

Søknad om dyrking og omsetning av insektresistent genmodifisert mais, linje 1507 (C/ES/01/01 og C/NL/00)

Bioteknologinemnda viser til brev av 02.09.03 vedrørende søknad fra Pioneer Hi-Bred International Inc. og Mycogen Seeds om omsetning innenfor EU/EØS-området av genmodifisert mais med notifikasjonsnummer (C/ES/01/01 og C/NL/00/01).

Søknaden gjelder import og alle vanlige bruksområder av mais, inkludert dyrking og tradisjonell planteforedling av maislinjen 1507. Søknaden gjelder imidlertid ikke godkjenning til menneskeføde. Maislinjen 1507 er genmodifisert til å gi resistens mot visse typer insekter og toleranse mot ugrasmiddelet glufosinat-ammonium (varenavn i Norge: Finale¹). Maislinjen 1507 inneholder *cryIF*-genet som gir beskyttelse mot larvene til sommerfuglene maispyralide (*Ostrinia nubilalis*) og en nattflyart (*Sesamia nonagrioides*).

Maislinjen 1507 er godkjent til omsetning i flere land utenfor EU/EØS-området, bl.a. i USA, Japan, Canada og Sør-Afrika. Totalt er fire genmodifiserte maislinjer godkjent til omsetning innen EU-området, men ingen i EØS-landene. Av de fire linjene er tre tillatt dyrket.

Ved eventuell godkjenning vil 1507 få et produktnavn og det skal merkes at den er genmodifisert i hht. direktiv 2001/18/EC. Den unike koden som er foreslått for 1507 er: DAS-Ø15Ø7-1.

Søknaden er fremmet både via Spania og Nederland mht. import og ordinær bruk (med unntak av menneskeføde) og via Spania mht. dyrking. 1507 er allerede godkjent i USA for menneskeføde og en tilsvarende søknad er ventet fra Nederland. Bioteknologinemnda etterspør informasjon om hvorfor samme produkt søkes godkjent via ulike land og til ulike anvendelsesområder.

Bioteknologinemnda ønsker også informasjon om hvordan søkerne skal sikre at 1507 ikke blir brukt som mat til mennesker før den eventuelt får slik godkjennelse. Etter nemndas vurdering er det svært vanskelig, om ikke umulig, å helt unngå at 1507 vil bli spist av mennesker. Dette

¹ Fra produktbeskrivelsen til Felleskjøpet (<http://www.fk.no/trade/productview/350950>; 10.09.2003) Til nedsviing av ugras før oppspiring i potet og sentspirende sådde kulturer av grønnsaker og prydvexter. Mot ugras mellom jordbærrader, under frukttrær, bærbusker, prydbusker og -trær. Før spiring og nyplantning. Til nedsviing av grønnmasse i kløverfrøeng. Mot småplanter av nåletrær langs jernbanelinjer. Ikke-selektivt bladherbicid med kontaktvirkning og delvis systemisk virkning. Tas opp av grønne plantedeler og har normalt ingen virkning i jord. Svir ned grasarter og bredblada ugras samt nåletrær og sporeplanter (bl.a. bregner, sneller). God virkning mot 2-årig ugrasarter slik som skvallerkål, brennesle og høymole. Gjenveksten hemmes kortere eller lengre tid avhengig av bl.a. sprøytetid, dosering og ugrasart. Kan blandes med aktuelle jordherbicer. I hht. Landbrukstilsynet (http://www.landbrukstilsynet.no/vedlegg/Plvm_stat01.doc; 10.09.2003) ble det omsatt 3144 kg glufosinat-ammonium i 1999; 1113 kg i 2000 og 1098 kg i 2001.

medfører at en utredning om bruk av 1507 som menneskeføde bør følge søknaden i og med at dette bør vurderes samtidig som 1507 blir vurdert for dyrkning og all annen omsetning.

Genmodifiseringen

Maislinjen 1507 er genmodifisert til å produsere et toksisk protein, Cry1F, som stammer fra bakterien *Bacillus thuringiensis* (Bt) som gir beskyttelse mot visse typer sommerfugllarver, og til å produsere enzymet phosphinothricin-acetyl-transferase (Pat) som stammer fra *Streptomyces viridochromogenes* som gir toleranse mot ugrasmiddelet glufosinat-ammonium. Både *Bacillus thuringiensis* og *Streptomyces viridochromogenes* er naturlig forekommende jordbakterier.

Genmodifiseringen er gjort vha. bombardering med partikler dekket med genkonstruksjonen. *Cry1F* og *pat*-genene, og hhv. promotorene ubiquitin fra mais og CaMV35S fra blomkålmosaikkvirus, finnes i samme genkonstruksjon. Det er verifisert at fullengde genkonstruksjon bare finnes i én kopi i 1507 og er integrert i plantens kromosom. Det finnes imidlertid fem andre små fragmenter som stammer fra genkonstruksjonen i 1507. Ingen av disse fragmentene inneholder funksjonelle gener for verken *cry1F* eller *pat*. Bioteknologinemnda stiller spørsmål ved om disse fem fragmentene skyldes i) instabilitet i 1507 eller ii) selve transformasjonsprosessen, og iii) hvorvidt disse fragmentene vil påvirke genomstabiliteten til 1507.

Ekspressjonen av Cry1F er stabil og uttrykt i alle celler under alle utviklingstrinn. *pat*-genet er uttrykt i alle celler, men i søknaden står at Pat-proteinet bare kan detekteres på 9-bladstadiet. Dette er ikke i samsvar med informasjonen om at 1507 kan tolerere ugrasmiddelet glufosinat-ammonium i feltforsøk og skyldes trolig at testen for å detektere Pat-protein ikke er tilstrekkelig sensitiv. Bioteknologinemnda vil stille spørsmål til søkerne om hvorfor det sees biologisk respons av Pat-protein mens Pat-proteinet ikke kan detekteres direkte.

Det fremgår av søknaden at resistens mot ugrasmiddelet glufosinat-ammonium er brukt som en seleksjonsmarkør under utviklingen av 1507. Det fremgår imidlertid ikke klart fra søknaden om glufosinat-ammonium kan/bør benyttes ved dyrking annet enn at 1507 tåler høye doser glufosinat-ammonium i feltforsøk. Bioteknologinemnda ønsker at søkerne presiserer hvorvidt produktet tolererer glufosinat-ammonium i forbindelse med regulær dyrking og om 1507 ønskes markedsført som et glufosinat-ammoniumresistent produkt.

1507 inneholder ikke gener som koder for antibiotikaresistens.

Miljø sikkerhet og bærekraftig utvikling

Mais er i Norge i utkanten av sitt dyrkingsområde og det kreves intensive dyrkingsmetoder for å dyrke mais på friland. Fritt voksende maisarter finnes ikke i Norge eller resten av Europa. 1507 har i hht. søkerne ikke endrede dyrkningsegenskaper, med unntak av de aktuelle genmodifiseringene. Risikoen for ukontrollert spredning av 1507 anses derfor som minimal. Videre er det pga. mangel på ville slektninger til 1507 ingen risiko for krysspollinering/genspredning til vilt voksende maissorter i Europa. Teosint, et vilt voksende gress, er antatt å være stamfar for dagens mais og finnes vilt voksende i Mexico og Guatemala, men ikke i Europa. En kan anta at 1507 vil kunne krysse seg med Teosint om de vokser i samme miljø. 1507 vil imidlertid kunne krysspollineres med andre kultiverte maissorter og Bioteknologinemnda vil anmode søkerne om å beskrive risikoen for krysspollinering med andre kultiverte maissorter i Europa og risikoen for innblanding av 1507 med ikke-genmodifiserte mais under produksjonsprosessen. Etter Bioteknologinemndas oppfatning er det viktig å sørge for at det kan garanteres ikke-genmodifisert såvare også i fremtiden.

Spredning av genene *cry1F* og *pat*, med tilhørende promotorer, til andre planter, mikroorganismer eller dyr er teoretisk mulig. Genene *cry1F* og *pat*, samt promotorene, finnes i naturlig forekommende jordbakterier. Den aktuelle konstruksjonen med sterke promotere forekommer imidlertid ikke naturlig og representerer derfor noe nytt.

Toksiske effekter av 1507 har blitt studert på ni ulike dyr for å få informasjon om miljøkonsekvenser ved dyrking av 1507. Spesifikt har effekten av 1507 blitt studert på vanlig gulløye (*Chrysoperla carnea*), mariehøne (*Hippodamia convergens*), monarksommerfugl (*Danaus plexippus*), snylteveps (*Nasonia vitripennis*), bier (*Apis mellifera*), meitemark (*Eisenia foetida*), spretthaler (*Folsomia candida*), nordkattvaktel (*Colinus virginianus*) og vannloppe (*Daphnia magna*) uten at det er vist toksiske effekter i hht. søkerne. Gjennomgående er imidlertid disse studiene av kort varighet: Bielarver ble gitt én dose Cry1F i føret og overlevelse observert over en periode på seks dager; spretthaler fikk Cry1F i føret i 28 dager; mariehøne i 29 dager; unge nordkattvaktel i fem dager; monarksommerfugllarver i syv dager; gulløyelarver i 13 dager; snylteveps i 12 dager; Cry1F i jordsmonnet til meitemark i 14 dager og Cry1F i vannet til vannlopper i 48 timer. I henhold til søkerne er det ikke vist en negativ effekt av Cry1F på de undersøkte dyrene. Det var imidlertid en økt dødelighet i gruppen snylteveps som fikk Cry1F i føret (23 vs. 47% i første forsøk og 39 vs. 47% i andre forsøk med en redusert konsentrasjon Cry1F). I feltforsøk, med telling av antall snylteveps som går i feller, ble det vist en statistisk signifikant økning mellom antall individer i feltene med 1507 sammenliknet med kontrollfelter. I begge forsøkene med snylteveps konkluderte imidlertid søkerne at det ikke er en relevant forskjell i forhold til Cry1F/1507 sammenliknet med kontroll. Bioteknologinemnda ønsker at dette belyses av søker.

Bioteknologinemnda savner videre informasjon om hvor relevante forsøkene på de nevnte ni dyrene er i en norsk sammenheng. Etter informasjon nemnda har fått finnes bare fire av de ni av artene i noen utstrekning i norsk fauna. Dette spørsmålet er også av betydning i en europeisk sammenheng i og med at de testede artene primært forekommer i Nord-Amerika. Videre bør det stilles spørsmålsteget ved valg av disse artene. Dette fordi enkelte av dem er å anse for typiske modellorganismer som er velegnet for laboratorieforsøk, men ikke nødvendigvis like egnet om målet er å studere mulige negative konsekvenser på økosystemet omkring maisåkeren.

Bioteknologinemnda stiller seg også spørrende til hvorfor Cry1F-toksin er valgt som testsubstans og ikke, eventuelt i tillegg, pollen/blader fra 1507. Forsøk der pollen/blader fra 1507 blir brukt vil være bedre egnet til å kunne etterligne situasjonen med dyrking på friland.

1507 er designet for å være giftige mot sommerfugllarver. Det fremstår derfor som spesielt mangelfullt at søknaden ikke inneholder mer data på effekten av 1507 på andre sommerfuglarter enn monark, maispyralide og *Sesamia nonagrioides*. For eksempel burde det være naturlig å vurdere effekten av 1507 på arter av sommerfugler som lever i eller nær jordbrukslandskap og arter som regnes som truet i Europa.

Selv om studiene knyttet til negative miljøkonsekvenser har klare mangler er det vanskelig å stille konkrete krav til søkerne om hva som minimum må dokumenteres før en kan konkludere med at 1507 ikke er skadelig for norsk/europeisk miljø. I et komplekst økosystem vil derfor trolig de beste studiene for å kunne avdekke ulike miljøkonsekvenser av 1507 være langtidsmonitorering av en lang rekke arter i og rundt felter der 1507 dyrkes, sammenliknet

med kontroller. I tillegg bør det utføres spesifikke fôringsforsøk i laboratorium med ulike nøkkelarter for å kunne studere enkelte arter i detalj.

Monitoreringsplan

Det er utviklet en monitoreringsplan for tidlig påvisning av utvikling av resistens mot Bt-toksinet hos maispyralide og *Sesamia nonagrioides*. Monitoreringsplanen er primært foreslått for å raskt kunne oppdage noen eventuelle uheldige konsekvenser av 1507.

Monitoreringsplanen går ut på å:

- Legge til rette for at det oppdages og rapporteres til myndighetene eventuelle Bt-resistente skadegjørere.
- Stimulere forskning på maisskadegjørere.
- Stille Cry1F til rådighet for ytterligere forskning.

Som en generell forhåndsregel skriver søkerne at dyrking av 1507 bør begrenses til 80% av det dyrkede areal og at de resterende 20% dyrkes med ikke-Cry1F-inneholdende mais. Dette gjelder imidlertid bare for de dyrkerne som har mais på større arealer enn 50 mål (5 hektar).

Bioteknologinemnda stiller spørsmål ved ansvarsfordelingen mellom søkerne, nasjonale myndigheter, frødistributører og dyrkerne mht. monitoreringsplanen. Hvem har ansvar for at monitoreringsplanen iverksettes og gjennomføres? Hvem skal betale for de ekstra kostnadene forbundet med monitoreringsplanen og hvem skal betale for eventuelle skader som oppstår om monitoreringsplanen ikke gjennomføres?

Helsesikkerhet

Studier av helseeffektene av Cry1F-proteinet har konkludert med at det ikke foreligger kjent helseisriko for mennesker eller andre dyr (med unntak av visse typer sommerfugllarver). Toksikologistudier på mus og rotter har vist at selv svært høye doser Cry1F-protein ikke har akutt effekt på mus eller langtidsvirkninger (90 dager) på rotter. Pat-proteinet har ingen toksikologiske effekter i hht. spanske myndigheter. Flere studier med mus og rotter har i hht. søkerne bekreftet dette.

Homologistudier av proteinsekvensene til Cry1F og Pat har heller ikke kunnet indikere at disse proteinene har noen allergen effekt. Det ble søkt etter homologi med kjente allergener der minste homologe sekvens kunne være 8-aminosyrer.

Samfunnsnytte ved dyrking av 1507

Det dyrkes lite mais i Norge og det som dyrkes er primært sukkermais for privatkonsum. 1507 er utviklet for å redusere problemene med skadedyrene maispyralide og *Sesamia nonagrioides*. I Norge er maispyralide observert én gang og *Sesamia nonagrioides* er ikke rapportert i landet.² Nyttén av å anvende 1507 mhp. skadedyrsbekjempelse fremstår derfor som fraværende. Bioteknologinemnda ønsker at søkerne presiserer hvilke fordeler norske dyrkere vil ha ved å dyrke 1507 sammenlignet med ikke-genmodifiserte sorter.

Åpenhet, sporbarhet og merking

Bioteknologinemnda forutsetter at de metoder som søkerne har utviklet for sporing og kvantifisering av innhold er gode og tilstrekkelig kvalitetssikrede før produktet eventuelt kommer på markedet. Det er positivt at Cry1F-protein stilles til rådighet for relevante laboratorier, men dette bør også gjelde tilgang på planterefransemateriale for metodeetablering og evaluering.

² I hht. Trond Hofsvang ved Planteforsk Plantevernet (mail til OJB 15.09.2003)

Bioteknologinemnda vil gi søkerne honnør for at hele søknaden er offentlig tilgjengelig, ikke underlagt konfidensialitetskrav og at 1507 ikke inneholder gener som gir antibiotikaresistens.

Konklusjon

Her følger en oppsummering av Bioteknologinemndas anbefalinger:

- Bioteknologinemnda stiller seg spørrende til at 1507 søkes godkjent via ulike land og til ulike anvendelsesområder.
- Nemnda ønsker informasjon om hvordan det kan sikres at 1507 ikke blir brukt som mat til mennesker så lenge den ikke er godkjent for dette formål.
- Bioteknologinemnda stiller spørsmål ved genomstabiliteten til 1507.
- Nemnda lurer på hvorfor det sees biologisk respons av Pat-protein, mens Pat-proteinet ikke kan detekteres direkte.
- I lys av et ønske om å beholde rene ikke-genmodifiserte maisprodukter vil Bioteknologinemnda anmode søkerne om å beskrive risikoen for krysspollinering med andre kultiverte maissorter i Europa og muligheten for innblanding av 1507 med ikke-genmodifiserte mais under produksjonsprosessen.
- Søker konkluderer med at snylteveps ikke blir påvirket av 1507. Denne konklusjonen virker underlig i lys av de resultater som er presentert og Bioteknologinemnda ønsker at dette belyses av søker.
- Bioteknologinemnda savner informasjon om hvor relevante miljørisikovurderingene er i en norsk/europeisk sammenheng i og med de fleste artene er fra Nord-Amerika og at bare fire av de ni studerte artene finnes i noen utstrekning i norsk fauna.
- Bioteknologinemnda etterspør resultater fra laboratorieforsøk hvor biologisk materiale fra 1507 er brukt som testsubstans. Etter nemndas oppfatning er det ikke tilstrekkelig å bare bruke rent Cry1F-toksin i fôringsforsøk.
- Bioteknologinemnda stiller spørsmål ved ansvarsfordelingen mellom søkerne, nasjonale myndigheter, frødistributører og dyrkerne mht. monitoreringsplanen.
- 1507 er utviklet for å redusere problemene med skadedyrene maispyralide og *Sesamia nonagrioides*. I Norge er disse skadedyrene knapt observert og samfunnsnyttene av å anvende 1507 mhp. skadedyrsbekjempelse fremstår derfor som fraværende.
- Bioteknologinemnda forutsetter at de metoder som søkerne har utviklet for sporing og kvantifisering av innhold er gode og tilstrekkelig kvalitetssikrede før produktet eventuelt kommer på markedet.
- Bioteknologinemnda vil gi søkerne honnør for at hele søknaden er offentlig tilgjengelig, ikke underlagt konfidensialitetskrav og at 1507 ikke inneholder gener som gir antibiotikaresistens.

Med hilsen

Werner Christie
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Seniorrådgiver Ole Johan Borge