G as the active ingredient disturbs this program, so that daughter cells differ in their structure and function. These disturbances occur already at extremely low concentrations, which are meanwhile present in the environment almost everywhere. If G is present permanently, the number of cells with a deviating epigenetic program will gradually increase. Since these changes are not reversible, they will accumulate and finally result in disease or cancer. This corresponds to the observation that pathologic symptoms assumed to be connected with G mostly occur with a considerable time lapse.

A crucial role is taken by the substances that are added in the commercial products. They are considered inert by the authorities, but they not only enable a better uptake of G into the plants. They also help G to pass barriers in cells of animals. They act as "door opener" and thereby massively increase toxicity of foreign substances.

Die neuen Befunde

Epigenetische Veränderungen (Kasten 2) haben bisher in der Toxikologie nicht die gebührende Aufmerksamkeit gefunden. In einer aufsehen erregenden Studie hat eine internationale Arbeitsgruppe um die Molekulargenetiker Robin Mesnage und Michael N. Antoniou am Londoner King's College nachgewiesen, dass Roundup mit dem Wirkstoff G schon bei einer extrem niedrigen Dosis in das Programm der Ablesung der Erbsubstanz eingreift ⁽¹⁾. Hierzu wurde die Gesamtheit der vom Genom abgelesenen (transkribierten) Ribonukleinsäure, das so genannte Transkriptom bei zwei Zellarten analysiert.

Die Versuche wurden an Ratten durchgeführt, die Roundup® zwei Jahre lang im Trinkwasser erhielten, und zwar in einer Konzentration, die der Hälfte des für Trinkwasser zulässigen Grenzwertes an G entspricht. Der zulässige Grenzwert liegt in Europa bei 0,1 Millionstel Gramm pro Liter (0,1 µg/l bzw. 100 ng/l). Die Ratten erhielten 0,05 µg/l = 50 ng/l. Das entspricht bei Ratten mit täglich 80 ml Wasseraufnahme einer Tagesdosis von 4 Milliardstel Gramm G pro Kilogramm Körpergewicht (4 ng/kg).

Im Vergleich dazu liegt der behördlich festgelegte Grenzwert der täglichen Aufnahme für den Menschen bei insgesamt 0,3 Milligramm/kg = 300.000 ng/kg. Bei den untersuchten Leber- und Nierenzellen wurden biologisch relevante und statistisch signifikante Abweichungen bei über 4000 RNA-Abschnitten festgestellt, die jeweils ein Gen repräsentieren. Dazu zeigten die Ratten Veränderungen der Zellstruktur sowie diverser Blutparameter. Die epigenetische Wirkung von G kann somit als nachgewiesen angesehen werden.

Kasten 1

Wie wirkt Glyphosat (G)?

1. **Über direkte Enzymhemmung**
 - Hemmung der 5-Enol-pyrovyl-shikimate-synthase (EPSP)
betroffen: Pflanzen, Bakterien (teilweise)
Auswirkung: blockierte Synthese aromatischer Aminosäuren, dadurch Hemmung der Proteinsynthese. Verminderung der Knöllchenbakterien
 - Blockade der Succinat-Bindungsstelle der Succinat-Dehydrogenase
Betroffen: Mitochondrien der Leber- und Hodenzellen (Nachweis bei Ratten)
Auswirkung: Reduzierung der Zellatmung Hemmung d. Testosteronsynthese
 - Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung durch Hemmung der Cytochrom P450- Enzyme
betroffen: Darmbakterien, Pflanzen, Embryonen von Fröschen, Hühnern, Schweinen und Menschen
Auswirkungen: Dysbiose im Darm (→Botulismus), verminderte Synthese aromatischer Aminosäuren, verminderte Entgiftung, zahlreiche Krankheiten, neuronale und andere Missbildungen bei Embryonen
 - Acetylcholinesterase-Hemmung
Betroffen: Neuronen, Nachweis bei Fischen, Säugetieren? Mensch?
 - Hemmung der Serin-Hydroxymethyltransferase
Betroffen: rasch proliferierende Zellen u. Neuronale Zellen, in vitro und in vivo (Ratten)
Auswirkungen: Wachstumshemmung durch Glycin-Mangel
Gehirnfunktion: erhöhte Erregung? Attention Deficit Disorder (ADD)?, Embryotoxizität (Neuralrohr)
2. **Bildung von Chelatkomplexen mit Elektrolyten**
 - Komplexbildung mit 2-wertigen Metall-Kationen: Cu ⁺⁺, Mn ⁺⁺, Co ⁺⁺, Fe ⁺⁺, Zn ⁺⁺, Ca ⁺⁺, Mg ⁺⁺
Betroffen: Alle Lebewesen
Auswirkungen: Spurenelement- Mangelerscheinungen z.B. bei Rindern durch G mit Adjuvantien im Futter
 - Erhöhung der Zell-Membranpermeabilität für Kalzium
Betroffen: insbesondere Mitochondrien der Leberzellen
Auswirkung: erhöhter oxidativer Stress, Bildung reaktiver Sauerstoffradikale (ROS) durch Veränderungen der inneren Mitochondrienmembran, Zellschäden: AP, ASAT u. ALAT ↑
3. **Epigenetische Veränderungen**
 - Störungen im Programm der Ablesung der zellspezifischen Bereiche der DNA
Angriffsorte: Zellkern und Mitochondrien während der Zellteilung
Betroffen: alle sich teilenden Zellen, insbesondere Gewebe mit hoher Mitoserate, hoher Stoffwechselaktivität und hohem Sauerstoffbedarf
Auswirkungen: primär: irreversible Veränderung des Transkriptoms (Gesamtheit der RNA), sekundär: pathologische Veränderungen der zellulären Feinstruktur, tertiär: zelluläre Funktionsstörungen (Endokrine Drüsen: Hormonspiegel, Nieren: gestörte Elektrolytbalance, Leber: verminderte Synthese- und Entgiftungskapazität)

Auf Grund seines Wirkungsmechanismus gehört G als aktive Wirksubstanz von Roundup® und anderen Herbiziden zur Gruppe der so genannten endokrinen Disruptoren (Pestizide mit Hormon-ähnlicher Wirkung). Ihr generelles Verbot wird seit vielen Jahren gefordert, aber von den Chemie-Konzernen blockiert.

Ärzte und Epidemiologen verbinden seit langem die Zunahme bestimmter Krankheitssymptome bei Menschen und Tieren mit der zunehmenden Allgegenwart von G. Dazu gehören u. a. Missbildungen während der Embryonalentwicklung, Botulismus sowie die Häufung von Fettsucht, Parkinson und Diabetes in der Bevölkerung und Krebs. Ihr Ursprung und die Entstehungsweise lassen sich in eine mutmaßlich kausale

Verbindung bringen, wobei durchaus auch andere Umweltrelevante Chemikalien eine wichtige Rolle spielen könnten.

Diese Arbeit von hohem wissenschaftlichem Standard stellt eine zusätzliche Basis für die grundlegende Neubewertung des Risikoprofils dar, die zu einem Verbot von G-haltigen Pflanzenschutzmitteln führen sollte. Die Gesamtoxizität der verkauften G-haltigen Herbizide ist durch die stets beigemischten Adjuvantien wesentlich höher als die der ohnehin schon bedenklichen Reinsubstanz.

Kasten 2

Was bedeutet „Epigenetik“?

Forschungsobjekt der Epigenetik sind die molekularen Vorgänge bei der Übersetzung der Erbinformation, der DNA, in RNA und die Steuerung der Veränderungen dieses Programms ⁽²⁾. Das Genom, also die Gesamtheit der Gene auf den DNA-Fäden, ist in allen Zellen eines Organismus identisch. Die DNA enthält aber außer der Gesamtheit der artbestimmenden Informationen eines Organismus auch nutzlose und schädliche Bereiche. Letztere sind normalerweise dauerhaft inaktiviert. Zusätzlich ist je nach Zellart immer ein großer Teil des Genoms inaktiviert. Je nach Lebenszyklus werden die Teile des Genoms aktiviert, die gebraucht werden. Der höchste Anteil des Genoms wird für die Embryonalentwicklung benötigt und danach abgeschaltet. Welche DNA-Bereiche „abgelesen“ werden, hängt vom Inaktivierungsmuster, bildlich von der „Verpackung“ ab. Nur die „unverpackten“ Teile der DNA-Fäden werden „übersetzt“ und liefern die Ribonukleinsäureketten (Messenger-RNA), die die Vorlage für die Proteine bilden. Das spezifische „Verpackungsmuster“ muss bei jeder Zellteilung auf beide Tochterzellen weitergegeben werden, damit aus einer Leberzelle wieder zwei identische Leberzellen oder aus einer Hautzelle wieder 2 Hautzellen entstehen. Die Verdoppelung des Verpackungsmusters ist ein hoch komplizierter und hoch empfindlicher genetischer Prozess. Das Muster der „Verpackung“ ändert sich im Laufe der Entwicklung eines Organismus. Die Embryonalentwicklung, die Entwicklung der Geschlechtsreife oder die Metamorphose bei Insekten beruhen auf einer epigenetisch festgelegten Veränderung des „Verpackungsmusters“ der DNA. Das Muster ist nicht nur spezifisch für jede Zellart. Es ändert sich auch durch Umwelteinflüsse und ermöglicht so eine Anpassung z.B. des Immunsystems an infektiöse Keime durch die Bildung von Antikörpern.

Hintergrund

Herbizide auf der Basis von G sind die weltweit meist verwendeten Pestizide. In Europa müssen die Wirkstoffe alle 10 Jahre überprüft und erneut zugelassen oder eben verboten werden. Für G ist dieser Zeitraum bereits abgelaufen. Die Zulassung endet 2015, sie wird aber um 6 Monate, bis 30. Juni 2016 verlängert.

Für die Europäische Zulassungsbehörde EFSA erstattet Deutschland den Bericht, der nach Zustimmung im EU-Parlament die Grundlage für eine Verlängerung der Zulassung durch EU-Kommission und -Parlament für weitere 10 Jahre darstellt. Das zuständige Bundesamt für Risikobewertung (BfR) hat G als unbedenklich bei bestimmungsgemäßer Anwendung eingestuft. Das Amt empfiehlt sogar für den Menschen eine Erhöhung der maximal zulässigen täglichen Aufnahme über die Nahrung von bisher 0,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht auf 0,5 mg/kg.

Das BfR begründet seine Stellungnahme mit den Ergebnissen der gesetzlich festgelegten experimentellen, toxikologischen Prüfungen. Bewertet wird die Reinsubstanz, die Beimischungen werden als inert (d.h. unwirksam und unbedenklich) eingestuft. Die Fertigpräparate werden in einem nachgeschalteten, nicht öffentlich zugänglichen Verfahren weitgehend formal geprüft. Hilfsstoffe und die Zusammensetzung der Fertigpräparate sind Betriebsgeheimnis.

Eine von der Industrie unabhängige Forschergruppe der WHO, das IARC (International Agency for Research on Cancer) hatte jedoch im Frühjahr 2015 eine Studie veröffentlicht, nach der G im Tierversuch als gesichert und beim Menschen als wahrscheinlich krebserregend einzustufen ist ⁽⁶⁾. Danach dürfte G durch die EFSA keine weitere Genehmigung erhalten und wäre damit in Europa verboten. Allerdings

ist die Stellungnahme des IARC nicht rechtsverbindlich und wird vom BfR als irrelevant angesehen.

Die Bewertung des Bundesamtes für Risikobewertung von G als toxikologisch unbedenklich hat viel Widerspruch ausgelöst. Es ist offensichtlich, dass das Amt nicht das Risiko bewertet, dem die Bevölkerung und die Umwelt tatsächlich ausgesetzt sind. Es liegt eine überwältigende Zahl von Studien mit Beobachtungen an Menschen, Nutztieren und in der Umwelt vor, in denen eine deutliche Schädigung der Gesundheit und ein dramatischer Rückgang der Biodiversität aufgezeigt werden. Diese Ergebnisse wurden jedoch auf Grund rigider Bewertungskriterien nur eingeschränkt oder gar nicht berücksichtigt. Es war daher zu befürchten, dass die EFSA sich über alle Kritik hinwegsetzt und – nicht zuletzt auf Druck der Chemikalienhersteller – für G eine Verlängerung der Genehmigung erteilt. Dies erscheint auf Grund der nun vorliegenden, von einem renommierten Institut durchgeführten, schwer angreifbaren Studie unwahrscheinlich (Kasten 3).

Was wurde untersucht?

Untersucht wurden weibliche Ratten, die über einen Zeitraum von 2 Jahren das Präparat Roundup® der Firma Monsanto im Trinkwasser erhielten, und zwar in einer extrem niedrigen Dosis: auf G bezogen entsprach sie einer täglichen Aufnahme von 4 Nanogramm (=0,004 µg) pro Kg Körpergewicht und lag damit 125.000-fach niedriger als der vom BfR jetzt empfohlene Grenzwert für die tägliche Aufnahme beim Menschen von 0,5 mg/kg.

Untersucht wurden die bei toxikologischen Studien üblichen Parameter: klinische Symptome, Blutparameter, Nierenfunktion und Histopathologie. Das wesentliche Ziel in dieser Untersuchung war jedoch, das Muster der gesamten Ribonukleinsäuren (RNA), das so genannte Transkriptom, im Gewebe von Leber und Nieren zu erfassen. Dies erfolgte bei jeweils 10 Tieren der behandelten und der Kontrollgruppe. Leber und Nieren hatten sich in früheren Studien als die empfindlichsten Organe erwiesen.

Was sagt die Transkriptomanalyse aus?

Man kann heute das Muster der RNA bestimmen, so wie man es auch bei der DNA-Analyse macht. Im Gegensatz zur DNA ist das Muster der RNA bei jeder Zellart unterschiedlich, denn das RNA-Muster stellt ein Abbild des molekularen Bauplans und der Funktionen der jeweiligen Zellart dar. Das Transkriptom, also die RNA in ihrer Gesamtheit, bestimmt das Spektrum der Proteine, die eine Zellart charakterisieren. Ebenfalls im Gegensatz zur DNA verändert sich das Muster der RNA im Verlaufe der Entwicklung. Auch länger andauernde äußere Einflüsse können es beeinflussen. Das Transkriptom stellt also ein Spiegelbild der aktiven Teile der Erbinformation, der DNA dar.

Schädliche Einflüsse von z.B. radioaktiver Strahlung oder von bestimmten Giftstoffen lassen sich daran erkennen, dass sich das Transkriptom, also die Gesamtheit der von den aktiven Teilen des Genoms abbeschriebenen RNA, verändert.

Ergebnisse

Am Muster der Ribonukleinsäuren bei Leber- und Nierenzellen traten biologisch relevante und statistisch signifikante Veränderungen auf. Die Veränderungen waren in beiden Organen teilweise identisch und teilweise unterschiedlich. Insgesamt wurden sowohl im Lebergewebe als auch im Nierengewebe Unterschiede zu den Kontrollen bei über 4000 Gruppen von RNA-Abschnitten festgestellt. Jeder dieser RNA-Abschnitte repräsentiert ein Gen. Dabei gab es sowohl verminderte als auch erhöhte Gen-Aktivitäten, die bestimmten Funktionen zugeordnet werden können.

Erhöht war die Aktivität bei Genen, die für das Zerschneiden des RNA-Fadens in die Teile kodieren, die die Vorlage für die einzelnen Proteine darstellen. Erhöht war die Aktivität ebenso bei denjenigen Abschnitten, die die Struktur der Erbinformation DNA kontrollieren. Dagegen war die Aktivität bei den Abschnitten vermindert, die für Enzyme der Atmungskette kodieren.

Zusätzlich wurden beide Organe elektronenmikroskopisch untersucht. Die Zellstruktur der Leberzellen war deutlich verändert. Die quantitativ erfassten elektronenmikroskopischen Strukturveränderungen im Zytoplasma und der Zellkernregion betrafen das Verhältnis von Kern- zu Plasmavolumen, die Porendichte, die prozentualen Anteile von Heterochromatin, von fibrillären Zentren, von dichten fibrillären Komponenten und von granulären Komponenten. Auch die Zahl absterbender Zellen war erhöht. Bei den klinischen Parametern waren die Serum-Triglyceride erhöht, die Werte der Elektrolyte (Na, Cl, P und K) im Serum erniedrigt und im Urin erhöht. Zusätzlich war ein deutlicher Einfluss auf die Blutspiegel von Testosteron, Östradiol und Hypophysenhormonen erkennbar.

Kasten 3

Folgen der Störungen im epigenetischen System

1. Auslösung chronischer Erkrankungen

Krankhafte Veränderungen durch Stoffe in extrem geringer Konzentration sind seit langem bekannt. Hormone entfalten ihre Wirkung in äußerst geringen Mengen über eine Veränderung des Aktivierungsmusters der DNA. Giftstoffe, die eine hormonähnliche Wirkung haben, werden als endokrine Disruptoren bezeichnet. Sie können die Funktion der Geschlechtsdrüsen, der Schilddrüse, der Nebennieren, der Hypophyse und anderer Drüsen beeinflussen (Beispiel DDT). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das Umweltprogramm der Vereinten Nationen (UNEP) bezeichnen die Belastung mit endokrinen Disruptoren als „globale Bedrohung“. Das internationale Pestizidnetzwerk PAN hat in einer Liste 130 Pestizide mit endokriner Wirksamkeit zusammengestellt, von denen 37 zugelassen sind. Sie alle charakterisiert eine Eigenschaft: sie wirken bei sehr geringen Dosen und sind daher bei längerer Einwirkung hoch gefährlich. Hormonell wirksame Chemikalien, die in die Ablesung der genetischen Information eingreifen, werden mit gesundheitlichen Problemen in Verbindung gebracht, die immer häufiger auftreten. Beispiele sind der Anstieg von Fruchtbarkeitsstörungen, Brust- und Hodenkrebs, Diabetes, Fettleibigkeit oder Verhaltensstörungen und Lernprobleme bei Kindern. Fehler bei der Verdoppelung des Inaktivierungsmusters treten auch natürlicherweise auf. Im Laufe des Lebens werden die „Programmfehler“ immer häufiger. Sie sind die natürliche Ursache der Alterung eines Organismus. Bei einer Erhöhung der Fehlerrate durch Giftstoffe treten typische Alterserkrankungen wie Parkinson, Diabetes oder Bluthochdruck früher auf. Das sind die typischen Gesundheitsprobleme bei Menschen, die mit G-haltigen Pestiziden arbeiten.

2. Entstehung von Missbildungen

Während der Embryonalentwicklung wird die „Verpackung“ der Erbinformation neu aufgebaut. Die Differenzierung der Organe ist das Ergebnis der Entwicklung unterschiedlicher „Verpackungsmuster“ der DNA. Wird dieser hoch komplizierte und hoch empfindliche Prozess während der Zelldifferenzierung gestört, kommt es zu Missbildungen, oder der Embryo stirbt ab.

3. Entstehung von Krebs

Zu den vielen nutzlosen und den schädlichen Bereichen auf unseren DNA-Fäden gehören auch solche, bei denen durch den Wegfall der „Verpackung“ Krebszellen entstehen. Das kann in jedem Organ oder Gewebe durch Störung während der Zellteilung (Mitose) passieren. Die Wahrscheinlichkeit ist höher bei Geweben mit hoher Stoffwechselaktivität oder hoher Teilungsrate. Lymphome sind z.B. besonders häufig. Epigenetische Veränderungen gehören laut IARC zu den 10 Schlüsseleigenschaften Krebs-auslösender Substanzen.

4. Vererbung

Bei Einwirkung auf die sich vermehrenden Urgeschlechtszellen während der frühen Embryonalentwicklung können epigenetische Veränderungen auf die zweite, dritte und weitere Generationen übertragen werden. Sie wurden z.B. bei dem Fungizid Vinclozolin nachgewiesen ⁽¹⁰⁾. Epigenetische Vererbung einer erhöhten Anfälligkeit für Krankheiten durch Pestizide wurde

ebenfalls bei Landwirten beschrieben⁽¹³⁾. Auch die traurige Beobachtung, dass die Enkelkinder der Frauen, die beim Vietnam-Krieg während der Schwangerschaft mit Dioxinen in Kontakt gekommenen waren, heute noch missgebildete Kinder zur Welt bringen, könnte durch epigenetische Vererbung zu erklären sein.

Die Strukturveränderungen von Leber und Niere lassen sich denen am Transkriptom zuordnen. Auch die biochemischen Veränderungen, die die Nierenfunktion betreffen, fanden eine Entsprechung mit denen am Transkriptom. Die hormonellen Veränderungen weisen auf Funktionsstörungen hin, wie sie bei endokrinen Disruptoren auftreten (Kasten 3).

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die chronische Aufnahme von G aus Pflanzenschutzmitteln mit den obligatorischen Zusatzstoffen (Kasten 4) auch bei extrem niedrigen Mengen, wie sie inzwischen überall in der Umwelt vorliegen, zur Veränderung des Programms der DNA-Ablesung führen; mit Schäden, wie sie hier an Leber und Nieren beobachtet wurden. Durch den epigenetischen Wirkungsmechanismus habe G weitreichende Auswirkungen auf die Gesundheit von Menschen und Tieren.

Kasten 4

Zusatzstoffe und Gemische

Zusatzstoffe (Adjuvantien)

dienen der Stabilisierung der gebrauchsfertigen Lösung und der Wirksubstanzen. Sie erhöhen außerdem deren Aufnahme in die Pflanzen. Auch bei Roundup wird die Wirksamkeit von G durch Hilfsstoffe erhöht, da sie das Eindringen in die Pflanzenoberfläche ermöglichen oder erleichtern. Sie sind Betriebsgeheimnis und werden von den Behörden meist als inert angesehen. Toxikologische Daten oder Angaben zum Verbleib in der Umwelt sind kaum öffentlich verfügbar. Hilfsstoffe wie im Fall von Roundup die Tallowamine können aber auch einen Effekt bei tierischen Zellen haben und die Wirkung von G verstärken. In Zellkulturen erhöhten sie die toxische Wirkung sogar teilweise um das über 100-fache⁽¹¹⁾. Auf welcher biochemischen Grundlage das passiert, ist nicht geklärt. Der Nachweis epigenetischer Veränderungen bei sehr geringen Konzentrationen der eigentlichen Wirksubstanz G wird dadurch jedoch nicht widerlegt⁽¹²⁾, denn eine Eigenwirkung der Hilfsstoffe auf das epigenetische System ist sehr unwahrscheinlich. Dieser Effekt ist vielmehr dem G zuzuschreiben. Die Zusatzstoffe sind gleichsam die Türöffner für das Überwinden der zellulären Barrieren. Entscheidend für eine realistische Risikoabschätzung ist, dass die Menschen und die Organismen in der Umwelt auch den Zusatzstoffen ausgesetzt sind und nicht nur der Reinsubstanz.

Gemische

Für die häufig eingesetzten Gemische von mehreren Wirksubstanzen gilt, dass die Prüfung von Unterlagen zur Anwendungssicherheit von den Ländern erfolgt. Auch diese Daten werden als betriebsinterne Unterlagen eingestuft und sind der Öffentlichkeit nicht zugänglich. Eine sehr umfangreiche Literaturstudie zu Gemischen wurde bereits 2009 für die Europäische Kommission, Arbeitsgruppe Umwelt, erstellt⁽¹⁴⁾. Sie hatte ergeben, dass sich die Toxizität der Bestandteile einer Mischung addieren und teilweise potenzieren. Zurzeit will das BfR eine experimentelle Studie zu diesem Thema durchführen.

Schlussfolgerungen

Epigenetische Veränderungen sind bisher der blinde Fleck der Toxikologie. Sie zu erfassen, wurde mehrfach gefordert^(3,4,5). Das lässt sich aber nur mit hohem Aufwand durchführen. Nur wenige Forschergruppen sind bisher dazu in der Lage, so dass eine Routineprüfung für die Zulassung von Chemikalien kaum zu realisieren wäre. Das Beispiel G zeigt jedoch, welche Folgen es hat, wenn die bereits vorliegenden Forschungsergebnisse und Beobachtungen, die auf den epigenetischen Wirkmechanismus und die Bedeutung der Zusatzstoffe als Verstärker hinweisen, keine Berücksichtigung finden. Nicht nur bestimmte Zielorgane sind betroffen: epigenetische Mutationen betreffen auch die zellulären Atmungsorgane, die Mitochondrien⁽⁵⁾, die Bakterien unserer Darmflora^(7,9) und die Bodenbakterien⁽⁸⁾, jeweils mit weitreichenden Folgen⁽⁹⁾. Voraussetzung ist natürlich, dass G durch die Kernmembran in die Zellen eindringt. Die Hilfsstoffe, die bei der landwirtschaftlichen Anwendung das Durchdringen der pflanzlichen Zellwände der Pflanze ermöglichen, werden für die Zulassung der Wirksubstanz nicht berücksichtigt, obwohl sie keineswegs inert sind, sondern wesentlicher Teil des Wirkmechanismus. Die neue Studie⁽¹⁾ zeigt nun, dass auch bei einer Verdünnung, bei der eine eigene epigenetische Wirkung der Hilfsstoffe nicht wahrscheinlich ist, G durch diesen zweiten, epigenetischen Wirkungsmechanismus für zahlreiche chronischen Erkrankungen verantwortlich sein könnte. Hoch gefährlich sind diese Substanzen besonders deshalb, weil die Störungen im Transkriptom nicht reversibel sind. Die falsche Programmierung bleibt nach Wegfall der Belastung erhalten, eine Erholung findet nicht statt. Bei einer Einwirkung in der frühen Schwangerschaft kann sogar mit einer Übertragung einer entgleisten, epigenetischen Programmierung auf nachfolgende Generationen gerechnet werden^(10, 13).

Dem Amt für Risikobewertung wird seiner Aufgabe nicht gerecht: Die übliche Berechnung der akzeptablen täglichen Aufnahme (ADI-Wert) für Pestizide auf der Grundlage toxikologischer Versuche mit der Reinsubstanz mit wesentlich höheren Dosierungen führt zu einer falschen Risikoabschätzung. Es gibt auf Grund des Wirkmechanismus keine sichere Dosis, und damit ist auch die Berechnung solcher Grenzwerte wie ADI unzulässig.

Studien zur Wirkungsverstärkung durch mehrere verschiedene Adjuvantien sind bekannt (11, 12). Es reicht nicht aus, nur eine Komponente der Adjuvantien von G, die Tallowamine, zu verbieten. Eine valide Bewertung muss das tatsächliche Risiko für Mensch und Natur erfassen. Notwendig sind Prüfungen der Fertigpräparate und die Offenlegung aller Daten inklusive der Rezepturen. Betriebsgeheimnisse dürfen keinen höheren Stellenwert haben als die öffentliche Gesundheit und der Schutz der Umwelt.

Es gibt darüber hinaus mehrere Hinweise auf die epigenetische Wirkung von G und anderen Wirkstoffen (Literatur bei (1)). Diese müssen in Zukunft in geeigneter Weise untersucht werden, und Eingang in die Untersuchungsmethoden und Versuchspläne finden.

Auf Grund der neuen Erkenntnisse zu Glyphosat erscheint das Verbot der Substanz und der damit verwandten Stoffe wie Glufosinat zwingend. Wirtschaftliche Gründe dürfen keine Priorität vor dem Schutz der Gesundheit haben.

Danksagung

für die kritische Durchsicht des Manuskripts danke ich Prof. Anton Safer und Julia Sievers.

Literatur

- (1) Mesnage R, Arno M, Costanzo M, Malatesta M, Séralini GE, Antoniou MN (2015): Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose Roundup exposure. *Environmental Health* 14:70. DOI 10.1186/s12940-015-0056-1
- (2) Kegel B (2011): Epigenetik. DuMont Buchverlag. ISBN 978-3-8321-9528-1.
- (3) Szabo DT (2014): Transcriptomic biomarkers in safety and risk assessment of chemicals. In: Biomarkers in Toxicology, Academic Press. Chapter 62. 1033-1038.
- (4) Collatta, M Bertazzi, PA, Bollati, V (2013): Epigenetics and pesticides. *Toxicology* **307**:35-4.
- (5) van der Wijst MGP, Rots MG (2015): Mitochondrial epigenetics: an overlooked layer of regulation? *Trends in Genetics* **31** (7):353-356.
- (6) International Agency for Research on Cancer (IARC) (2015): Some Organophosphate Insecticides and Herbicides: Diazinon, Glyphosate, Malathion, Parathion, and Tetrachlorvinphos. Volume 112. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/index.php>.
- (7) Lu W, Li L, Chen M, Zhou Z, Zhang W, Ping S, Yan Y, Wang J, Lin M (2013): Genome-wide transcriptional responses of *Escherichia coli* to glyphosate, a potent inhibitor of the Shikimate pathway enzyme 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase. *Mol Biosyst* **9**:522-530.
- (8) Abdel-Mallek AY, Abdel-Kadar MI, Shonkeir AM (1994): Effect of Glyphosate on fungal population, respiration and the decay of some organic matters in Egyptian soil. *Microbiol Res* **149**:69-73.
- (9) Samsel A, Seneff S (2013): Glyphosate's suppression of cytochrome P450 enzymes and amino acid biosynthesis by the gut microbiome: pathways to modern diseases. *Entropy* **15**:1416-1463.
- (10) Anway MD, Leathers C, Skinner MK (2006): Endocrine disruptor Vinclozoline induced epigenetic transgenerational adult-onset disease. *Endocrinology*, **147**(12):5515-5523; <http://dx.doi.org/10.1210/en.2006-0640>.

- (11) Mesnage R, Defarge N, Spiroux de Vendomois J, Seralini GE (2015): Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food Chem Toxicol* **84**:133-153.
- (12) Mesnage, R., Defarge, N., Spiroux de Vendômois, J., & Séralini, G.-E. (2014). Major Pesticides Are More Toxic to Human Cells Than Their Declared Active Principles. *BioMed Research International*, 2014, 179691. <http://doi.org/10.1155/2014/179691>
- (13) Nilsson EE, Skinner MK (2015): Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease susceptibility. *Translat Res* **165**:12-17.
- (14) Kortenkamp A, Bakhaus T, Faust M (2009): State of the Art Report on Mixture Toxicity - Final Report, Contract No. 070307/2007/485103/ETU/D.1 to European Commission, pp.1-391.