



Direktoratet for naturforvaltning
Tungasletta 2
7485 Trondheim

Vår ref: 521

Deres ref: 2007/3610 ART/BM/NVI

Dato: 25.06.2007

Søknad EFSA/GMO/NL/2006/31 vedrørende godkjenning av genmodifisert høylysinmaislinje LY038 fra firmaet Renessen Europe til bruksområdene mat, fôr, import og prosessering under EU-forordning 1829/2003 (første innspillsrunde)

Bioteknologinemnda viser til brev fra Direktoratet for naturforvaltning (DN) av 19.04.07 vdr. søknad fra Renessen Europe om godkjenning i EU/EØS-området av høylysinmaislinje LY038 til mat, fôr, import og prosessering. Bak dette firmaet står Cargill og Monsanto. Søknaden er anbefalt av nederlandske myndigheter. Linjen er ikke tidligere vurdert i EU/EØS-området, men er godkjent for alle bruksområder i USA og Argentina.

Innledning

Lysin er en av 20 forskjellige aminosyrer som utgjør byggsteinene som settes sammen til proteiner i alle levende organismer. Mennesker og monogastriske (enmagede) dyr kan bare syntetisere 10 av disse, resten må dermed inntas som føde. Kornartene har gjennomgående lave lysinkonsentrasjoner, vi sier derfor gjerne at lysin er en "begrensende" aminosyre i korn. Ved framstilling av konvensjonelt husdyrfôr til høns (og i noen grad gris) tilsettes kunstig framstilt lysin for å bedre næringsverdiene samtidig som kostnadene holdes nede. Det er også mulig å bedre næringsverdiene ved å tilsette noe soya, som er en råvare med høyere lysininnehold. I økologisk fôr er separat tilsetning av lysin ikke tillatt, man benytter i stedet flere balanserende ingredienser som tilsammen gir et fullverdig fôr.

Gjennom tradisjonell foredling har man i flere tiår arbeidet med å utvikle sorter med høyere lysininnehold. I mais er for eksempel linjen *opaque-2* en høylysinlinje som er kommersielt tilgjengelig. Det ekstra lysinet havner først og fremst i frøendospermen. Gjennomsnittlig gir imidlertid *opaque-2* litt dårligere avlinger. Dessuten er endospermen hos *opaque-2* mykere enn hos

annen mais, noe som gjør den mer sårbar for ulike sykdommer, skade under innhøsting og sprekkdannelse under tørking.

I maislinje LY038 er lysinkonsentrasjonen forhøyet i embryoet i frøet på grunn av det innsatte bakteriegenet *cordapA*, hvis genprodukt hemmer avskruingsmekanismen for lysinsyntese ("feedback-inhibering"). LY038 er utviklet for fôrmarkedet, men vurderes i denne søknaden også som mat.

EU har etablert en behandlingspraksis som innebærer at en genmodifisert fôrvareplante rutinemessig også vurderes som menneskeføde, i fall produkter likevel skulle havne i den humane matvarekjeden.

Genmodifiseringen

LY038 mais er utviklet ved å overføre en genkonstruksjon ved hjelp av partikkelaksellerator (genkanon) til linje H99 som ble utviklet ved Purdue-universitetet i Indiana, USA i 1974. Innsatt i LY038 er genet *cordapA* fra *Corynebacterium glutamicum*, som koder for dihydrodipicolinatsyntase (DHDPS). Dette enzymet representerer det første og hastighetsbestemmende trinnet i lysinbiosynteseveien i bakterier, planter og dyr. Planteutgaven av DHDPS er sensitiv overfor lysinkonsentrasjonen og hemmes ved høy lysinkonsentrasjon, mens den innsatte bakterieversjonen fra *Corynebacterium glutamicum* ikke inhiberes ved høy lysinkonsentrasjon. DHDPS-uttrykket i LY038 styres av en promotorsekvens fra genet *Globulin 1 (Glb1)* fra mais. Denne regulatoriske sekvensen gir hovedsakelig uttrykk i embryoet i frø. For å øke transkripsjonen er en intron-sekvens fra risgenet *actin-1* satt inn. I tillegg ble *nptII*-genet for antibiotikaresistens inkludert i genkonstruksjonen for å lette seleksjonsarbeidet. Dette genet ble senere fjernet gjennom en styrt utspleising (ved hjelp av rekombinasjonssystemet "*cre-loxP*"). Den ferdig utviklede linjen LY038 inneholder altså *ikke* gener for antibiotikaresistens.

Molekylær analyse og stabilitet

Søker har lagt frem molekylære analyser som viser at den innsatte genkonstruksjonen er tilstede i én kopi i maisgenomet og er stabil over flere generasjoner. I den konfidensielle delen av søknaden oppgir søker baserekkefølgen på totalt 1781 baser i maisgenomet oppstrøms for integrasjonsstedet og 667 baser i den genomiske sekvensen nedstrøms.

Fenotypen til LY038

I maislinje LY038 er lysin-nivået i frø endret. Linjen er testet i feltforsøk over to sesonger på 17 ulike lokaliteter. Når det gjelder agronomiske egenskaper er den eneste forskjellen som søker peker på at det hos noen få prosent av LY038-plantene kan observeres enkelte hvite blad. Denne fenotypen assosieres ikke med andre, negative egenskaper og er tidligere observert også hos andre sorter med høyt lysininnhold.

Søker rapporterer om at nivået for fritt lysin er mellom 20 og 50 ganger høyere i LY038 enn hos kontrollen, mens mengden av lysin som er bundet i proteiner er en halv gang til dobbelt så høy i LY038. Det er også høyere konsentrasjoner av to metabolitter fra lysin-biosynteseveien i LY038, nærmere bestemt saccharophin og aminoadipinsyre. Søker viser til en generell oppfatning om at bruk av tilleggslysin i fôrvarer er trygt (Flodin, 1997). Søker har undersøkt nivåene av de fleste komponentene som OECD anbefaler undersøkt, med unntak av noen få, blant annet innholdet av selen, vitamin A og C og enkelte proteasehemmere. Komponentverdiene ligger innenfor vanlig rapporterte nivåer.

Bioteknologinemndas innspill og kommentarer:

Molekylær analyse

Bioteknologinemnda ser det som positivt at det er fulgt en bevisst strategi for å fjerne antibiotikaresistensgenet *nptIII* i maislinje LY038 før markedsføring.

Bioteknologinemnda kan ikke se at søker har diskutert hvilket ”genom-landskap” genkonstruksjonen er havnet i, eller at søker har lagt fram en analyse av hvorvidt genkonstruksjonen befinner seg i en kodende eller regulatorisk del av et gen. Dette er opplysninger som Bioteknologinemnda etterspør i denne første høringsrunden, noe som også er i tråd med retningslinjene som er nedfelt av EFSA når de gjør sine GMO-vurderinger.

Helse

Søker har undersøkt en lang rekke enkeltkomponenter i frø fra LY038 og sammenliknet med verdier i ikke-modifiserte kontrollfrø. Videre er det utført fôringsstudier med LY038 på rotte, gris og broiler, samt toksisitetsstudier av det uttrykte DHDPS på rotte. Analysene indikerer at fôring med LY038 ikke har noen negative effekter. Det er, så langt Bioteknologinemnda kan se av dokumentasjonen, også vist at broilere responderer på liknende måter når de får LY038 i fôret og når de fôres med en fôrblending tilsatt lysin. Selv om Bioteknologinemnda har hatt tilgang på disse undersøkelsene, synes nemnda det prinsipielt sett er betenkelig at deler av denne dokumentasjonen er undratt offentlighet.

Bioteknologinemnda er kjent med foreløpige studier fra fôrprodusenten EWOS og Fiskeridirektoratets ernæringsinstitutt som har pekt i retning av at lysintilsetning over en viss konsentrasjon i fiskedietter basert på hvetegluten fører til en vekstreduksjon. Dette kan kanskje skyldes at lysinet påvirker syntesen av arginin, som så igjen gir redusert syntese av polyaminer i muskel. Bioteknologinemnda er så langt usikker på hvor relevant denne studien er i forhold til vurderingen av helseaspektene ved bruk av linje LY038 til fôr.

Når det gjelder helseaspektene avventer Bioteknologinemnda ytterligere kommentarer fram til det foreligger en vurdering fra den norske Vitenskapskomiteen for mattrygget (VKM).

Miljøeffekter, muligheter for uønsket genspredning

Selv om det ikke er søkt om dyrking av maislinje LY038 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 LY038 derfor utgjør en minimal risiko for miljøet ved foreskrevet bruk. Bioteknologinemnda minner om at disse forholdene kan endre seg gjennom gradvise klimaendringer.

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. Dette er nødvendig for å sikre valgfriheten til forbrukerne. LY038 er en fôrmais. Bioteknologinemnda mener derfor det er viktig å hindre at LY038 ender opp i den humane matvarekjeden.

Bærekraft, samfunnsnytte og etikk

Maislinje LY038 er ment å være et råvaresupplement til konvensjonelle fôrprodusenter. Disse kjøper i dag inn kunstig fremstilt lysin og enkelte andre aminosyrer for å bedre næringsverdiene og samtidig holde fôrkostnadene nede. Andelen av mais iblandet norsk fôr varierer fra år til år og er blant annet avhengig av hvor stor del av norskprodusert hvete som nedklassifiseres fra mat- til

førkvalitet. Bioteknologinemnda har i forbindelse med behandlingen av søknaden for LY038 vært i kontakt med enkelte norske fôrprodusenter og fagmiljøer for fôrutvikling. Det generelle inntrykket er at genmodifisert mais med økt innhold av lysin i teorien også kan være interessant i norsk konvensjonell fôrvareproduksjon. Det er særlig til fjørfe i Norge at mais inngår i fôret, men også i noen grad til gris. Maisprotein bidrar til ønsket plommeffarge i egg og det lave beta-glucannivået i mais bidrar dessuten til at verpehøns får fastere avføring og at eggene dermed blir mindre skitne. Imidlertid har et samlet norsk landbruk hittil avvist å ta i bruk genmodifiserte fôrvarer. Det er særlig til fjørfe i Norge at mais inngår i fôret, men også i noen grad til gris. Maisprotein bidrar til ønsket plommeffarge i egg og det lave beta-glucannivået i mais bidrar dessuten til at verpehøns får fastere avføring og at eggene dermed blir mindre skitne. For tiden er mais lite brukt i norske fiskefôrblandinger, fordi produsentene for tiden hevder det er for kostbart å følge dagens ønske om GMO-fri råvare. Fiskefôrprodusenter fremhever at maisprotein er en meget gunstig fôrkomponent til fisk, rent ernæringsmessig.

Hvorvidt LY038 kan sies å være samfunnsnyttig eller ikke er et komplisert spørsmål som krever en dypere analyse. Bioteknologinemnda har i skrivende stund ikke innhentet konkrete kalkyler på hvor mye fôrprodusenter eventuelt kan spare på å benytte en linje som LY038 som råstoff. Inntrykket fra fôrurviklere og fôrprodusenter er imidlertid at det neppe kan være snakk om store besparelser fordi lysin er en av de aminosyrene som er rimelige på markedet, særlig grunnet gunstige priser på syntetisk produserte aminosyrer i Asia. På samme tid hevder søker at markedet for syntetisk tilsatt lysin i fôrvarer tilvarer rundt 1 milliard amerikanske dollar i året. Selv små justeringer i et slikt marked kan dermed gi betydelig avkastning eller medføre tap. At LY038 kan innebære fordeler for noen aktører behøver dermed ikke bety at det samfunnsmessige totalregnskap automatisk går i pluss. Andre markedsaktører kan miste inntekter og det er også mulig at enkeltidivider føler at det tas en unødig risiko ved omsetning av denne genmodifiserte linjen (selv om det foreligger godkjenninger hos regulatoriske myndigheter).

Søker opplyser at LY038 i første omgang dyrkes i Argentina og USA, men at Brasil også er et potensielt interessant dyrkingsland. Det er ikke gjort modifiseringer i linje LY038 som tilsier at denne skal dyrkes på noen annen måte enn annen, tradisjonell mais. Bioteknologinemnda vurderer dermed at dyrking av denne linjen ikke innebærer noen endret miljørisiko eller at den bidrar i nevneverdig grad til en mer bærekraftig utvikling.

Oppsummering

Bioteknologinemnda fremhever i denne første innspillsrunden for maislinje LY038 at:

- Det er positivt at denne maislinjen ikke inneholder gener for antibiotikaresistens. Søker har lagt til grunn og gjennomført en strategi som har fjernet antibiotikaresistensgenet *nptII* før markedsføring.
- Søker må diskutere integrasjonsstedet for genkonstruksjonen nærmere. Har de innsatte genene havnet i et aktivt gen eller i en genregulatorisk sekvens?
- Søker har målt nivåene av flesteparten av de komponentene som OECD anbefaler undersøkt, men for noen få mangler det analyser (eksempelvis for selen, vitamin A og vitamin C). Søker bes kommentere relevansen av at enkelte analyser mangler i forhold til OECDs anbefalinger. Bioteknologinemnda anbefaler at OECDs konsensusdokument for mais følges ved beskrivelse av nærings- og antinæringsinnhold.
- Det er så langt vanskelig for nemnda å konkludere med om LY038 er samfunnsnyttig.
- Bioteknologinemnda kan så langt ikke se argumenter for at denne maislinjen bidrar til å fremme en bærekraftig utvikling.

- Bioteknologinemnda bør forelegges vurderinger fra VKM så tidlig som mulig i behandlingsprosessen. Dette vil gi Bioteknologinemnda et bedre vurderings- og diskusjonsgrunnlag.

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

Referanse:

- Flodin, N.W. (1997) The metabolic roles, pharmacology, and toxicology of Lysine. Journal of the American College of Nutrition, 16, 7-21.