



Direktoratet for naturforvaltning
Tungasletta 2
7485 Trondheim

Vår ref: 521 07/012-3

Deres ref: 2007/1573 ART/AM/EO

Dato: 11.04.2007

Høring av søknad EFSA/GMO/CZ/2005/27 vedrørende godkjenning av genmodifisert maislinje MON 88017 fra Monsanto til bruksområdene mat, fôr og prosessering under EU-forordning 1829/2003 (første innspillsrunde)

Bioteknologinemnda viser til brev fra Direktoratet for naturforvaltning (DN) av 22.02.07 vdr. søknad fra Monsanto om godkjenning i EU/EØS-området av maislinje MON 88017 til mat, fôr og prosessering. Søknaden er anbefalt av tsjekkiske myndigheter. Maislinjen er ikke tidligere behandlet i EU/EØS-området, men Bioteknologinemnda har tidligere hatt andre genmodifiserte maislinjer til vurdering med tilsvarende transgener (som maislinjene MON863, NK603, MON810).

Genmodifiseringen

MON 88017 er genmodifisert ved å foreta en genoverføring via jordbakterien *Agrobacterium* på embryonale maisceller. Den genmodifiserte maislinjen MON 88017 er både glyfosat-tolerant og insektresistent. Glyfosattoleransen skyldes at man har satt inn *ep4-epsps*-genet fra jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens*, som koder for 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfatsyntetase. Dette enzymet omdanner fosfoenolpyruvat og sikimat-3-fosfat til 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfat, som er en viktig metabolitt i syntesen av aromatiske aminosyrer. Planter har tilsvarende enzym, men dette er sensitivt overfor glyfosat. Det innsatte, bakterielle *epsps*-genet koder for et enzym som er aktivt også ved nærvær av glyfosat. Genet styres av rispromotorsekvensen *P-ract1* fra et aktingen. Insektresistensen i linje MON 88017 skyldes et innsatt *cry3Bb1*-gen fra jordbakterien *Bacillus thuringiensis*. Genet koder for et krystallprotein som ifølge søker gir beskyttelse mot billearter av slekten *Diabrotica* (bl.a. skadeinsektet 'corn rootworm') og andre arter i familien bladbiller (Chrysomelidae). Genet styres av *P-e35S*, en promotor fra blomkålmosaikkvirus.

Molekylær analyse og undersøkelse av stabilitet

Ulike kryssninger over syv generasjoner gir grunn til å tro at den innsatte genkonstruksjonen er stabilt inkorporert i maisgenomet. Det er gjort analyser av flankesekvensene på hver side av den innsatte genkonstruksjonen og undersøkt for mulige åpne leserammer som kan ha toksiske og allergiske effekter (teoretiske analyser i databaser). Resultatene viser her at de åpne leserammene, dersom de skulle bli oversatt til mRNA og brukes til proteinsyntese, neppe gir peptider med toksiske eller allergene effekter. Bioteknologinemnda savner imidlertid en nærmere analyse og diskusjon fra søker om det "genetiske landskapet" som genkonstruksjonen er satt inn i. Nemnda anser det som sannsynlig at det ville oppdages dersom det innsatte DNA var havnet i et kodende område, men hva er sannsynligheten for at genkonstruksjonen har havnet i et intron, eller i en regulatorisk gensekvens? Slike integrasjonssteder kan også ha konsekvenser for det samlede genuttrykket i den genmodifiserte planten.

Bioteknologinemndas innspill og kommentarer:

Helse

Med tanke på bruk av MON 88017 til mat og fôr har søker undersøkt en rekke enkeltkomponenter i henhold til OECDs konsensusdokument for mais (OECD, 2002). Maisen som ble analysert er dyrket i feltforsøk i USA og Argentina. Det er foretatt forskjellige analyser av komponenter i fôr¹ og en lang rekke frøkomponenter².

Vitaminer, som i henhold til OECDs konsensusdokument for mais bør analyseres, er B1, B2, B6, E, folinsyre, niacin, vitamin A og vitamin C. Søker har ikke undersøkt nivåene av vitamin A og vitamin C i MON 88017. Bioteknologinemnda oppfordrer til at OECDs konsensusdokument følges ved slike komponentanalyser.

Selv om det fra feltforsøkene er funnet enkelte signifikante forskjeller mellom den genmodifiserte linjen og kontrollen, ligger verdiene godt innenfor typiske verdier for mais som er rapportert i litteraturen. På bakgrunn av denne dokumentasjonen finner ikke Bioteknologinemnda noen grunn til å tro at MON 88017 er ernæringsmessig mindre gunstig enn annen mais.

Når det gjelder undersøkelser av mulig allergenitet og toksisitet, har ikke Monsanto lagt fram foringsforsøk med renfremstilt EPSPS-protein fordi de hevder at slik dokumentasjon finnes i andre av sine tidligere søknader³.

Fôringsstudier på mus med renfremstilt Cry3Bb1 protein og på broilere med MON 88017 i fôret ga heller ikke indikasjoner på skadelige effekter. Også fôringsforsøk med hann- og hunnrotter peker i retning av at MON 88017 ikke er skadelig. Her ble det ikke påvist noen testrelaterte endringer i de undersøkte parametrene (makroskopiske og mikroskopiske undersøkelser av organene, kliniske undersøkelser av urin og blod etter 13 ukers fôring).

¹ Aske, fett, protein, vann, ADF (acid detergent fibre), NDF (neutral detergent fibre), fosfor, kalsium og karbohydrater.

² Protein, fett, aske, karbohydrater, ADF, NDF, totalt fiberinnhold, kalorier, vann, aminosyrer, fettsyrer (C8-C22), fosfor, jern, kalium, kalsium, kobber, magnesium, mangan, natrium, sink, vitaminene B1, B2, B6, E, folinsyre og niacin, de sekundære metabolittene furfural, ferulsyre og p-kumarinsyre og anti-næringsstoffene fytinsyre og raffinose.

³ Fôringsforsøk med EPSPS er for eksempel foretatt og lagt ved dokumentasjonene i søknader for maislinjene NK603, MON810 og GA11. Bioteknologinemnda har tidligere ikke hatt noe negativt å påpeke i forbindelse med disse, eksempelvis slik det fremgår av nemndas svarbrev av 08.04.2003 for linje NK603.

Det har ikke vært utført immunologiske studier med de transgene produktene. Bioteknologinemnda etterlyser slike forsøk for proteinet CRY3Bb1 i MON 88017. Det er vist at et beslektet CRY-protein, Cry1Ac, binder seg til musetarmoverflaten og induserer immunologiske reaksjoner mot seg selv og mot proteiner gitt samtidig (Vazquez-Padron et al. 2000, Vazquez et al. 1999, Moreno-Fierros et al. 2003, Rojas-Hernandéz et al. 2004). Bioteknologinemnda savner studier som belyser hvorvidt Cry3Bb1-toksinet i MON88017 kan ha tilvarende egenskaper som Cry1Ac-proteinet. Adjuvanseffekten av Cry1Ac ble funnet å være like sterk som adjuvanseffekten av koleratoksin (Vazques-Padron et al. 1999), som er mye brukt som slimhinneadjuvans i eksperimentelle studier av vaksinasjon og av allergi, og som regnes for å være et av de sterkeste slimhinneadjuvansene som eksisterer. Bioteknologinemnda mener derfor det er viktig å undersøke om Cry3Bb1 som uttrykkes i MON 88017 kan ha tilsvarende adjuvanseffekt som det beslektede Cry1Ac-proteinet. Hvis så er tilfelle, vil dette teoretisk kunne føre til økt utvikling av allergi mot matvarer spist sammen med maisen, foruten mot maisen selv. Selv om allergi mot mais er lite vanlig i Norge, er det et større problem andre steder, for eksempel i Italia.

Miljøeffekter, muligheter for uønsket genspredning

Selv om det ikke er søkt om dyrking av maislinje MON 88017 i EU/EØS-området, er det muligheter for at importerte frø kan komme på avveie i 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 ville slektninger i vår verdensdel og Bioteknologinemnda mener at linje MON88017 derfor utgjør en minimal risiko for miljøet ved foreskrevet bruk.

Samtidig understreker Bioteknologinemnda viktigheten av at man ved eventuell godkjenning til import og bruk som mat og fôr følger opp regelverkene for sporbarhet og merking slik at valgfriheten til forbrukerne kan sikres.

Bærekraft, samfunnsnytte og etikk

Søknaden for linje MON88017 inneholder få opplysninger relatert til dyrking, siden det ikke søkes for dette bruksområdet i EU/EØS-området. Søker opplyser imidlertid at aktuelle geografiske dyrkingsområder for linjen er i USA (midtvesten, Hawaii og Puerto Rico), samt Canada og Argentina. I tråd med sitt mandat ber Bioteknologinemnda her om flere opplysninger angående dyrkingssteder og de mulige endringene i dyrkingspraksis som bruken kan føre til. En gradvis omlegging av praksis kan ha en miljøeffekt (for eksempel på andre arter i samme bildefamilie, som teller mer enn 35 000 beskrevne arter i verden) og dessuten helsemessig betydning gjennom en endret eksponering hos bønder og landarbeidere for sprøytemidler. I tillegg kan forbrukere påvirkes gjennom at innholdet av sprøytemiddelrester i mat og fôr endres. Dersom dyrking av denne linjen innebærer redusert bruk av andre farlige kjemikalier i landbruket, kan noen argumentere for at dette er en samfunnsnyttig GMO som bidrar til en mer bærekraftig landbrukspraksis. Dette er imidlertid ikke diskutert i særlig grad av søker. Søker hevder imidlertid at dyrking av linje MON 88017 muliggjør en redusert bruk av sprøytemidler.

Selv om det ikke er søkt om godkjenning til dyrking av MON 88017 i Europa, mener Bioteknologinemnda i tråd med sitt mandat at det er relevant også å diskutere hvilken effekt som dyrking av MON88017 har på ikke-målorganismer, slik som for eksempel utrydningstruede billearter i aktuelle dyrkingsområder.

Med tilleggsopplysninger som nevnt ovenfor blir det lettere for Bioteknologinemnda å kunne foreta en helhetsvurdering av maislinje MON 88017 etter genteknologilovens bestemmelser når søknaden kommer på ny høringsrunde.

Konklusjon

I denne første innspillrunden har Bioteknologinemnda følgende spørsmål og kommentarer til DN:

- Søker bør analysere de nærings- og antinæringskomponentene for mais som er nedfelt i OECDs konsensusdokument (2002).
- Søker bør diskutere integrasjonsstedet for genkonstruksjonen nærmere. Er det mulig at det innsatte DNA har havnet i et intron eller i en regulatorisk genskevens?
- Bioteknologinemnda etterlyser studier som belyser hvorvidt Cry3Bb1-toksinet i MON88017 kan ha tilvarende adjuvansegenskaper som det beslektede Cry1Ac-proteinet.
- Forventer søker at dyrking av linje MON88017 medfører endringer i dyrkingspraksis og at dette igjen endrer eksponeringen for sprøytemidler hos bønder og landarbeidere og at innholdet av sprøytemiddelrester i mat og fôr endres?
- I forbindelse med en eventuell sluttbehandling av maislinje MON 88017 i Norge oppfordrer Bioteknologinemnda norske myndigheter til å sette som krav at dokumentasjon knyttet til bærekraft og samfunnsnytte foreligger før en eventuell godkjenning etter genteknologiloven kan gis.
- Bioteknologinemnda ønsker å få søkers vurdering av hvilken effekt dyrking av MON 88017 kan ha på ikke-målorganismer som eksempelvis utrydningstruede billearter.

Bioteknologinemnda ønsker å få søknaden på ny høring etter at søker har fått anledning til å kommentere medlemslandenes spørsmål og innsigelser.

Med hilsen

Lars Ødegård
Leder

Sissel Rogne
direktør

Saksbehandler: Casper Linnestad, seniorrådgiver

Referanser:

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.

OECD, 2002. Consensus Document on Compositional Consideration for New Varieties of Maize (*Zea Mays*): Key Food and Feed Nutrients, Anti-nutrients and Secondary Plant Metabolites, No. 6, Series on Safety of Novel Foods and Feeds.

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

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.