



Direktoratet for naturforvaltning
Tungasletta 2
7485 Trondheim

Vår ref: 521 05/072-3

Deres ref: 2005/8730ART-BM-EO

Dato: 16.12.2005

Høring – søknad EFSA/GMO/NL/2005/12 om omsetning av genmodifisert maislinje 59122 (Herculex™ RW) til bruksområdene mat og fôr under forordning 1829/2003 (Første innspillsrunde)

Bioteknologinemnda viser til brev av 11.11.2005 fra Direktoratet for naturforvaltning vdr. søknad EFSA/GMO/NL/2005/12 om maislinje 59122 (Herculex™ RW) fra Pioneer Hi-Bred International og Mycogen Seeds. Søknaden er fremmet av nederlandske myndigheter og dreier seg om import av linjen til bruk som mat og fôr. Søknaden omfatter ikke dyrking i EU/EØS-området.

Det er ikke tidligere søkt om omsetning av linje 59122 i EU/EØS. Denne høringen gjelder dermed første innspillsrunde i henhold til "90-dagersfristen".

Egenskapene til linje 59122

I følge søkerne skal denne maislinjen gi dyrkerne et vern mot angrep fra biller av slekten *Diabrotica*, herunder artene Western Corn rootworm (*D. virgifera*), Northern Corn rootworm (*D. longicornis barberi*) og Southern Corn rootworm (*D. undecimpunctata howardi*). På larvestadiet kan slike insekter gjøre skade på maisplantenes rotsystem, noe som begrenser næringsopptaket og som i ytterste konsekvens kan føre til at planten dør. Voksne biller av disse artene gjør dessuten skade på "silken", de lange silkeaktige trådene som pollenet transporteres langssetter inn til ebyosekkene ved befruktningen. Dette fører til ufullstendig utviklet kolbe og dårligere avling.

Diabrotica-arter er svært vanlige skadedyr på mais på det amerikanske kontinent, mens de i Europa bare utgjør liten skaderisiko, så langt. Nå er imidlertid *D. virgifera* etablert også i sydøstlige deler av Europa etter at den første gang ble observert i Serbia i 1992. Fra Beograd har arten spredt seg til lokaliteter i Østerrike, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Kroatia, Tsjekkia, Ungarn, Romania, Slovakia og Ukraina. De siste årene har det også blitt rapportert om funn i Frankrike og ved flyplassene i Venezia og Milano i Italia og Lugano-Agno i Sveits.

Linje 59122 er også tolerant overfor sprøytemidler av type glufosinat-ammonium. Denne egenskapen ble utnyttet under utviklingsarbeidet ved utvelgelsen av genmodifiserte planter. Søker opplyser toleransen overfor slike sprøytemidler også kan utnyttes agronomisk.

Innsatte gener

Linje 59122 er genmodifisert ved hjelp jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens*. Denne bakterien kan naturlig overføre genmateriale til planter. Den innsatte genkonstruksjonen i maislinje 59122 består toksingenene *cry34Ab1* og *cry35Ab1* fra bakterien *Bacillus thuringiensis* og sprøytemiddeltoleransegenet *pat* fra *Streptomyces viridochromogenes*. Uttrykket av *cry34Ab1* styres av ubiquitin promoter *ubi1ZM* fra mais, mens *cry35Ab1* er under kontroll av en promoter fra et peroksidase-gen fra hvete. *Pat*-uttrykket reguleres av blomkål mosaikkviruspromoter *CaMV 35S*. Linje 59122 har ikke fått overført noe markør-gen for antibiotikaresistens, men *pat*-genet som gir toleranse overfor sprøytemidler av type glufosinat-ammonium muliggjorde en utvelgelse av genmodifiserte planter under utviklingsarbeidet.

Genkonstruksjonens stabilitet og uttrykk

Det er vist at linje 59122 har fått innsatt én ekspresjonskassett i genomet med genene som er beskrevet over. Genkonstruksjonen har vist seg å være stabil over flere generasjoner og under varierende dyrkingsbetingelser. Søker har undersøkt genomet ved integrasjonsstedet både oppstrøms og nedstrøms og viser til sekvensopplysninger som tyder på at den innsatte genkonstruksjonen er lokalisert i en ikke-kodende del av genomet.

Nivået av PAT-protein er generelt lavt i linje 59122. Også i frø ligger nivåene til dels under grensen for hva som kan påvises. Cry-proteinene fra genene *cry34Ab1* og *cry35Ab1* dannes under alle utviklingsstadier og i modne frø beregner søker de gjennomsnittlige konsentrasjonene til å være hhv 41,9 ug/g tørrvekt frø og 1,66 ug/g tørrvekt frø.

Forhold knyttet til helse

Det er de agronomiske egenskapene ved 59122 som er endret gjennom genmodifiseringen, mens de næringsmessige egenskapene i følge Pioneer/Mycogen er uendret. Linje 59122 er tenkt brukt som annen mais og skal dermed inngå i ulike matvarer, fôr og prosesserte produkter. Søkerne argumenterer for at 59122 er like trygg å spise som annen mais. Firmaene begrunner dette delvis ved å vise til sekvens- og homologianalyser av de innsatte genene og deres genprodukter. Slike analyser viser ikke likhet med kjente toksiner eller allergene stoffer.

Langsom nedbrytning og stabilitet kjennetegner ofte proteiner med allergene egenskaper. Genproduktene fra *cry34Ab1* og *cry35Ab1* er vist å bli brutt relativt raskt ned i simulert mage-/tarmsaft. En eksponering på henholdsvis 6,5 og 5 minutter i slikt miljø fører til en 90 prosents nedbrytning av proteinene. Det er i tillegg utført toksisitetstester med de transgene proteinene på mus (ingen negativ effekt, selv ved høyeste dose) og gjort fôringsforsøk med maislinjen på broiler, mus og rotte. Søker konkluderer med at fôring med linje 59122 ikke endrer vekst eller organstatus hos forsøksdyra.

Forhold knyttet til miljø

Søker er sparsom med opplysninger rundt miljømessige forhold knyttet til dyrkingen av linje 59122 fordi dyrking ikke vedrører denne søknaden.

Bioteknologinemndas innspill i første høringsrunde:

Helse

Søker opplyser at *cry*-genene og deres produkter blir raskt og fullstendig nedbrutt i fordøyelsessystemet og at dette dermed ikke utgjør noen fare for helse og miljø. Når det gjelder nedbrytningen av Cry34Ab1 og Cry35Ab1 i mage/tarm, vil Bioteknologinemnda vise til sine tidligere uttalelser omkring mulige usikkerheter ved bruk av genmodifiserte planter med bt-toksiner (se bl.a. brev av 14.06.05 for maishybrid 1507 x NK603). Bioteknologinemnda ber søker om å kommentere sine data på Cry34Ab1 og Cry35Ab1 i forhold til funn som er gjort for en annen genmodifisert maissort, Bt11, som inneholder et annet *cry*-gen, *cry1Ab*. Til tross for at *cry1Ab* fra Bt11 oppgis å brytes ned omtrent som Cry34Ab1 og Cry35Ab1, er det senere vist at genfragmenter av *cry1Ab* og selve Cry1Ab-proteinet kan påvises i mage/tarminnholdet etter føringstudier med Bt11 på gris. Bioteknologinemnda vil 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. I denne sammenheng kan det også bemerkes at den totale konsentrasjonen av Cry-protein i frø fra 59122 ligger ca. 20 ganger høyere i denne linjen enn Cry-konsentrasjonen i frø fra en linje som MIR604 (Syngenta).

Bioteknologinemnda vil også henlede oppmerksomheten mot nyere studier som indikerer at Cry-proteiner (vist for Cry1Ac) kan virke som en adjuvant (et hjelpestoff) som kan forsterke en immunrespons eller allergisk reaksjon. Bioteknologinemnda ønsker at søker diskuterer en mulig adjuvanseffekt for Cry34Ab1- og Cry35Ab1-proteinet.

Forskningsresultater den senere tid tyder på at 35S-promoteren 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. 2003¹ og Myhre et al. 2005/2006²). 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.

Søker har fremlagt analyser av ernæringsmessig viktige komponenter i linje 59122 fra feltforsøk i USA, Canada og Chile for sesongene 2002 og 2003. Selv om det ble observert enkelte statistiske forskjeller for protein, aske og karbohydrater, var forskjellene små og målingene ligger godt innenfor typiske litteraturverdier for mais. Søker mangler analyser av enkelte komponenter som anbefales undersøkt i OECDs konsensusdokument for mais (2002). Dette gjelder vann, selen, og vitaminene B3 (niacin) og B6. Bioteknologinemnda finner det ønskelig at søker legger fram analyser av alle komponentene som OECD anbefaler undersøkt.

Miljø

Selv om maislinje 59122 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 spres bare over begrensede avstander. Bioteknologinemnda mener linje 59122 utgjør en minimal risiko for miljøet ved foreskrevne bruk.

¹ 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.

² 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)

Bærekraft, samfunnsnytte og etikk

Søknaden vedrører import av linje 59122 til mat, fôr og videreprosessering og inneholder få opplysninger relatert til dyrking. I tråd med sitt mandat ber Bioteknologinemnda i denne første innspillsrunden også om tilleggsopplysninger angående dyrkingssteder, mulige endringer i dyrkingspraksis, effekt på ikke-målorganismer (eksempelvis truede insektarter på aktuelle dyrkingssteder) og mulig resistensutvikling hos målorganismer for å kunne foreta en helhetsvurdering.

Konklusjon

Nemnda ønsker i denne første innspillsrunden kommentarer fra søker og mer informasjon om:

- Cry34ab1- og Cry35ab1-proteinenes nedbrytning i mage/tarm sett i forhold til publiserte opptaksstudier av et beslektet cry-protein (Cry1ab) i gris
- Cry34ab1- og Cry35ab1-proteinenes mulige adjuvanseffekt
- Forhold knyttet til dyrking, herunder aktuelle dyrkingssteder, mulige endringer i dyrkingspraksis, effekt på ikke-målorganismer og mulig resistensutvikling hos målorganismer.

Etter en gjennomgang av søkers tilleggsinformasjon, blant annet knyttet til Cry34ab1- og Cry35ab1-proteinenes nedbrytning i mage/tarm og mulige adjuvanseffekter, vil nemnda vurdere hvorvidt føre var-prinsippet anbefales anvendt eller ikke.

Med hilsen

Lars Ødegård
Leder

Sissel Rogne
direktør

Saksbehandler: Casper Linnestad, seniorrådgiver