



Direktoratet for naturforvaltning
Tungasletta 2
7485 Trondheim

Vår ref: 521 05/071-3

Deres ref: 2005/8730ART-BM-EO

Dato: 16.12.2005

Høring – søknad EFSA/GMO/UK/2005/11 om omsetning av genmodifisert maislinje MIR604 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/UK/2005/11 om maislinje MIR604 fra Syngenta. Søknaden er fremmet av britiske 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 MIR604 i EU/EØS. Denne høringen gjelder dermed første innspillsrunde etter "90-dagersfristen".

Egenskapene til MIR604

I følge søker skal denne maislinjen gi dyrkerne bedre kontroll på skadeinsektene Western Corn rootworm (*Diabrotica virgifera*) og Northern Corn rootworm (*Diabrotica longicornis barberi*). På larvestadiet kan disse insektene gjøre skade på maisplantenes rotsystem, noe som begrenser næringsopptaket og i ytterste konsekvens kan føre til at planten går til grunne. Voksne biller av disse artene gjør dessuten skade på "silken", de lange silkeaktige trådene som pollenet transporteres langs, helt inn til ebyosekkene ved befruktningen. Dette fører til ufullstendig utviklet kolbe og dårligere avling.

Syngenta oppgir at det toksinet som maislinje MIR604 selv produserer (fra genet *cry3A*, se det følgende) gir god beskyttelse overfor de nevnte *Diabrotica*-artene som er svært vanlige skadedyr på det amerikanske kontinent. I Europa er *D. longicornis barberi* så langt ikke observert, mens *D. virgifera* på sin side utgjør en viss, begrenset skaderisiko. Sistnevnte art ble observert første gang i Serbia i 1992 og har derfra spredt seg til lokaliteter i Østerrike, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Kroatia, Tsjekkia, Ungarn, Romania, Slovakia og Ukraina. De siste årene er det også rapportert om funn i Frankrike og rundt flyplasser i Venezia og Milano i Italia og Lugano-Agno i Sveits.

Innsatte gener

Linje MIR604 er genmodifisert ved hjelp jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens*. Denne bakterien kan naturlig overføre genmateriale til planter. Den innsatte genkonstruksjonen i maislinje MIR604 består en modifisert utgave av genet *cry3A* fra bakterien *Bacillus thuringiensis* under kontroll av en maispromoter fra et metallothionein-liknende gen (*mtl*). Genreguleringssekvensen skal styre uttrykk hovedsakelig i røtter. MIR604 har ikke fått overført noe markørgen for antibiotikaresistens, men i stedet et gen som koder for enzymet fosfomannose isomerase (PMI) under kontroll av en mais polyubiquitin promoter (*ZmUbiIntron*). Sistnevnte reguleringssekvens er nærmest konstitutiv i mais, og skal dermed styre genuttrykk i nær sagt alle vev til en hver tid. Enzymet PMI omdanner mannose-6-fosfat til fruktose-6-fosfat, en sukkerart som kan utnyttes som karbonkilde av planten og som dermed muliggjør en utvelgelse av genmodifiserte planter under utviklingsarbeidet ved at mannose benyttes i vekstmediet.

Genkonstruksjonens stabilitet og uttrykk

Det er vist at MIR604 har fått innsatt én ekspresjonskassett i genomet med genene beskrevet over. Genkonstruksjonen har vist seg å være stabil over flere generasjoner og under varierende dyrkingsbetingelser. Integrasjonen har ikke ført til dannelse av nye, åpne leserammer som ellers kunne gi opphav til nye fusjonsproteiner. Søker opplyser at integrasjonen ikke har havnet i et område som inneholder et kodende gen.

Kvantifiserbare nivåer av Cry3A-protein kan observeres i maislinje MIR604 i alle vev bortsett fra pollen. I modne frø varierer nivåene av Cry3A mellom 0,8-2,0 ug/g tørrvekt. Av proteinet PMI er det lavere konsentrasjoner i frø (<0,07-0,5 ug/g tørrvekt), mens PMI-nivåene i andre vev til dels er under grensen for hva som er kvantifiserbart med dagens metodikk.

Forhold knyttet til helse

Det er agronomiske egenskaper ved MIR604 som er endret gjennom genmodifiseringen, mens de næringsmessige egenskapene i følge Syngenta er uforandret. MIR604 er tenkt brukt som annen mais, linjen skal dermed inngå i ulike matvarer, fôr og prosesserte produkter. Firmaet argumenterer med at MIR604 er like trygg å spise som annen mais. Syngenta begrunner dette 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 *pmi* og *cry3A* er vist å brytes raskt ned i simulert mage-/tarmsaft og er dessuten varmelabile. 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 rotte og broiler.

Forhold knyttet til miljø

Søker er sparsom med opplysninger rundt miljømessige forhold knyttet til dyrkingen av linje MIR604 fordi dyrking ikke vedrører denne søknaden.

Bioteknologinemndas har følgende innspill i denne første høringsrunden:

Helse

Syngenta opplyser at *cry3A*-genet og tilhørende protein fra MIR604 blir raskt og fullstendig nedbrutt i fordøyelsessystemet og at dette dermed ikke utgjør noen fare for helse og miljø. Når det gjelder nedbrytningen av Cry3A-proteinet 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 med maishybrid 1507 x NK603). Bioteknologinemnda ber derfor søker

om å kommentere sine data i forhold til funn som er gjort for en annen genmodifisert maissort (Bt11) med et annet cry-gen, nærmere bestemt *cryIAb*. Til tross for at tilsvarende data forelå også for Bt11, er det senere vist at *cryIAb*-genfragmenter og CryIAb-protein kan påvises i mage/tarminnholdet etter fôringsstudier 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.

Bioteknologinemnda vil også henlede oppmerksomheten mot nyere studier som indikerer at Cry-proteiner (vist for CryIAc) kan virke som en adjuvant (et hjelpestoff) som kan forsterke en immunrespons eller allergisk reaksjon. Bioteknologinemnda ønsker at søker diskuterer en mulig adjuvanseffekt for Cry3A-proteinet.

Fôringsforsøk på 90-dager utført på rotte med dietter inneholdende enten 10 % eller 41,5 % av mais MIR604 (og tilsvarende dietter med maiskontroller som ikke var basert på genmodifisert mais) viser at hanrotter som gis 10 % MIR604 i dietten har lavere kroppsvekt etter 12 uker enn rotter på diett med ikke-genmodifisert kontrollmais. Forskjellen i vekt opplyses å være gjennomsnittlig 9 %. I forsøkene hvor rottene gis 41,5 % mais av type MIR604 i kosten er forskjellene mindre, ca. 5 % forskjell i kroppsvekt. Søker hevder at rottene var friske og at den lavere kroppsvekten ikke kan tilskrives egenskaper ved MIR604. Bioteknologinemnda mener at det på bakgrunn av den fremlagte dokumentasjon ikke kan utelukkes at forskjellene i kroppsvekt faktisk skyldes egenskaper ved maislinje MIR604 og mener at søker må belyse dette forholdet og begrunne konklusjonen nærmere.

Søker har fremlagt analyser av ernæringsmessig viktige komponenter i linje MIR604 og to kontrollhybrider fra ulike forsøksfelt i USA i sesongene 2002 og 2003. Kontrollhybridene oppgis å ha samme genetisk bakgrunn som de genmodifiserte plantene. Valget av analyseparametre er gjort i henhold til OECDs konsensusdokument for mais (2002). Selv om det observeres enkelte statistiske forskjeller mellom MIR604 og ikke-genmodifisert kontroll, er forskjellene små og ikke konsistente over samtlige forsøksfelt. Verdiene ligger dessuten innenfor oppgitte litteraturverdier for mais.

Miljø

Selv om maislinje MIR604 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 MIR604 utgjør en minimal risiko for miljøet ved foreskrevet bruk.

Bærekraft, samfunnsnytte og etikk

Søknaden vedrører import av linje MIR604 til mat, fôr og videreprosessering og inneholder få opplysninger relatert til dyrking. I tråd med sitt mandat ber Bioteknologinemnda om opplysninger angående dyrkingssteder, mulige endringer i dyrkingspraksis, effekt på ikke-målorganismer (eksempelvis truede insekter på aktuelle dyrkingssteder) og mulig resistensutvikling hos målorganismer. Med slike tilleggsopplysninger blir det lettere for Bioteknologinemnda å kunne foreta en helhetsvurdering av maislinje MIR604 i tråd med bestemmelsene i genteknologiloven.

Konklusjon

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

- Cry3A-proteinets nedbrytning i mage/tarm sett i forhold til publiserte opptaksstudier av et beslektet cry-protein (Cry1ab) i gris
- Cry3A-proteinets mulige adjuvanseffekt
- Vektreduksjonen i rotter fôret med MIR604
- 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 Cry3A-proteinets nedbrytning i mage/tarm og mulige adjuvanseffekt, vil nemnda vurdere hvorvidt føre var-prinsippet anbefales anvendt eller ikke.

Med hilsen

Lars Ødegård
Leder

Sissel Rogne
direktør

Saksbehandler: Casper Linnestad, seniorrådgiver