



Direktoratet for naturforvaltning
Tungasletta 2
7485 Trondheim

Vår ref:

Deres ref: 2009/9745 ART-BI-BRH

Dato: 03.11.2009

Søknad EFSA/GMO/DE/2009/66:

Genmodifisert sprøytemiddel- og insekttolerant maishybrid Bt11 x MIR 162 x MIR 604 x GA21 fra Syngenta til import, prosessering, mat og fôr under EU-forordning 1829/2003 (første innspillsrunde)

Bioteknologinemnda viser til brev fra Direktoratet for naturforvaltning (DN) av 10.08.09 vedr. søknad fra Syngenta om godkjenning i EU/EØS-området av sprøytemiddel- og insekttolerant maishybrid Bt11 x MIR 162 x MIR 604 x GA21 til import, prosessering, mat og fôr. Søknaden omfatter ikke bruksområdet dyrking. Foreløpig er ikke hybridene godkjent til mat, fôr eller dyrking noe sted i verden. Denne genmodifiserte hybridene er fremkommet ved tradisjonelle krysninger mellom linje Bt11 (insekt- og glufosinatattolerant), linje MIR 162 (insekttolerant), linje MIR 604 (insekttolerant) og linje GA21 (glyfosattolerant).

Bt11 og GA21 er godkjent til mat og fôr i EU, en søknad er under behandling for MIR 604, mens det ikke er søkt om godkjenning av morlinje MIR 162 alene. Syngenta oppgir at de foreløpig vil markedsføre MIR 162 sammen med andre GMO-er i adderte linjer, slik det er tilfelle for hybridene i angjeldende søknad.

For morlinjene Bt11, GA21 og MIR 604 har Bioteknologinemnda avgitt hørings svar tidligere, den 20.05.2008 for Bt11, 30.06.2006 for GA21 og 15.12.2005 for MIR 604. I tillegg har nemnda avgitt hørings svar for adderte linjer Bt11 x GA21 20.05.2008 og Bt11 x MIR 604 x GA21 09.12.2008. I forbindelse med den angjeldende høringen for kvadrupelhybrid Bt11 x MIR 162 x MIR 604 x GA21 har nemnda så langt ikke har gått detaljert inn i dokumentasjonen, men merker seg ut i fra fôringsforsøkene på rotte og broiler at det ikke er noe som tyder på at den genmodifiserte hybridene eller morlinjen MIR 162 avviker ernæringsmessig i forhold til kontroll.

Genetisk instabilitet er ikke bare et fenomen av betydning for genuttrykksendringer, men kan også gi mutasjoner som eliminerer mulighetene for transgen deteksjon (se for eksempel Morisset *et al.* 2009; Aguilera *et al.* 2008, 2009). Det er også et åpent spørsmål om det oppstår uheldige interaksjoner mellom de genproduktene som gjør planten insekt- og sprøytemiddelresistent. Generelt vil multiple genkonstruksjoner samlet i en plante kunne lede til instabilitet eller forsterke effekten av opp- og ned-regulering av plantens egne gener ved innsetting av fremmed DNA (Filipecki & Malepszy 2006; Albo *et al.* 2007). Søker har ikke gjort studier av genuttrykk for plantens egne gener.

I det følgende vil nemnda skissere hovedtrekkene i de tilførte egenskapene til morlinje MIR 162 siden dette representerer en ny genmodifiseringshendelse, og deretter avslutningsvis liste opp spørsmål som nemnda mener at det er spesielt relevant å få diskutert i forkant av en nasjonal sluttbehandling av kvadrupelhybrid Bt11 x MIR 162 x MIR 604 x GA21 etter den norske genteknologiloven.

Morlinje MIR 162

Morlinje MIR 162 uttrykker proteinet Vip3Aa20 (Vip = Vegetative Insecticidal Protein) som har insektdrepende effekt og kodes av et gen fra bakterien *Bacillus thuringiensis* (B.t.). Vip-proteinene virker på en liknende, men ikke-identisk måte som de mer kjente Cry-proteinene fra samme bakterie. Bindingsstudier under "konkurransen" mellom Cry og Vip viser at bindingssetene på de reseptorene som Vip3Aa20-toksinet binder seg til er forskjellige fra bindingssetene på reseptorene som bindes av Cry-toksiner. Begge gir poredannelse i tarmslimhinnen hos dyret, noe som til slutt fører til at insektlarvene dør. Ekspresjon av Vip-proteiner seiler derfor opp som et supplement til bruken av Cry-proteiner i GMO-er for å motvirke insektangrep, kan bidra til å øke spekteret av målorganismer (men samtidig også ikke-målorganismer) og kan, hvis brukt sammen med andre Cry-toksiner, teoretisk sett forsinke utviklingen av resistens hos målinsektene. I MIR 162 er det i tillegg satt inn et gen for PMI (fosfomannose isomerase), en seleksjonsmarkør som muliggjør utvelgelse av transformerte celler på et vekstmedium bestående av sukkerarten mannose.

Bioteknologinemndas innspill

Bidrag til bærekraft, samfunnsnytte og etiske forhold er selvstendige vurderingskriterier etter genteknologiloven. Bioteknologinemnda har tidligere bidratt til å operasjonalisere disse begrepene gjennom sitt arbeid med å utvikle spesifikke punkter som bør vurderes som del av disse kriteriene. Nemndas operasjonalisering er som kjent tatt direkte inn i *Forskrift av 16. desember 2005, nr. 1495 om konsekvensutredning etter genteknologiloven* (konsekvensutredningsforskriften). I henhold til norsk lov skal altså søknad om godkjenning av en GMO inneholde en konsekvensutredning. Nemnda minner om at en slik utredning skal foretas av søker.

Konsekvensutredningsforskriften tilsier etter Bioteknologinemndas skjønn at søker utreder følgende forhold som grunnlag for Norges sluttbehandling etter genteknologiloven:

- Nærmere opplysninger om hvilke regioner og land som er aktuelle produksjonssteder for den adderte hybrid. Ytterligere informasjon om aktuelle dyrkingssteder vil være avgjørende for norske myndigheters vurderinger av bærekraft og etikk.
- Om søker mener det allerede er etterspørsel etter en maishybrid med de tilførte egenskapene?
- Om søker mener maishybrid kan være med på å løse et problem?
- Om, og hvis så hvorfor, søker mener at linjen er bedre enn andre sorter som allerede er markedsført?
- Om bruken av linjen medfører problemer for, eller fortrenger, allerede etablerte produksjonssystemer
- Selv om søknaden ikke omfatter dyrking er det viktig med vurderinger av miljøeffekter på ikke-målorganismer i aktuelle dyrkingsområder slik at norske myndigheter kan vurdere bærekraftspekter.
- Hybrid uttrykker Vip3Aa20, et protein som er giftig for enkelte insektarter. Selv om nemnda finner at søker oppgir at virkningen er spesifikk for enkelte arter, ønsker nemnda en nærmere redegjørelse fra søker om spesifisiteten hos Vip-proteinene sammenliknet med de mer kjente og utprøvde cry-proteinene.

- Ser søker for seg at det er samfunnsnytteaspekter i Norge, selv om ikke hybriden skal dyrkes, men kun inngå i mat, fôr og prosesserte produkter?
- Søker må diskutere hvilke endringer i dyrkingspraksis som denne maishybriden eventuelt fører med seg, herunder
 - o hvorvidt eksponeringen for plantevernmidler (insekticider og herbicider) endres hos bønder og landarbeidere (i negativ eller positiv retning) og medfører endret innhold av sprøytemiddelrester i mat og fôr. Her ber nemnda om at søker holder den antatte bruk av sprøytemidler på den adderte linjen opp mot bruken av plantevernmidler på konvensjonelle maissorter i sammenliknbare regioner.
 - o i hvilken grad søker regner med at den adderte linjen vil bli dyrket ved bruk av plantevernmidler av type glufosinat-ammonium, en type sprøytemiddel som er forbudt brukt i EU og Norge på mais grunnet helse- og miljømessige årsaker?
 - o Utdype i hvilken grad bruken av en slik addert maislinje gir bøndene økt trygghet og sikkerhet for sine avlinger.
- Søker bes diskutere i hvilken grad bruken av denne linjen kan forsinke resistensutviklingen hos ugress, all den tid linjen er resistent overfor to sprøytemiddelklasser (glyfosat og glufosinat-ammonium).
- Søker bes diskutere i hvilken grad bruken av denne linjen kan forsinke resistensutviklingen hos målinsekter, siden linjen uttrykker to forskjellige Cry-insekttoksiner og dessuten et Vip-protein med noe forskjellige virkningsmekanismer og artsspesifisitet.
- Norske myndigheter har gjentatte ganger reist spørsmål ved manglende diskusjon og undersøkelser av de mulige spesifikke immunreaksjonene som cry-proteiner kan initiere og om de også kan inneha adjuvansegenskaper. Spesifikke immunogene så vel som adjuvante egenskaper er vist for Bt-toksiner Cry1Ab (for eksempel Finamore *et al.*, 2008; Kroghsbo *et al.*, 2008; Bernstein *et al.*, 1999; Doekes *et al.*, 2004) og Cry1Ac (Vazquez-Padron *et al.* 2000; Vazquez *et al.* 1999; Moreno-Fierros *et al.* 2003; Rojas-Hernández *et al.* 2004). Denne adderte linjen inneholder cry-proteinene Cry1ab og Cry3A. Nemnda mener problemstillingen må diskuteres av søker.

Med hilsen

Lars Ødegård
leder

Sissel Rogne
direktør

Saksbehandler: Casper Linnestad, seniorrådgiver

Referanser:

Aguilera *et al.* (2008). A Qualitative Approach for the Assessment of the Genetic Stability of the MON 810 Trait in Commercial Seed Maize Varieties. *Food Analytical Methods* 1:252-258.

Aguilera *et al.* (2009). Assessing Copy Number of MON 810 Integrations in Commercial Seed Maize Varieties by 5 ' Event-Specific Real-Time PCR Validated Method Coupled to 2(-Delta Delta CT) Analysis. *Food Analytical Methods* 2:73-79.

Albo *et al.* (2007) Proteomic analysis of a genetically modified maize flour carrying cry1Ab gene and comparison to the corresponding wild-type. *Maydica* 52: 443-455.

Bernstein *et al.* (1999) Immune responses in farm workers after exposure to *Bacillus thuringiensis* pesticides. *Environ Health Perspect* 107: 575-582

- Doekes *et al.* (2004) IgE sensitization to bacterial and fungal biopesticides in a cohort of Danish greenhouse workers: the BIOGART study. *Am J Ind Med* 46: 404-407
- Filipecki and Malepszy (2006) Unintended consequences of plant transformation: a molecular insight. *Journal of Applied Genetics* 47: 277-286.
- Finamore *et al.* (2008) Intestinal and peripheral immune response to MON810 maize ingestion in weaning and old mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 56: 11533-11539
- Kroghsbo *et al.* (2008). Immunotoxicological studies of genetically modified rice expressing PHA-E lectin or Bt toxin in Wistar rats. *Toxicology* 245: 24-34.
- 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.
- Morisset *et al.* (2009). Detection of genetically modified organisms-closing the gaps. *Nature Biotechnology* 27:700-701.
- Rojas-Hernández *et al.* 2004: Intranasal coadministration of the Cry1Ac protoxin with amoebal lysates increases protection against *Naegleria fowleri* meningoencephalitis. *Infect Immun.*, 72:4368-4375
- Vazquez-Padron *et al.* 2000: Cry1Ac protoxin from *Bacillus thuringiensis* sp. *kurstaki* HD73 binds to surface proteins in the mouse small intestine. *Biochem Biophys Res Commun.*, 271:54-8
- Vazquez *et al.* 1999: *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac protoxin is a potent systemic and mucosal adjuvant. *Scand J Immunol.*, 49: 578-84.