

Direktoratet for naturforvaltning  
Tungasletta 2  
7485 Trondheim

Oslo, 19.03.2004

## **Høring – søknad om import og omsetting av råvarer og prosesserte produkter fra genmodifisert herbicidtolerant ris (C/GB/03/M5/3) i EU/EØS-området under Direktiv 2001/18/EF**

Bioteknologinemnda viser til brev fra Direktoratet for naturforvaltning av 05.03.2004, der Direktoratet ber nemnda om å vurdere søknad om den glufosinat-ammonium-tolerante rislinjen LibertyLink med notifisering C/GB/03/M5/3 fra Bayer CropScience Ltd. i forhold til eventuelle helse- og miljøeffekter og opp mot genteknologilovens formålsparagraf om etikk, samfunnsnytte og bærekraft. Søknaden er anbefalt og fremmet av myndighetene i Storbritannia.

Søknaden fra Bayer CropScience etter direktiv 2001/18/EF gjelder tillatelse til import og omsetting av råvarer og prosesserte produkter fra den herbicid-tolerante linjen LibertyLink. Søknaden omfatter altså ikke dyrking eller bruk av planten som menneskeføde. Direktoratet opplyser at en framtidig søknad for mat til menneske, eventuelt vil bli gjort under forordningen om genmodifisert mat og fôr (1829/2003), som trer i kraft 18. april 2004.

Som vi har påpekt ved tidligere søknader om markedsføring av GMO etter direktiv 2001/18/EF, inneholder heller ikke denne søknaden tilstrekkelig informasjon til at Bioteknologinemnda kan foreta en full vurdering i tråd med bestemmelsene i den norske genteknologiloven om hensyn til etikk, bærekraft og samfunnsnytte.

Tre uavhengige britiske vitenskapelige komiteer (Advisory Committee on Releases to the Environment, Advisory Committee on Animal Feedingstuffs, Advisory Committee on Novel Foods and Processes) har vurdert søknaden. Disse britiske komiteene konkluderer med at dokumentasjonen som følger søknaden, viser at import og videre prosessering av LibertyLink ris (som er bruken det her søkes om), ikke innebærer en ekstra risiko for helse eller miljø. Det påpekes imidlertid at virkemidler for å hindre at frø kommer på avveie er spesielt viktige i søreuropeiske land hvor ris dyrkes, på grunn av en teoretisk mulighet for utilsiktet innblanding av LibertyLink i annet såfrø.

Ris dyrkes i alle verdensdeler. Selv om bare rundt 1 % av verdens risproduksjon foregår i Europa, finner vi kommersielle rismarker i Italia, Spania, Hellas, Portugal og i noen grad i Frankrike. Årlige avlinger i Europa er mellom to og tre millioner tonn til en verdi av over fem milliarder norske kroner. Med dette er graden av selvforsyning for ris over 80 % i EU. Bruksområdene for ris er varierte. Viktigst er bruken av frø til mat og fôr, der deler av frøet (som kli) eller hele riskorn kan inngå eller det benyttes i form av oppmalte blandinger. Stråene fra ris kan utnyttes til produksjon av stråmatter.

### **Transformasjonen**

Rislinjen LibertyLink fra Bayer CropScience har ved hjelp av en partikkelaksellerator ("genkanon") fått innsatt en genkonstruksjon med genet *bar* fra den gram-positive jordbakterien *Streptomyces hygrosopicus*. Uttrykket av genet styres av tre genelementer fra blomkål mosaikkvirus, nærmere bestemt CaMV35S promoter og signalsekvenser for terminering og polyadenylering. I selve genmodifiseringen er et opprenset DNA-fragment på 1502 baser benyttet. Det inneholder ikke markørgener for antibiotikaresistens. Celler som hadde tatt opp konstruksjonen ble selektert på medium med phosphinotricin (glufosinat) og utviklet videre til callus (udifferensierte celler). Deretter regenererte man skudd og røtter og fikk grønne planter. Av disse ble transformasjonshendelsen LLRICE62 valgt ut og gitt navnet LibertyLink. Genomet til LibertyLink ris inneholder én kopi av den innsatte genkonstruksjonen med CaMV35S-*bar*.

### **Virkemåte**

Sprøytemidler basert på glufosinat-ammonium gir en irreversibel hemming av planters eget enzym glutamin syntetase. Glutamin syntetase lager aminosyren glutamin fra glutamat og ammoniakk. Enzymet hindrer dermed opphopning av den giftige ammoniakken som dannes ved fotorespirasjon. Sprøyting fører til at planten dør på grunn av akkumulering av ammoniakk.

*Bar*-genet koder for enzymet PAT (Phosphinothricin-Acetyl-Transferase) som acetylerer og inaktiverer glufosinat, den aktive komponenten i sprøytemidler som Liberty, Basta og Finale. Den genmodifiserte rislinjen overlever sprøyting med glufosinat-ammonium siden virkestoffet acetyleres og plantens eget glutamat syntetase-enzym ikke inhiberes, men fortsatt kan utføre sin syntese av glutamat og detoksifisering av ammoniakk.

Bayer CropScience anbefaler bruk av sprøytemiddel med glufosinat-ammonium på LibertyLink ris under utviklingsstadiet hvor risplantene har 2-4 blader.

### **Ekspressjonen av det innsatte genet**

Tidligere forskningsrapporter viser at CaMV35S-promoteren innsatt i ris særlig styrer genuttrykk i vaskulært vev, blant annet i blad, rot og blomsterorganer. I tråd med dette demonstrerte analyser av *bar*-transkripter i LibertyLink at *bar*-genet er aktivt i blad, stengel, rot og frø. Mengden av syntetisert PAT-protein i ferskt vev fra de transgene plantene er høyest i blad (6,9 %), stengel (1,6 %), røtter og frø (0,5 %), mens PAT-protein ikke kunne påvises i pollen. Som forventet lot det seg ikke gjøre å påvise PAT-protein i ikke-genmodifiserte kontrollplanter.

### **Plantemorfologi og feltegenskaper**

Bortsett fra toleransen overfor sprøytemidler med glufosinat-ammonium, adskiller ikke LibertyLink seg nevneverdig fra annen uttransformert Bengal-ris. LibertyLink har de samme

egenskapene i felt, bortsett fra at stråene er 7-10 cm kortere enn hos de ikke-transformerte kontrollplantene.

### **Innvirkning på helse**

De senere årene har vi sett eksempler på at råvarer fra mais som skulle forbeholdes fôr eller medisinproduksjon, ved en glipp også har havnet i matvarer beregnet på mennesker (jfr. Starlink-skandalen i USA). På bakgrunn av dette er det derfor grunn til å vurdere om det også er mulige negative helsevirkninger for oss mennesker ved en utilsiktet innblanding av LibertyLink ris i vanlige matvarer (selv om denne søknaden altså ikke gjelder bruk av LibertyLink ris som menneskeføde).

Næringsverdiene i LibertyLink med hensyn til proteiner, karbohydrater, fettsyrer, vitaminer og mineraler var innenfor forventede verdier sammenliknet med annen ris, og nærmest de samme, uavhengig om LibertyLink var sprøytet eller ikke. Nivåene av antinæringsstoffer som man normalt finner i matvarer som ris, blant annet fytinsyre, trypsin inhibitor og lektin, var også innenfor normale mengder for ris generelt.

En gruppe frøproteiner med størrelse 14-16 kDa som er kjent for å kunne ha allergene egenskaper i ris (blant annet en inhibitor av alfa-amylase/trypsin inhibitor på 16 kDa), ble undersøkt spesielt. Det var ingen signifikante forskjeller i nivåene av disse potensielle allergene proteinene i LibertyLink sammenliknet med kontrollrisen.

Siden ris inneholder færre prolaminer enn for eksempel hvete, kan ris benyttes i dietten hos pasienter med cøliaki (gluten-intoleranse). LibertyLink inneholder samme, begrensede mengde av prolaminer slik som annen ris.

*Bar*-genet som koder for PAT, stammer fra en jordbakterie som ikke er kjent å ha patogene egenskaper. Fôringstudier med LibertyLink ris i svin og fjærkre hadde ingen påvisbar negativ virkning sammenliknet med dietter hvor ordinær ris inngikk. Studier av mus som ble tilført høye konsentrasjoner PAT-protein demonstrerte at PAT ikke er giftig for mus.

### **Innvirkning på miljø**

Det forventes ingen spesielle effekter på miljøet i Europa som en følge av bruksområdene som beskrives i søknaden, altså import og videre prosessering av produkter basert på LibertyLink-ris.

## **Bioteknologinemndas kommentarer:**

### Stabiliteten til den innsatte genkonstruksjonen

Bioteknologinemnda mener informasjonen som er vedlagt søknaden tyder på at genkonstruksjonen med *CaMV35S-bar* er stabilt integrert i LibertyLink ris og ikke fører til uønskede pleiotrope effekter i denne genmodifiserte rissorten. Ulike vev fra LibertyLink er for eksempel undersøkt for tilstedeværelse av teoretiske (såkalte kryptiske) transkripter i og rundt integrasjonsstedet i begge retninger med negativt resultat. Dette indikerer at det ikke vil dannes produkter fra nye, åpne leserammer. Det er imidlertid viktig at genkonstruksjonens stabilitet blir fulgt kontinuerlig for å kunne oppdage en eventuell instabilitet tidlig.

## Helseeffekter

Dokumentasjonen fra Bayer CropScience tyder på at Liberty Link ikke skiller seg vesentlig fra annen ris på markedet med hensyn på næringsverdier og helseeffekter og at bruken det her søkes om dermed ikke innebærer noen økt risiko. Bioteknologinemnda understreker imidlertid at LibertyLink til bruk som menneskeføde ikke er vurdert i denne sammenhengen.

Bioteknologinemnda vil også peke på at det er viktig med strenge tiltak som sikrer at LibertyLink ikke utilsiktet kommer over i vanlige matvarer, i fall den kun godkjennes til bruk i dyrefôr. Ut fra et norsk perspektiv ville man forvente at LibertyLink også testes ut til fôr på fisk.

## Effekter på miljø

Bioteknologinemnda mener en eventuell merrisiko for europeisk miljø ved import til fôr og annen videreprosessering av LibertyLink er minimal, forutsatt at risen ikke kommer på avveie. Et utilsiktet frøutslipp vil ikke ha betydning i Nord- og Mellomeuropa, men dersom risfrø av LibertyLink skulle komme på avveie i sørlige områder i Europa hvor ris dyrkes, er det en teoretisk mulighet for at LibertyLink kan vokse opp og krysse seg med ville rissorter. Likevel er kultivert ris i hovedsak selvpollinerende, og pollenkornene er levedyktige kun opp til 5 minutter. Ris kan bare i begrenset grad krysse seg med andre gressarter og danne fertilt avkom.

Overvåkningsplanen i søknaden (påkrevet etter direktiv 2001/18/EF) inneholder ikke spesielle planer for å undersøke for eventuelle, utilsiktede utslipp av frø fra LibertyLink under import, transport og videre prosessering. Bioteknologinemnda anbefaler at planer for slike tiltak legges fram og iverksettes dersom LibertyLink blir godkjent for import i EU/EØS-området.

## Etikk, bærekraft og samfunnsnytte

Som vi har påpekt ved tidligere søknader om markedsføring av GMO etter direktiv 2001/18/EF, inneholder heller ikke denne søknaden tilstrekkelig informasjon til at Bioteknologinemnda kan foreta en omfattende vurdering av etikk, bærekraft og samfunnsnytte i tråd med bestemmelsene i den norske genteknologiloven.

Ugras er et omfattende problem under dyrking av ris, som man i uminnelige tider har løst ved manuell luking. I våre dager benyttes hovedsakelig ulike sprøytemidler, men håndluking foregår riktignok fortsatt i flere steder i verden.

Av herbicidene som benyttes på rismarker før plantene sås, er for eksempel pendimethalin, molinate og thiobencarb, mens listen er lang for aktuelle sprøytemidler etter at risplantene spirer og er satt ut: Dyrkerne velger blant annet mellom amidachlor, propanil, pretilachlor, thiobencarb, molinate, cyhalofop, fenoxaprop, azimsulfuron, quinclorac, bentazon, bensulfuron og cinosulfuron. Hvilke sprøytemidler som benyttes, i hvilken kombinasjon, og hvor mange ganger per sesong, avhenger av hvor i verden risdyrkingen foregår og hvilken tilgjengelighet en dyrker har til et gitt sprøytemiddel. I tillegg spiller den etablerte lokale praksis inn, samt hvilke ugressarter som skal bekjempes. Dyrking av LibertyLink innebærer at bønder kan klare seg med én, høyst to runder med sprøyting basert på glufosinat-ammonium, noe som effektivt fjerner uønsket, konkurrerende vegetasjon. Fareklassifiseringene for de andre, nevnte sprøytemiddelalternativene varierer. Det er mulig at bruken av glufosinat-ammonium kan føre til færre omganger med sprøyting per sesong, og derigjennom gi en redusert belastning på helse og miljø. Her savner Bioteknologinemnda imidlertid ytterligere dokumentasjon.

Etter opplysninger som Bioteknologinemnda har innhentet hos Landbrukstilsynet, er glufosinat-ammonium i Norge faremerket "Xn" (helseskadelig), R20/21/22 (farlig ved innånding, hudkontakt og svelging) og "R36" (irriterer øynene). I et foreløpig dokument fra Kemikalieinspektionen i Sverige, som legger fram et nytt klassifiseringsforslag i EU til sommeren, foreslås imidlertid en strengere klassifisering. Glufosinat-ammonium kan i EU ende opp i risikoklasse "R20/22" (se over), samt "R48/22" (skadelig; fare for alvorlig helseskade ved lang eksponering ved svelging), "R48/23" (toksisk; fare for alvorlig helseskade ved lang tids eksponering ved inhalering), "R61" (kan medføre skade på foster) og "R62" (kan innvirke negativt på fertilitet). Klassifiseringene bygger blant annet på forsøk på mus, rotte og hund.

Landbrukstilsynet opplyser at glufosinat har meget høy vannløselighet og er et herbicid med middels til meget høyt mobilitetspotensiale i jord. Nedbrytingshastigheten til glufosinat avhenger av dosering, pH og temperatur. Nedbrytningshastigheten angis som middels til høy både i jord og vann. Glufosinat er lite giftig for meitemark, bier, fugl, alger, vannlopper og fisk, men er regnet som giftig for mysider (pungreker). Landbrukstilsynet opplyser at avdrift og avrenning av glufosinat til akvatisk miljø gir en risiko for effekter på akvatiske organismer som er akseptabel ved forskriftsmessig bruk.

Bioteknologinemnda mener Bayer CropScience må legge fram dokumentasjon som beskriver effektene på helse og miljø ved bruk av glufosinat og sammenholde dette med dagens sprøytepraksis.

Hvor lenge en dyrkingspraksis kan baseres på LibertyLink ris, før også viktige ugressarter utvikler toleranse overfor glufosinat (Liberty), er et åpent spørsmål. For eksempel er genoverføring til ugresset "weedy red rice" sannsynlig. Dette er en rissort som regnes som skadelig fordi den er uegnet i videre, industriell prosessering. Bioteknologinemnda mener det må settes opp klare retningslinjer for hvorledes man kan hindre toleranseutvikling i ugras (for eksempel gjennom vekstskifte i åkeren og perioder med bruk av alternative sprøytemidler) med rutiner for oppdaging og innrapportering.

Det er en mulighet for at LibertyLink krysser seg med andre rissorter. For å opprettholde rene linjer, uten innblanding av genmodifisert LibertyLink i nærliggende åkre, må dyrking av LibertyLink derfor foretas med tilstrekkelig avstand til annen ris. Siden arret sitter dypt i blomsten, bare er tilgjengelig et kort tidsintervall og pollenkorn bare har en levetid på opp til fem minutter, er ris i hovedsak selvpollinerende. En dyrkingsavstand mellom risfelt på 5-10 meter er regnet som tilstrekkelig for å produsere sertifisert, rent såfrø. Bioteknologinemnda vil oppfordre til at denne avstanden økes for å minke sannsynligheten ytterligere for uønsket innblanding.

Spørsmålene som Bioteknologinemnda vil stille ved søknaden fra Bayer CropScience dreier seg dermed først og fremst om konsekvensene ved dyrking av LibertyLink ris.

Bioteknologinemnda ønsker nærmere dokumentasjon, som kan belyse følgende:

- Hvilke effekter på miljø og biologisk mangfold har en eventuell omlegging av risdyrking til bruk av LibertyLink, der man bruker sprøytemidler basert på glufosinat?
- Innebærer slik, eventuell endring i dyrkingspraksis en endret helserisiko for risdyrkere, det være seg positiv eller negativ?
- Hvilke effekter forventes på populasjonene av ikke-målorganismer som lever av ugras i åkeren?

- Hvilke forhåndsregler og planer må iverksettes for å hindre (eller utsette) utvikling av glufosinat-toleranse hos ugrasarten "weedy red rice" og hindre genspredning fra LibertyLink til andre arter?
- Hvor kommer LibertyLink ris til å dyrkes? (Etter Bioteknologinemndas mening er det ikke mulig å vurdere bærekraftaspektet uten å få opplyst hvor i verden denne genmodifiserte planten skal dyrkes).
- Gitt at LibertyLink ris vil bli dyrket i u-land: Hvilke samfunnsmessige konsekvenser har en stadig mer effektiv bekjempelse av ugras for arbeidere som i dag fortsatt luker risåkre?

Denne konkrete søknaden vedrører ikke dyrking av LibertyLink, men kun import av denne genmodifiserte risen til fôr og videreprosessering. I tråd med Bioteknologinemndas mandat, skal nemnda vurdere genmodifiserte organismers samfunnsnytte og innvirkning på bærekraftig utvikling. Bioteknologinemnda mener at grunnlaget for å vurdere slike globale aspekter ikke dekkes godt nok av dokumentasjonen som følger søknaden fra Bayer CropScience.

Med hilsen

Werner Christie  
Leder

Sissel Rogne  
Direktør

Saksbehandler: Casper Linnestad