



Direktoratet for naturforvaltning
Tungasletta 2
7485 Trondheim

Vår ref: 521 08/031-02

Deres ref: 2008/11702 ART-BI-BRH

Dato: 09.12.2008

**Søknad EFSA/GMO/UK/2008/58:
Genmodifisert insekt- og sprøytemiddeltolerant bomullshybrid MON 15985
(*Bollgard*[®] II) x MON 1445 (Roundup Ready[®]) fra Monsanto til import,
prosessering, mat og fôr
(Første innspillsrunde)**

Bioteknologinemnda viser til brev fra Direktoratet for naturforvaltning (DN) av 08.10.2008, der nemnda bes om å komme med førstegangs innspill til søknad om den insekt- og sprøytemiddeltolerante bomullshybriden MON 15985 x MON 1445 fra Monsanto til bruksområdene import, prosessering, mat og fôr. Søknaden gjelder ikke dyrking i EU/EØS-området. Bioteknologinemnda vil presisere at hybridene MON 15985 x MON 1445 inneholder gener for antibiotikaresistens.

Norsk regelverk

Bioteknologinemnda anser at denne genmodifiserte bomullshybriden er lite aktuell for godkjenning i Norge fordi den inneholder to antibiotikaresistensgener, *nptII* og *aadA*. Genet *nptII* gir resistens mot neomycin og kanamycin, mens *aadA* gir resistens mot streptomycin og spectinomycin. Dette er antibiotika i bruk innen human- og veterinærmedisin. I Norge har vi i forskrifts form forbud mot slike gener i intakt form i genmodifisert mat og fôr. Et produkt som ikke inneholder DNA, så som matolje, omfattes dermed ikke direkte av det norske forbudet, men Stortinget ga klare føringer i forbindelse med behandlingen av Matmeldingen (St. meld. nr.40) (1996-1997) gjennom følgende vedtak den 18.06.97:

”Stortinget ber Regjeringen om å forby produksjon, import og utsetting av alle genmanipulerte produkter som inneholder gener som koder for antibiotikaresistens, og å arbeide for internasjonale forbud på dette området.”

Selv for søknader hvor det søkes om godkjenning av GMO-er som inneholder antibiotikaresistensgener, har Bioteknologinemnda blitt bedt av Miljøverndepartementet om å foreta en vurdering.

Bakgrunn

Bomullsfrø er den viktigste kilden til tekstilfibre i verden og tre fjerdedeler av produksjonen finner sted i Kina, India, USA og Pakistan. I tillegg utvinnes olje fra bomullsfrø som brukes i matlaging, i Europa særlig i landene Hellas og Spania (0,5 kg/person/år), hvor det også dyrkes noe bomull. Olje fra bomullsfrø er umettet og har en mild, nøtteaktig smak. Den benyttes i salater, til steking og som ingrediens i margarin. Biprodukter brukes til dyrefôr.

Hele 43 % av verdens bomullsproduksjon foregikk i 2007 med bruk av genmodifiserte linjer. Denne dyrkingen fant sted i USA, Kina, India, Brasil, Argentina, Australia, Sør-Afrika, Colombia og Mexico (www.isaaa.org). Søker opplyser at hybrid MON 15985 x 1445 dyrkes kommersielt i USA, Australia og "elsewhere", uten en nærmere spesifisering.

Genmodifiseringen og de tilførte egenskapene (i korte trekk)

Bomullshybrid MON 15985 x 1445 er fremkommet ved å krysse de to genmodifiserte linjene MON 15985 (*Bollgard[®] II*) og MON 1445 (Roundup Ready[®]). De innsatte genene i MON 15985 x MON 1445 er dermed de to bakterietoksingene *cryIAc* og *cry2Ab2*, det bakterielle glyfosatresistensgenet *cp4-epsps*, antibiotikaresistensgene *nptII* (to kopier) og *aadA* (også her to kopier, men disse uttrykkes ikke i planten). I tillegg inneholder planten bakteriegenet *uidA*, som koder for enzymet β -D-glukuronidase (GUS). Denne benyttes som en markør i laboratoriet for å vise tilstedeværelse av en genkonstruksjon.

Glyfosatresistens

Cp4 epsps-genet koder for enzymet 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfatsyntetase. Enzymet omdanner fosfoenolpyruvat og sikimat-3-fosfat til 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfat, som er en viktig metabolitt i syntesen av aromatiske aminosyrer. Virkestoffet glyfosat hemmer det naturlige EPSPS-enzymet i planter og blokkerer derved biosyntesen av aromatiske aminosyrer. Det bakterielle EPSPS-genet som er innsatt i hybridene koder for et enzym som er aktivt også i nærvær av glyfosat. De transgene plantene vil derfor tolerere høyere doser av glyfosat enn for eksempel konkurrerende ugress.

Insekttoleranse

De innsatte genene *cryIAc* og *cry2Ab2* i MON 15985 x MON 1445 koder for insekt-toksiner og gjør at hybridene er motstandsdyktig overfor angrep fra larvene til visse sommerfuglarter som "cotton bollworm", 'tobacco budworm' og 'pink bollworm'. Når giftstoffene kommer inn i mage/tarm hos insektet binder de seg til reseptorer i epitelceller i tarmen og forårsaker perforeringer. Gjennom disse hullene siver bakterier ut i insektkroppen og gir dyret en dødelig infeksjon.

Antibiotikaresistensgener

Som nevnt inneholder hybrid MON 15985 x MON 1445 to kopier av antibiotikaresistensgenet *nptII* (gir resistens mot neomycin og kanamycin) og to kopier av *aadA* (gir resistens mot streptomycin og spectinomycin). EFSA (European Food Safety Authority) har tidligere klassifisert *aadA*-genet i såkalt "risikoklasse 2". Inndelingen er foretatt etter hvilken medisinsk betydning det korresponderende antibiotikum har. EFSA har gitt råd om at GMO-er med genet *aadA* ikke skal kommersialiseres, men bare benyttes i forskning og feltforsøk. Den norske Vitenskapskomiteen for Mattrygghet har støttet denne tilråningen.

Biotechnologinemnda vil understreke at også antibiotika som genet *nptII* gir resistens mot er i bruk i dag, spesielt innen veterinærmedisinsk behandling. European Medicines Agency (EMA) har i 2007 og WHO i 2005 pekt på slike antibiotika (kanamycin, neomycin) er "critically important". Det er dessuten store forskjeller i geografisk utbredelse av antibiotikaresistens i Europa og

dokumentasjonen på forekomsten av *nptII*-genet i Norge er sparsom. I fravær av vitenskaplig dokumentasjon, antar Bioteknologinemnda at resistensgenforekomsten er lav. Fordi neomycin benyttes i norsk landbruk, kan et seleksjonstrykk på eventuelle sjeldne bakterietransformanter som tar opp antibiotikaresistensgener ikke utelukkes.

Fordi fremveksten av antibiotikaresistente bakterier er et globalt problem som begrenser behandlingmulighetene for infeksjonssykdommer, er det viktig med tiltak som bremser denne uheldige utviklingen. Et tiltak er da å begrense den eksponeringen som bakterier har for antibiotikaresistensgener (for eksempel i tarm hos mennesker og dyr).

Horisontal genoverføring, altså overføring av genmateriale til en annen organisme eller celle, er viktig for bakteriers evolusjon og tilpasning. Det er mest sannsynlig at dette fenomenet skjer mellom nærstående arter.

Genet *aadA* er i hybrid MON 15985 x MON 1445 koblet til en bakteriell promotor (genet ble i sin tid brukt for å velge ut og oppformere en genkonstruksjon i bakteriekultur). Dersom denne genkonstruksjonen skulle tas opp av bakterier ved horisontal genoverføring, kan dette teoretisk føre til en forringelse av behandlingsmulighetene innen human- og veterinærmedisin. Selv om det ennå ikke er vist at bakterier har tatt opp gener fra planter og fått dem stabilt integrert i genomet, kan et slikt scenario ikke utelukkes. Sannsynligheten for en slik overføring, om enn lav, vil selvfølgelig være korrelert til inntaksmengden av mat og fôr som inneholder antibiotikaresistensgener..

Føre-var-prinsippet ligger til grunn for den norske genteknologiloven og prinsippet er også tatt inn i EUs GMO-regulering gjennom utsetningsdirektiv 2001/18/EF. Ved usikkerhet knyttet til konsekvenser og/eller sannsynligheter i helse- og miljøspørsmål, kan føre-var-prinsippet komme til anvendelse. Et permanent forbud mot utsetting av en GMO er ett av flere mulige virkemidler i EU/EØS.

Bioteknologinemndas innspill

Uttrykket av transgenene i hybridene

Søker opplyser at nivåene av proteinene Cry1Ac, Cry2Ab2, NPTII, CP4 EPSPS og GUS er målt i feltforsøk på fem lokaliteter i ulike dyrkingsområder for bomull i USA i 2001. Forsøkene ble utført med begge foreldrelinjene og en ikke-transgen kontroll (SG125NT). Proteinkonsentrasjonene i unge blad og frø i hybridene tilsvarte nivåene i de respektive foreldrelinjene, så nær som for proteinet CP4 EPSPS, hvor Bioteknologinemnda finner at uttrykket er 50 % høyere i hybridene enn i ”opphavsforeldrelinje” MON 1445. Bioteknologinemnda ber om at søker diskuterer dette nærmere og kommenterer om dette har noen betydning.

Helseaspekter

For hybridene MON 15985 x MON 1445 ble prøver for analyser av ernæringsmessige viktige komponenter tatt fra feltforsøk i Alabama, Arizona, Louisiana, Mississippi, Sør-Carolina og Texas i sesongene 1998 og 1999. Lokalitetene skulle representere ulike vekstmiljøer for bomull i USA. En kontrolllinje (DP50) og flere andre kommersielle bomullssorter ble benyttet som referansemateriale i forsøkene. Selv om analysene av ernæringsmessige komponenter er foretatt før OECDs konsensusdokument for bomull ble ferdigstilt i 2004, finner Bioteknologinemnda at valget av analyseparametere er i henhold til OECDs retningslinjer. Bioteknologinemnda vil bemerke at det over alle forsøksfeltene er observert høyere konsentrasjoner i hybridene av fettsyrene myristin (+ 19 %), stearin (+ 9 %) og palmitin (+ 6 %) sammenliknet med umodifisert kontroll. Verdiene ligger imidlertid innenfor variasjonen som er rapportert i litteraturen for bomull. For antinæringsstoffet gossypol ble det funnet økte nivåer i frø sammenliknet med kontroll (+ 7 % fritt gossypol, + 10 %

total gossypol). Gossypol er et aldehyd som inhiberer en rekke enzymer. Stoffet har faktisk vært utprøvd som mannlig prevensjonsmiddel i Kina og dessuten som malaria- og kreftmedisin. Gossypol er regnet for å være uønsket i bomull. Gjennom foredlingsprogrammer har man forsøkt å begrense nivåene mest mulig. Bioteknologinemnda ønsker at søker kommenterer den ernæringsmessige betydningen av at gossypol-nivået i hybrid MON 15985 x MON 1445 er høyere enn i kontroll.

Fôringsforsøk på fisken malle og et 90-dagers forsøk på rotte tyder på at fôrprodukter med linje MON 15985 x MON 1445 ikke avviker ernæringsmessig fra fôr med umodifiserte linjer. Bioteknologinemnda vil imidlertid bemerke at mulige negative helseeffekter først kan gjøre seg gjeldende i forsøksdyr først etter lengre tids eksponering.

En brasiliansk forskningsgruppe har vist at Cry1Ac kan binde seg til en musetarmoverflate og indusere immunologiske reaksjoner mot seg selv og mot andre proteiner gitt samtidig (Vazquez-Padron *et al.* 2000, Vazquez-Padron *et al.* 1999, Moreno-Fierros *et al.* 2003, Rojas-Hernández *et al.* 2004). Adjuvanseffekten er like sterk som for koleratoksin (Vazquez-Padron *et al.* 1999), en mye brukt slimhinneadjuvans i eksperimentelle studier på vaksinasjon og allergi. Nemnda mener det er svært viktig at dette undersøkes nærmere av søker, nettopp fordi Cry1Ac er ett av toksinene som uttrykkes i hybrid MON 15985 x MON 1445.

Søker hevder at *aadA*-genet ikke uttrykkes i MON 15985 x MON1445 fordi det er koblet til en bakteriell promotor som ikke er aktiv i planter. Selv om en horisontal genoverføring til en bakterie av antibiotikaresistensgenene *nptII* eller *aadA* er lite sannsynlig, mener Bioteknologinemnda det er grunn til å være føre var og dermed nedlegge forbud mot linjen. Nemnda minner om at vi i Norge har forbud mot genmodifisert mat og fôr som inneholder intakte antibiotikaresistensgener.

Miljøaspekter

MON 15985 x MON 1445 skal ikke dyrkes i EU/EØS-området, men importeres og videreprosesserer. Bomullsfrø som eventuelt kommer på avveie har liten evne til å etablere seg i miljøet. Frøene mangler evnen til å gå i hviletilstand (dormancy) og er avhengig av en gjennomsnittstemperatur på over 18 °C for å overleve. Det finnes heller ikke viltvoksende bomullsarter i Europa som MON 15985 x MON 1445 kan krysse seg med. Bioteknologinemnda anser derfor at den foreskrevne bruk ikke innebærer økt miljørisiko i EU/EØS-området.

Etikk, bærekraft og samfunnsnytte

Søker gir ikke opplysninger som direkte adresserer vurderingskriteriene etikk, bærekraft og samfunnsnytte etter genteknologiloven. Monsanto's salgsargument for MON 15985 x MON 1445 er at man med dyrking av denne linjen beskytter avlingene mot skader fra visse arter insekter og at man sammen med bruken av sprøytemiddelet glyfosat får god kontroll på konkurrerende ugress. Linjen gir derfor muligheter for redusert bruk av sprøytemidler. Monsanto opplyser at bomullsåkre i USA i snitt sprøytes 2,4 ganger per sesong med insekticider rettet nettopp mot insektarter som MON 15985 x MON1445 gir beskyttelse overfor, eksempelvis 'cotton bollworm' og 'cotton budworm'.

Bioteknologinemnda ønsker at søker grundigere underbygger argumentet om at dyrking av MON 15985 x MON 1445 kan føre til redusert bruk av sprøytemidler. En eventuell reduksjon i bruken av sprøytemidler kan ha helsemessig betydning for bønder og landarbeidere og innebære en miljøgevinst. Slik og liknende dokumentasjon bør etter nemndas mening legges ved og kommenteres rutinemessig av søkere, slik at aspekter vedrørende etikk, samfunnsnytte og bærekraft lettere kan vurderes.

Bioteknologinemnda savner i tillegg nærmere opplysninger om hvilke dyrkingssteder i verden som er aktuelle for hybridlinje MON 15985 x MON 1445 og hvilke erfaringer som til nå er gjort i dyrkingsland. Spesielt tenker nemnda her på bærekraft og etiske forhold, siden samfunnsnytte er et mer nasjonalt (norsk) anliggende i henhold til nemndas operasjonalisering av begrepene.

Sammendrag

Bomullshybrid MON 15985 x MON 1445 inneholder de to antibiotikaresistensgenene *nptII* og *aadA*, hvor sistnevnte til og med er klassifisert i en strengere fareklasse fordi de tilhørende antibiotika (streptomycin, spectinomycin) er i utstrakt bruk ved behandling av infeksjonssykdommer. Godkjenning av denne hybride linjen lar seg ikke forene med det norske regelverket på området, som innebærer et forbud mot genmodifiserte fôr- og næringsmidler med innsatte antibiotikaresistensgener. Selv om en matolje basert på bomullslinjen ikke vil omfattes av forbudet (fordi olje ikke inneholder DNA), mener nemnda at en eventuell godkjenning til dette bruksområdet ville stride mot Stortingets føringer. Nemnda mener at føre-var-prinsippet må komme til anvendelse for bomullshybrid MON 15985 x MON 1445. Dette prinsippet gjelder også i EU og nemnda mener at det naturlige tiltaket i denne konkrete saken er å avslå søknaden.

I denne første innspillsrunden ønsker Bioteknologinemnda at norske myndigheter etterspør følgende:

- Søker må diskutere adjuvansegenskapen som tidligere er påvist for Cry1ac og spesifikt undersøke om Cry1ac-proteinet som uttrykkes i bomullslinjen har en slik egenskap.
- Søker må diskutere konsekvensene for helse og miljø ved en endret sprøytemiddelbruk som følge av å dyrke bomullslinje MON 15985 x MON 1445 i aktuelle produksjonsland, dessuten formidle hvilke erfaringer som til nå er gjort i dyrkingsland som kan ha relevans for norske vurderinger av bærekraft og etiske forhold.
- Søker bes om å diskutere mulig ernæringsmessig betydning av at nivået av antinæringsstoffet gossypol i frø fra MON 15985 x MON 1445 er signifikant høyere enn i kontrollen.

Med hilsen

Lars Ødegård
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Casper Linnestad

Referanser:

European Medicines Agency (EMA) – Committee for medicinal products for veterinary use and committee for medicinal products for human use (2007). Presence of the antibiotic resistance marker gene *nptII* in plant for food and feed uses. EMA/CVMP756937/2007, 22 Feb. 2007.

Moreno-Fierros *et al.* 2003: *Intranasal Cry1Ac protoxin is an effective mucosal and systemic carrier and adjuvant of Streptococcus pneumoniae polysaccharides in mice.* Scand J Immunol., 57:45-55.

Rojas-Hernández *et al.* 2004: *Intranasal coadministration of the CryIAc protoxin with amoebal lysates increases protection against Naegleria fowleri meningoencephalitis.* Infect Immun., 72:4368-4375

Sanvido, O., Stark, M., Romeis, J. & Bigler, F. (2006). *Ecological impacts of genetically modified crops. Experiences from ten years of experimental field research and commercial cultivation.* ART-Schriftenreihe, 1, 84.

Vazquez-Padron *et al.* 1999: *Bacillus thuringiensis CryIAc protoxin is a potent systemic and mucosal adjuvant.* Scand J Immunol., 49: 578-84.

Vazquez-Padron *et al.* 2000: *CryIAc protoxin from Bacillus thuringiensis sp. kurstaki HD73 binds to surface proteins in the mouse small intestine.* Biochem Biophys Res Commun., 271:54-8

World Health Organisation (WHO) (2005). *Critically important antimicrobial agents for human medicine for risk management strategies of non-human use.* Report of a WHO working group consultation, 15-18 Feb. 2005, Canberra, Australia.