



Bioteknologinemnda

The Norwegian Biotechnology Advisory Board

Direktoratet for naturforvaltning
Tungasletta 2
7485 Trondheim

Vår ref: 521 05/074-2

Deres ref: 2003/3402ART-BM-EO

Dato: 24.01.2006

Sluttbehandling av genmodifisert mais C/DE/02/9, linje MON863 fra Monsanto

Bioteknologinemnda viser til brev fra Direktoratet for naturforvaltning (DN) av 25.11.05 om sluttbehandling i Norge av den genmodifiserte maislinjen MON863 fra Monsanto etter utsetningsdirektiv 2001/18/EF. Nemnda er bedt om å vurdere godkjenningen opp mot genteknologiloven på bakgrunn av informasjonen som DN har vedlagt.

Fordi det forventes at linje MON863 om kort tid blir godkjent også som mat i EU, ønsker DN at linjen også vurderes som mat under sluttbehandlingen i Norge.

Bioteknologinemnda har ikke fått linje MON863 på høring etter utsetningsdirektiv 2001/18/EF tidligere. MON863 har fått innsatt et markør-gen for antibiotikaresistens (*nptII*) og myndighetene vurderte i sin tid linjen som lite aktuell etter norske forhold, sett opp mot norsk regelverk som forbyr slike gener i visse typer produkter (se nedenfor). I ettertid har Miljøverndepartementet slått fast at også slike GMO skal undergå normale saksbehandlingsrutiner etter utsetningsdirektiv 2001/18/EF, i tråd med EU-prosedyrene med to høringsrunder før en endelig beslutning fattes.

Linje MON863 ble godkjent i EU 8. august 2005 til bruk som annen mais (inkludert dyrefôr) med unntak av dyrking og bruk som mat. Den opprinnelige notifikasjonen fra tyske myndigheter omfatter også hybrid MON863 x MON810, men denne aktuelle sluttbehandlingen gjelder kun for linje MON863. Dette skyldes at EFSA (European Food Safety Authority) internt ikke har kunnet enes om hvorvidt helsesikkerheten til hybrid MON863 x MON810 kan vurderes på bakgrunn av data fra hver av de to enkeltlinjene eller ikke.

Genmodifisering

Linje MON863 er genmodifisert ved hjelp av en partikkelaksellerator ("genkanon") og er motstandsdyktig mot biller av type maisrotborer (*Diabrotica*-arter) grunnet det innsatte toksingenet *Cry3Bb1* fra jordbakterien *Bacillus thuringiensis*. Uttrykket av *cry*-genet kontrolleres av en modifisert utgave av *CaMV 35 S* promotor fra blomkål mosaikkvirus. Linjen inneholder også markørgenet *nptII* for antibiotikaresistens fra tarmbakterien *E. coli* under kontroll av *35 S* promotor.

Antibiotikaresistensgener og regelverk

EUs utsetningsdirektiv 2001/18/EF slår fast at antibiotikaresistensmarkørgener i genmodifiserte planter som kan ha ugunstige effekter på miljø eller menneskers helse skal fases ut. I EU har man på denne bakgrunn foretatt en inndeling av antibiotikaresistensgener i tre "fareklasser". Genet *nptII* er klassifisert i den "snilleste", gruppe 1. EFSA ser dermed ingen grunn til å legge restriksjoner på bruken av markørgenet *nptII* i GMO, verken i feltforsøk eller i kommersielle landbruksvekster.

I Norge vedtok Stortinget i forbindelse med behandlingen av Matmeldingen (St. meld. nr. 40) (1996-1997):

"Stortinget ber Regjeringen om å forby produksjon, import og utsetting av alle genmanipulerte produkter som inneholder gener som koder for antibiotikaresistens, og å arbeide for internasjonale forbud på dette området."

I den norske genteknologiloven er det ikke nedfelt et absolutt forbud mot organismer som inneholder antibiotikaresistensmarkørgener. Likevel har vi i forskrifts form et forbud mot genmodifiserte næringsmidler og næringsmiddelingsredienser med innsatte antibiotikaresistensgener (som trådte i kraft 01.06.02) og tilsvarende forbud i forskrift om fôrvarer (av 07.11 02), hvor det i §8 står at

"Det er forbudt å tilvirke, importere og framby fôrvarer som inneholder gener som koder for antibiotikaresistens, der disse genene er tilført ved genmodifisering og kan påvises i sluttproduktet."

I forbindelse med norske myndigheters pågående arbeid med å harmonisere regelverk etter EØS-avtalen, har man ønsket en faglig vurdering av risikoen ved å benytte genmodifiserte organismer som inneholder markørgener for antibiotikaresistens, norsk status for bruken av antibiotika og tilstedeværelsen av resistensgener i ulike bakteriepopulasjoner. Vitenskapskomiteen for mattrygghet under Mattilsynet har på denne bakgrunn bestilt en utredning fra et ad hoc-utvalg (Nielsen et al. 2005¹) og senere uttalt at EUs inndeling av antibiotikaresistensgener i tre fareklasser kan brukes også under norske forhold. Komiteen anser at risikoen ved bruk av *nptII*-genet i GMO er lav.

¹ Nielsen KM, Berdal KG, Kruse H, Sundsfjord A, Mikalsen A, Yazdankhah S and Nes I. (2005): *An assessment of potential long-term health effects caused by antibiotic resistance marker genes in genetically modified organisms based on antibiotic usage and resistance patterns in Norway*. VKM-Report

Bioteknologinemndas kommentarer til sluttbehandlingen av mais MON863

Helse:

Søker har foretatt analyser av enkeltkomponenter i frø fra MON863 og umodifisert kontrollhybrid. Selv om det er funnet statistiske forskjeller i enkeltkomponenter, finner Bioteknologinemnda at målingene ligger innenfor typiske verdier for andre maissorter som er rapportert i litteraturen.

Fôringsforsøk på rotte og broiler og akuttoksisitetstester i mus gir ingen indikasjon på at den ernæringsmessige kvaliteten til MON863 er forskjellig fra umodifisert mais.

Til tross for at *Bacillus thuringiensis* (som inneholder cry-proteiner) har vært i bruk som sprøytemiddel i landbruket over flere tiår, er det ingen bekreftede rapporter om allergiske reaksjoner. Det er imidlertid vist at et protein som er beslektet med det aktuelle Cry3Bb1-proteinet i MON863, nærmere bestemt Cry1Ac, kan binde seg til musetarmoverflaten og indusere immunologiske reaksjoner mot seg selv og mot andre proteiner samtidig². Det kan dermed ikke så langt utelukkes at Cry3Bb1 i MON863 kan ha tilsvarende adjuvanseffekt. I så fall kan dette teoretisk føre til utvikling av allergi mot mat og fôr som spises sammen med mais også av typen MON863. Bioteknologinemnda vil uansett hevde at alle aspekter ved bruk av Bt-mais til mat og fôr ikke nødvendigvis er kartlagt og at videre studier av cry-proteinenes skjebne i fordøyelsessystemet er ønskelig for å kunne vurdere effekt på helse til mennesker og dyr nærmere.

Forskningsresultater den senere tid tyder på at 35S-promoterer fra blomkålmosaikkvirus ikke bare er aktiv i planter, men at den også er i stand til å drive genuttrykk i mammalske og humane cellelinjer (se eksempelvis Vlasák et al. 2003³ og Myhre et al. 2005/2006⁴). På bakgrunn av at DNA kan tas opp i mage/tarm, kan teoretisk sett en rekombinasjon mellom et DNA-fragment inneholdende 35S-promoter og vårt eget arvemateriale gi fysiologiske effekter. Dette kan være en aktuell problemstilling for en genmodifisert plante som spises i store kvanta av mennesker og dyr.

Ut fra medisinske- og veterinærmedisinske hensyn mener flere av Bioteknologinemndas medlemmer at en overføring av antibiotikaresistensgenet *nptII* (som gir resistens mot kanamycin, neomycin, paromycin, butirosin, gentamicin B, geneticin) fra mat eller fôr til bakteriefloraen i mage/tarm er uønsket og bør forhindres, selv om sannsynligheten for at hendelsen skjer er lav.

² Vazquez-Padron et al. 2000: *Cry1Ac protoxin from Bacillus thuringiensis sp. kurstaki HD73 binds to surface proteins in the mouse small intestine*. Biochem Biophys Res Commun., 271:54-8; Vazquez et al. 1999: *Bacillus thuringiensis Cry1Ac protoxin is a potent systemic and mucosal adjuvant*. Scand J Immunol., 49: 578-84.; Moreno-Fierros et al. 2003: *Intranasal Cry1Ac protoxin is an effective mucosal and systemic carrier and adjuvant of Streptococcus pneumoniae polysaccharides in mice*. Scand J Immunol., 57: 45-55; Rojas-Hernández et al. 2004: *Intranasal coadministration of the Cry1Ac protoxin with amoebal lysates increases protection against Naegleria fowleri meningoencephalitis*. Infect Immun., 72:4368-4375

³ Vlasák et al. (2003): *Comparison of hCMV immediate early and CaMV 35 S promoters in both plant and human cells*. Journal of Biotechnology 103: 197-202.

⁴ Myhre et al.: *The 35S CaMV plant virus promoter is active in human enterocyte-like cells*. European Food Research and Technology, Publisher: Springer-Verlag GmbH, ISSN: 1438-2377 (Paper 2006) 1438-2385 (Online 2005)

Miljø:

Selv om maislinje MON863 ikke skal dyrkes i EU/EØS-området, er det muligheter for at frø kan komme på avveie i de ulike omsetningsledd og dermed representere en kilde for uønsket genspredning. Når det gjelder spredning av maisplanter i europeisk natur er det imidlertid liten fare for dette, siden frø bare kan overleve milde vintre i det sørlige Europa og plantene krever omfattende kultivering. Mais har ikke har ville slektninger i vår verdensdel og pollenet er tungt og kan bare spres over begrensede avstander.

Bioteknologinemnda er av den oppfatning at overføring av antibiotikaresistensgenet *nptII* fra fôrvarer eller mat der MON863 inngår til bakteriefloraen i jordsmonn, er uønsket. Nielsen *et al.* (2005) hevder imidlertid at tilstedeværelsen av *nptII*-genet i genmodifiserte planter, som linje MON863, ikke er en signifikant kilde til slike resistensgener i bakterier sammenlignet med de *nptII*-genene som allerede er tilstede i bakteriepopulasjoner i naturen. Videre hevdes det i denne rapporten at horisontal overføring av antibiotikaresistensmarkørgener etter all sannsynlighet inntreffer svært sjelden.

Fordi søknaden ikke omfatter dyrking av MON863 i EU/EØS-området, har søker ikke inkludert opplysninger relatert til dyrking, dyrkingssteder og mulige effekter på ikke-målorgansimer. Bioteknologinemnda har altså ikke blitt forelagt dokumentasjon som muliggjør en vurdering av maislinjens innvirkning på miljøet gjennom dyrking og eventuelle endringer i praksis.

Etikk, samfunnsnytte og bærekraft:

Bioteknologinemnda er i utgangspunktet positiv til at moderne teknologi brukes i landbruket dersom dette kan føre til mer bærekraftig produksjon med redusert bruk av miljøfarlige kjemikalier. Dyrking av den insektresistente maislinjen MON863 kan teoretisk medføre redusert bruk av sprøytemidler, og i så fall teller dette i samfunnsnyttig retning og kan være et bidrag til en mer bærekraftig utvikling. Så er imidlertid ikke sannsynliggjort av søker. Det er heller ikke, etter det Bioteknologinemnda kjenner til, utarbeidet sammenfattende analyser som samlet sett viser at sprøytemiddelbruken reduseres i de regioner i verden der genmodifiserte plantesorter dyrkes. Bioteknologinemnda vil ta til orde for at slike helhetlige undersøkelser gjennomføres.

Søknadene som Bioteknologinemnda har fått til behandling de senere år viser en klar trend om at omsøkte GMOer sjeldnere enn før inneholder innsatte markørgener for antibiotikaresistens. Industrien har med andre ord tatt forbrukernes ønsker og myndighetenes regelverksendringer ad notam, noe Bioteknologinemnda synes er positivt. Klassifiseringen av antibiotikaresistensgener i ulike fareklasser, slik EU nå har gjort, kan imidlertid føre til at det bare er de ”mest betenkelige” antibiotikaresistensgenene som fases ut, altså dem som gir resistens mot antibiotika som fortsatt har klare medisinske eller veterinærmedisinske roller. Selv om behandling med antibiotika av typene kanamycin, neomycin, paramycin m.fl. (som *nptII*-genet i MON863 gir resistens mot) er på vei ut i vår del av verden, er ikke dette nødvendigvis tilfelle for andre områder i verden, hvor behandling med slike antibiotika antas fortsatt å være aktuell. Det er dessuten helsemessig fornuftig å ha en rikest mulig ”palett” av antibiotika for fremtidig behandling. I et nord/sør-perspektiv vil følgelig flere av Bioteknologinemndas medlemmer ta til orde for en fullstendig utfasing av alle antibiotikaresistensgener i GMO.

Konklusjon

Ut fra et føre var-prinsipp kan ikke medlemmene Liv Arum, Aina Bartmann, Kjetil Hindar, Knut A. Hjelt, Erling Johannes Husabø, Rita Kolvik, Siri Mathiesen⁵ (se egen stemmeforklaring) Randi Reinertsen, Torleiv Ole Rognum, Ulla Schmidt, Berge Solberg, Even Søfteland, Lisbeth Tranebjærg, Marte Rostvåg Ulltveit-Moe, Odd Vangen, Liv Therese Øvrums anbefale godkjenning av maislinje MON863 fra Monsanto. Denne linjen inneholder antibiotikaresistensgenet *nptII*. Medlemmene mener at tilstedeværelse av antibiotikaresistensgener i genmodifiserte organismer ikke er ønskelig. Medlemmene viser til at det er en viss medisinsk og veterinærmedisinsk bruk av de typer antibiotika som genproduktet til *nptII* gir resistens mot, spesielt i utviklingsland. Medlemmene mener det er et uheldig signal å godkjenne en GMO med et antibiotikaresistensgen dersom man samtidig vil fase ut bruken av slike gener og ønsker å tilrettelegge for bruk av mer miljøvennlige, genmodifiserte organismer i landbruk og industri.

Selv om maislinje MON863 er vurdert som helsemessig trygg av EFSA, teller det for disse medlemmene at det så langt ikke er kjent om Cry3Bb1-toksinet kan virke som en adjuvant og ha en rolle i allergiske reaksjoner. Medlemmene reiser også spørsmål om hvorvidt promotor-elementet i MON863, nærmere bestemt *CaMV 35 S* fra blomkålmosaikkvirus, kan ha en fysiologisk effekt fordi det er en teoretisk mulighet for at intakte genfragmenter fra mat og fôr kan tas opp i mage/tarm, inkorporeres i cellene og føre til genuttrykk.

Før en eventuell godkjenning av MON863 kan gis, mener de samme medlemmene at søker må legge fram dokumentasjon som gir et bilde av maislinjens mulige samfunnsnytte og eventuelle bidrag til en mer bærekraftig utvikling.

Medlemmet Thor Amlie anbefaler godkjenning av maislinje MON863 fra Monsanto til import og videreprosessering, herunder bruk som mat og dyrefôr, men understreker at anbefalingen i denne omgang ikke omfatter godkjenning til dyrking. Amlie legger vekt på at det ikke søkes om dyrking i EU/EØS-området, og at linjen derfor ikke utgjør noen miljørisiko ved foreskrevet bruk. Videre mener medlemmet at søker og EFSA har sannsynliggjort at bruken ikke medfører økt helse- og miljørisiko. Medlemmet legger til grunn at EFSA anser tilstedeværelse av *nptII*-genet i mat og fôr som uproblematisk og trygt. *nptII*-genet er vanlig i naturlig forekommende bakteriepopulasjoner og bruken av antibiotika som dette genet gir resistens mot er på vei ut i Europa.

Med hilsen

Lars Ødegård, leder

Sissel Rogne, direktør

Saksbehandler: Casper Linnestad, seniorrådgiver

⁵ Stemmeforklaring fra Mathiesen: "Medlemmet er åpen for at genmodifiserte maislinjer kan importeres til Norge, men kan ikke anbefale godkjenning av maislinje MON863 fra Monsanto som inneholder antibiotikaresistensgenet *nptII*. Medlemmet mener at bruken av slike planter må vurderes både med hensyn på stedet der plantene dyrkes og antibiotikabruken globalt sett. Medlemmene mener det er et viktig signal til industrien at genmodifiserte planter ikke inneholder markørgener for antibiotikaresistens".