

BioFokus

Lösen gentechnisch
veränderte Nahrungsmittel
Allergien aus?

Prof. Dr. Beda M. Stadler

Forschung für Leben



Impressum

Autor:

Prof. Dr. Beda Stadler
Institut für Immunologie und Allergologie
der Universität Bern
Sahlhaus 2, 3010 Bern
beda.stadler@dkf6.unibe.ch

Redaktion:

Prof. Dr. Vladimir Pliska,
Astrid Kugler, dipl. geogr.

Gestaltung:

Barbara Pfister, Dominik Ogilvie

Herausgeber:

Verein «Forschung für Leben»

Präsident:

Prof. Dr. Adriano Aguzzi

Geschäftsstelle:

Verein «Forschung für Leben»
Postfach, 8033 Zürich
Tel. 01 365 30 93, Fax 01 365 30 80
contact@forschung-leben.ch
<http://www.forschung-leben.ch>

Bankverbindung:

ZKB Wiedikon, Kto. 1115-1277.952

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache.

Lösen gentechnisch veränderte Nahrungsmittel Allergien aus?

Was ist eine Allergie?

Unser Körper kann zwischen «eigen» und «fremd» unterscheiden. Deswegen gelingt es uns, fremde Eindringlinge wie Viren oder Bakterien abzuwehren. Manche Leute wehren sich aber gegen harmlose Substanzen wie Hausstaub oder Pollen und produzieren dann Antikörper, die man Immunglobulin E (IgE) nennt. Es sind dies Allergiker, die z.B. Heuschnupfen oder Asthma haben. Kommen diese Patienten mit den sonst harmlosen Substanzen in Kontakt, beginnt eine unheilvolle Abwehr durch das Immunsystem. Eine Batterie von chemischen Abwehrstoffen wird freigesetzt, um den vermeintliche Feind anzugreifen. Dabei kommt es zu unangenehmen und manchmal sogar zu lebensbedrohenden Symptomen.

Was verursacht eine allergische Reaktion?

Hunderte von Substanzen können eine allergische Reaktion auslösen. Man nennt sie «Allergene». Am häufigsten sind das Hausstaub (genauer: Milben, die darin vorkommen), Pflanzenpollen, Schimmelpilze, Tierhaare, Insektengifte sowie einige Chemikalien, Nahrungsmittel, und Medikamente. Eine allergische Reaktion kann überall im Körper ablaufen, häufig beobachtet man sie in der Haut, in den Augen, in der Nase, im Rachen, in der Lunge, im Magen oder Darm – Orte, an denen es spezialisierte Immunzellen gibt, welche inhalierte oder geschluckte Eindringlinge bekämpfen.

Die Angst vor Allergien

Bis heute weiss man aber eigentlich nicht, warum jemand zum Allergiker wird. Somit nehmen die meisten Leute an, sie könnten jederzeit selber zu dieser Patientengruppe gehören. Besonders wenn es um «Genfood» geht, hält sich die Behauptung hartnäckig, durch gentechnische Veränderungen könnten unbemerkt Allergene in unseren Nahrungsmitteln auftauchen. Eigentlich gibt es dafür

keine handfesten Argumente. Trotzdem hat sich die Mär von den Allergenen bis heute in der öffentlichen Debatte gehalten.

Die Angst vor Allergien scheint nicht unbegründet zu sein, kennt doch fast jeder jemanden mit der einen oder anderen Allergie. Die Inhalationsallergien haben in den letzten zwanzig Jahren tatsächlich zugenommen. Mittlerweile leiden 30 bis 35 Prozent der westlichen Bevölkerung unter Allergien und Überempfindlichkeiten (d.h., die Allergieprävalenz* beträgt 30 bis 35 Prozent). Glaubt man den Trendanalysen, ist die Tendenz weiter steigend. Mit den dort angenommenen Zuwachsraten würde es höchstens noch 40 Jahre dauern, bis die ganze westliche Zivilisation unter Allergien leiden würde.

Doch so einfach ist es nicht! Einige Studien haben festgestellt, dass in Moskau die Allergieprävalenz etwa fünf Prozent, und in den baltischen Staaten etwa elf Prozent beträgt. Nur industrialisierte Länder wie Schweden oder die Schweiz weisen eine Prävalenz von über 30 Prozent auf. Rasch war eine Erklärung zur Hand. Man vermutete, dass die Umweltverschmutzung die Allergien ausgelöst habe. Später erschienen Arbeiten, die zeigten, dass ein direkter Zusammenhang unwahrscheinlich ist. So hatten zum Beispiel die Leute in Ostdeutschland deutlich weniger Allergien als die Vergleichspopulation in Westdeutschland, obwohl man wegen der Trabi-Abgase und anderer Industrie-Emissionen das Gegenteil vermutet hatte. Die hohen Allergieprävalenzen in den westlichen Staaten und die Ursache für ihre epidemische Ausbreitung können bis heute nicht erklärt werden.

Missbrauchte Arbeitshypothesen

Zu Beginn der Forschung mit gentechnisch veränderten Organismen (GVO) hatten die Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen zu Recht Arbeitshypothesen entworfen, die

* Die mit Stern versehenen, zentralen Begriffe werden im Glossar auf der letzten Seite kurz erläutert.

einem allgemeinen Aufruf gleich kamen, bestimmte Fragen genauestens zu prüfen [1]. «Genfood führt zu Allergien» war eine dieser Arbeitshypothesen. Schlimm ist, dass in der öffentlichen Debatte noch heute die längst überholten Argumente angeführt werden, weil man die wissenschaftliche Entwicklung und die neuen Einsichten partout nicht zur Kenntnis nehmen will. Dass dies die wissenschaftliche Arbeit behindert, liegt auf der Hand.

Folgendes Beispiel zeigt, wie die Allergieangst trotz besseren Wissens geschürt wird: Die Sojabohne hat man mit dem methionin- und zysteinreichen Protein α S-Albumin, einem Gen aus der Paranuss, gentechnisch verändert, um die Qualität der Sojabohne zu verbessern. Es wäre vorteilhafter und vermutlich auch billiger, «natürliches» Methionin und Zystein in der Pflanze zu synthetisieren, statt im Nachhinein diese Aminosäuren ins Tierfutter zu mischen, wie man das heute macht. Diese Sojabohne war nur als Tierfutter gedacht und hat das Labor nie verlassen, weil die neuen Vorschriften für die Herstellung von gentechnisch veränderten Lebensmitteln bereits in Kraft waren und die Forscher feststellten, dass das verwendete Transgen* – das Albumin – in der Paranuss allergisch wirken kann. Obwohl die gentechnisch veränderte Sojabohne nie als menschliches Nahrungsmittel in Frage kam, wurde sie von den Kritikern der Gentechnik stets als Beispiel für die Allergiegefahr angeführt, welche von GVO ausgehe. Die Sojabohne ist aber gerade ein Beispiel dafür, dass die Kontrollmechanismen rund um die Inverkehrsetzung von gentechnisch veränderten Produkten sehr gut funktionieren, auch wenn es nur um ein minimales Gefahrenpotential geht.

Allergien und die traditionelle Pflanzenzucht

Wenn wir annehmen, gentechnische Veränderungen könnten zur Entstehung von neuen Allergenen führen, dann müsste auch eine Vielzahl der Pflanzen allergen wirken, die sowohl aus der konventionellen, als auch der unkonventionellen Zucht hervorgegangen sind (und die eventuell mit den in der Lebensmitteltechnologie eingesetzten Prozessen verarbeitet wurden). Zum Beispiel wurden allein durch radioaktive Bestrahlung, dem so genannten «Radiation Breeding», 2225 neue Pflanzenvarietäten geschaffen. Sie schmücken als Zierpflanzen die Gärten oder bereichern

als Obst und Gemüse unseren Speisezettel. Es gibt keinen einzigen Hinweis darauf, dass dadurch je ein neues Allergen entstanden wäre, und dies obwohl massivste Genmanipulationen vorliegen.

Was sind eigentlich Allergene?

Die Frage lautet nun, welche Stoffe aufgrund ihrer physikalischen, chemischen oder biochemischen Eigenschaften als Antigene* wirken können. Hier herrscht noch eine gewisse Unsicherheit. Gesichert ist, dass den typischen Nahrungsmittelallergenen bestimmte Eigenschaften gemeinsam sind. Dazu gehört unter anderem, dass sie im menschlichen Magen-Darm-Trakt nur schwer abbaubar sind. Das ist zu erwarten, weil nur Eiweisse, die nicht enzymatisch verdaut werden, nach der Magenpassage in der Schleimhaut des Darms von Immunzellen und Antikörpern erkannt werden. Die allermeisten Eiweisse, die wir aufnehmen, überleben die harschen Bedingungen in Magen (hohe Salzsäurekonzentration, protein-spaltende Enzyme) und Darm nicht. Das ist auch zweckmässig, denn nur abgebaute Eiweisse haben einen Nährwert.

Verdauungstest für Allergene

Die einfache Erkenntnis, dass das Verdauungssystem dazu da ist, Nahrungsmittel abzubauen, wurde schon früh von der Industrie genutzt. Man entwickelte ein Testsystem, das den Magen simuliert, um den Nährwert eines Eiweisses zu belegen. In diesem Zusammenhang bestätigte man, dass Nahrungsmittelallergene stabil sind und, wie bereits erwähnt, im Magen-Darm-Trakt nur schwer abgebaut werden. Die Agroindustrie, welche gentechnisch veränderte Lebensmittel herstellt, hat sich diesen Test zur Überprüfung von allfälligen Allergenen zunutze gemacht. Er ist heute Bestandteil der Zulassungsbedingungen für gentechnisch veränderte Produkte.

Interessant aber ist, dass der Test bei bestimmten Neuzüchtungen des traditionellen Pflanzenbaus oder des Biolandbaus, die erwiesenermassen genetische Veränderungen aufweisen, nicht angewendet werden muss. Hier wird also mit zwei Ellen gemessen – aus Unwissenheit oder aus politischem Kalkül?

Allergen-produzierende Gene

Allergene flössen vielleicht unter anderem Angst ein, weil sie in sich das Wort «Gen» tra-

gen. Denn wie für jedes andere Eiweiss gibt es selbstverständlich auch Gene für jene Eiweisse, die wir «Allergene» nennen. Möglicherweise misstraut man dem ehemals wissenschaftlich präzisen Ausdruck, der besagen will, dass es sich um Eiweisse handelt, die eine allergische Reaktion «generieren».

Wie auch immer: Seit einigen Jahren hat die Jagd nach den Allergen-Genen begonnen. Heute kann festgestellt werden, dass die Mehrheit – wahrscheinlich mehr als 99% – der klinisch relevanten Allergene sequenziert ist. Das Klonieren der vielen verschiedenartigen Allergene hat erste Erfolge gebracht, die aber noch immer schwierig zu kommunizieren sind.

Die allergische Kreuzreaktion

Es mag verständlich sein, dass jemand, der eine Allergie auf Kirschen hat, zugleich auch Probleme mit Aprikosen, Pflaumen und Pfirsichen haben kann. Diese Früchte gehören zur gleichen Pflanzenfamilie, den *Prunoideae*, und in allen kommt das gleiche Hauptallergen vor. Selbst für den Laien mag dieser Umstand nicht mehr erstaunlich sein, da wir in der Zwischenzeit wissen, dass selbst in Hefen oder Bakterien die gleichen Gene wie bei uns Menschen vorkommen können.

Patienten glauben oft, dass sie auf verschiedene Pflanzen oder Stoffe in der Umwelt reagieren, und nehmen folglich an, dass dies eine Reaktion auf verschiedene Allergene sei. Für den Arzt und den Wissenschaftler ist mittlerweile klar, dass oft gar nicht so sehr verschiedene Allergene im Spiel sind, sondern sehr ähnliche Antigene*, die vom Immunsystem verwechselt werden. Man spricht dabei von Kreuzreaktionen*. Oft ist die Situation aber nicht so einfach, dass man für ein bestimmtes Nahrungsmittel eine Kreuzreaktion vorhersagen kann. Um auf das obige Beispiel zurückzukommen: Da Pfirsiche, Aprikosen und Pflaumen ähnlich aussehen, ist die Vorhersage relativ einfach.

Wie ist es aber bei einem Patienten mit einer Latex-Allergie, der zugleich Probleme mit Bananen und Avocados hat? Wo steckt da der gemeinsame Nenner? Handelt es sich hier jedes Mal um das gleiche Allergen, oder nur um ein ähnliches Eiweiss in den verschiedenen Pflanzen? Bloss aufgrund einer klinischen Reaktion lässt sich dies ohnehin nicht unterscheiden.

Dazu ein interessantes Beispiel. Man fand heraus, dass Leute, die eine Kirschenallergie haben, zugleich Probleme mit Haselnüssen, Karotten, Äpfeln, Sellerie und Birnen haben können. Diese Früchte und Gemüse gehören zu verschiedenen Pflanzenfamilien. Man stellte fest, dass ihre Hauptallergene eine starke Sequenzhomologie* zum Inhalationsallergen* Bet v 1 aufweisen, dem Hauptallergen der Birkenpollen.

Es gibt nur wenige Allergene

Aus dieser Feststellung ergibt sich die Frage, wie viele Allergene es eigentlich gibt und ob bei Kreuzreaktionen immer dasselbe Allergen der Auslöser ist. In der Vergangenheit hoffte man, mit dem Studium der Kreuzreaktionen anhand von Patientenserien diese Fragen beantworten zu können. Unser Forschungsansatz war anders. Wir haben die Arbeitshypothese aufgestellt, dass Allergene gemeinsame Strukturen aufweisen, und dass sich diese gemeinsamen Strukturen in der Primärsequenz der Allergene widerspiegeln.

Dieser Gedanke ist selbst für viele Wissenschaftler nicht nahe liegend, da oft von der Annahme ausgegangen wird, dass ein paar Aminosäuren, die mit jenen in einem Allergen identisch sind, bereits genügen könnten, um sie als Allergen ähnlich identifizieren zu können. Aufgrund dieser Annahme haben die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Welternährungsorganisation (FAO) Regeln aufgestellt, nach welchen die Zulassung von gentechnisch veränderten Produkten zu kontrollieren sei.

Wenn heute eine Firma ein gentechnisch verändertes Nahrungsmittel auf den Markt bringen will, und in diesem Nahrungsmittel ein neues Eiweiss vorkommt, das sechs identische Aminosäuren in der gleichen Reihenfolge aufweist wie in einem Allergen, muss man das Produkt als «Allergen enthaltend» deklarieren. Eine weitere Regel lautet, dass 35 Prozent Sequenzhomologie auf einer Strecke von 80 Aminosäuren ebenfalls ein Warnsignal bedeuten, und man das neue Produkt als Allergen klassifizieren muss.

Erforschung von Allergenstrukturen mittels Bioinformatik

Es ist richtig, dass zwei Eiweisse in ihrer chemischen Struktur ähnlich aussehen können. Damit sie aber von einem Antikörper

verwechselt werden können, genügt unter Umständen eine bestimmte Faltung in ihrer Struktur, ein so genanntes Epitop*. Es ist also nicht nötig, dass sich die beiden Eiweisse in ihrer ganzen Struktur ähnlich sein müssen; nur gewisse «strukturelle Motive» (d.h., gleiche Teilsequenzen in verschiedenen Molekülen) können für die allergischen Eigenschaften von Bedeutung sein.

Diese Tatsache haben wir uns zu Nutze gemacht und nach strukturellen Motiven in den Sequenzen von Allergenen gesucht.

Zunächst war es notwendig, eine Datenbank mit sämtlichen derzeit bekannten Gensequenzen der Allergene aufzubauen. Mittels mathematischen Algorithmen aus der Bioinformatik haben wir die Eiweisse abgetastet und nach gemeinsamen strukturellen Motiven gesucht. In den rund 800 zuverlässigen und bekannten Allergensequenzen haben wir schliesslich nur 52 verschiedene Motive gefunden.

Einerseits ist erstaunlich, dass es nur so wenige gemeinsame Motive gibt, andererseits war dieses Ergebnis auf Grund der klinisch häufigen Kreuzreaktionen zwischen Allergenen zu erwarten gewesen.

Die Allergenvorhersage

Mit Hilfe dieser 52 gefundenen Motiven konnten wir ein neues Verfahren entwickeln, welches erlaubt, die Allergenizität von Eiweissen vorherzusagen. Mit diesen Motiven alleine lassen sich bereits mehr als 85 Prozent der bekannten Allergene vorhersagen. Falls man die restlichen wenigen Sequenzen, in denen keine zuverlässigen Motive gefunden wurden, dazu nimmt, ist die Vorhersage sehr zuverlässig.

Warum aber diese Mühe, da es doch bereits die Regeln der FAO und der WHO gibt, wie sie oben dargelegt wurden? In der Antwort auf diese Frage steckt ein humoristischer Aspekt: Wir haben nämlich die FAO- und WHO-Regeln auf alle Eiweisse angewandt, die in der Swiss-Prot-Datenbank gespeichert sind. Wir staunten nicht schlecht, als wir feststellten, dass nach diesen Regeln etwa 67 Prozent der Eiweisse als Allergene gelten müssten. Da dies in der Praxis nicht der Fall ist, müssen wir davon ausgehen, dass niemand bei der FAO oder der WHO je diese Regeln wirklich angewendet hat. Selbst als wir das

Genom des Reises, in dem ein paar wenige Allergene vorkommen, analysiert haben, hat uns das Resultat erstaunt: Gemäss WHO und FAO wären nämlich 76 Prozent der durch die Gene des Reises produzierten Eiweisse Allergene. Ferner müssten aufgrund dieser Analyse auch 43 Prozent der menschlichen Gene Allergene produzieren. Selbst ein Laie würde bei einem derartigen Resultat sofort feststellen, dass dies nicht stimmen kann. Interessanterweise haben sich die FAO- und WHO-Regeln bis heute gehalten.

Wie weiter?

An der so genannten Asilomar-Konferenz 1974 in Kalifornien fanden sich 140 Molekularbiologen aus 16 Ländern ein, um angesichts der Möglichkeiten, die sich schlagartig mit der damals neuen Gentechnologie auftaten, die Fortführung dieser Forschung unter strikten Kontrollauflagen in den Laboratorien zu beschliessen. Diese «Selbstbeschränkung» hat in der Öffentlichkeit Ängste ausgelöst. Wenn Wissenschaftler sich Sorgen machen, müssen diese Sorgen doch begründet sein! Und es könnte daher doch zutreffen, dass neue Allergene durch diese neue Technologie in den Nahrungsmitteln auftauchten. Da wir in der Zwischenzeit herausgefunden haben, dass dem nicht so ist, müssten wir dies auch der Öffentlichkeit kommunizieren können.

Es bleibt die Frage, wie lange die FAO und WHO brauchen, um ihre heute gültigen Regeln zu revidieren. Das Prozedere ist im Normalfall recht umständlich und wird einige Expertentreffen benötigen. Es ist ja auch nicht ganz einfach zuzugeben, dass die viel zu strengen Regeln, die man in die Welt gesetzt hat, der Sache nicht dienlich sind. Ein klares Wort der FAO oder der WHO wäre hilfreich, um die Ängste bei den Konsumentinnen und Konsumenten abzubauen.

Glossar

Antigen: Eine Substanz, die mit für sie spezifischen Antikörpern (Immunglobulinen) in den Körperflüssigkeiten und -geweben in Wechselwirkung kommt und einen Antigen-Antikörperkomplex bildet. In diesem Komplex ist das Antigen fest gebunden und kann nicht als freie Form wirken. Allergene sind eine Untergruppe von Antigenen.

Epitop: Bereich auf einem Molekül, welcher durch ein Antikörper erkannt (gebunden) werden kann.

Inhalationsallergen: Allergieauslösende Substanz, die durch Atemwege in den Organismus eindringt.

Kreuzreaktion: Spezifische IgE-Antikörper reagieren mit mehreren Allergenen.

Prävalenz: Häufigkeit, in der eine bestimmte Krankheit (oder ein bestimmtes Merkmal) in einer bestimmten Bevölkerung (Population) vorkommt.

Proteinsequenz: Abfolge der Aminosäuren, wie sie aus der chemischen Analyse des Proteins oder seines Gens erschlossen wird.

Sequenzhomologie: Die Ähnlichkeit zwischen zwei oder mehreren Genen oder Proteinen in der Abfolge ihrer Bausteine.

Transgen: Transgene Organismen sind genetisch modifizierte Organismen, denen man Fremdgene aus anderen Organismen oder künstlich völlig neue konstruierte Gene in ihr Genom integriert hat.

Literatur

- [1] Berg P, Baltimore D., Boyer H. W., Cohen S. N., Davis R. W., Hogness D. S., Nathans D., Roblin R. Watson J. D., Weissman S., Zinder N. D.: Potential bio-hazards of recombinant DNA molecules (Letter) Science, 1974 Jul 26; 185 (148):303
- [2] Stadler Michael B. and Stadler Beda M.: Allergenicity prediction by protein sequence. The FASEB Journal express article 10.1096/fj.02-1052fje. Published online April 22, 2003
- [3] www.who.int/fsf/GMfood/index.htm

Mitgliedschaft beim Verein «Forschung für Leben»

- Ich werde gerne **Mitglied** des Vereins
«Forschung für Leben».
Mitgliederbeitrag jährlich: CHF 50.–
- Ich/wir werde(n) gerne **Gönner** des Vereins
«Forschung für Leben».
Gönnerbeitrag jährlich: CHF 500.–

Name:

Vorname:

Adresse:

PLZ / Ort:

Telefon:

E-Mail:

Bitte einsenden an:

«Forschung für Leben», Postfach, 8033 Zürich
Fax: 01 365 30 80, Mail: contact@forschung-leben.ch