



Direktoratet for naturforvaltning
Tungasletta 2
Pb. 5672 Sluppen
7485 TRONDHEIM

Ref:
2011/3958 ART-BI-BRH

Vår ref.
11/23903

Dato
13.mai 2011

Offentlig høring av søknad EFSA/GMO/NL/2010/89 under EU-forordning 1829/2003

Bakgrunn

Vi viser til brev fra Direktoratet for naturforvaltning datert 1. april 2011 vedrørende offentlig høring av søknad EFSA/GMO/NL/2010/89 under EU forordning 1829/2003.

Søknaden gjelder dyrking og bruk inkl. import og prosessering av genmodifisert mais (*Zea mays*) med OECD unique identifier DAS-40278-9 til mat og fôr i EU. Søknaden er fremmet av Dow AgroSciences Europe overfor myndighetene i Nederland.

Genmodifiseringen

Maislinjen DAS-40278-9 har fått tilført et genetisk konstrukt med ett funksjonelt gen, en syntetisk plantetilpasset variant av et aryloksialkanoat dioksigenase (*aad-1*) gen fra jordbakterien *Sphingobium herbicidovorans*. Dette genet må ikke forveksles med et annet gen som også forkortes *aad* og koder for resistens mot antibiotika. Genet *aad-1* i DAS-40278-9 gjør planten tolerant for visse typer av ugressmiddel, fordi genet gjør planten i stand til å bryte ned de aktive ugressmidlene til inaktive nærtstående forbindelser.

I tillegg til dette genet inneholder det tilførte genetisk kodende konstruktet noen relativt korte segmenter av DNA fra kloningsvektor, samt en promoter og en terminator som regulerer uttrykket av genet. Både promoteren og terminatoren er hentet fra gener som naturlig forekommer i mais (hvv. ubiquitin promoter og peroksidase terminator). Det kodende genetiske konstruktet er flankert på hver side av et relativt kort segment fra kloningsvektor, nærmest konstruktet, og en "Matrix attachment region" (MAR) fra tobakksplanten (*Nicotiana tabacum*) lengst vekk fra konstruktet. Slike MAR elementer antas å bidra til å øke både sannsynligheten for, og graden av, uttrykk av transgenet (Halweg et al., 2005).

Så langt Veterinærinstituttet kan se har søker ikke gjennomført tilstrekkelige undersøkelser for å avklare om DAS-40278-9 uttrykker nye proteiner. Slike undersøkelser kan gjøres på flere måter og vil bl.a. omfatte bioinformatiske analyser av DNA sekvenser. Det framgår ikke av søknaden om genmodifiseringen kan medføre alternative, nye åpne leserammer med lengde > 100 basepar (bp). Det framgår heller ikke av søknaden om det ble gjennomført studier av faktisk transkripsjon av leserammene (transkriptomikk). Det er derfor rimelig å anta at slike studier ikke er utført. Transkripsjon medfører ikke nødvendigvis translasjon, og lengden på de åpne leserammene er ofte av betydning for om et eventuelt sluttprodukt vil ha noen reell biologisk funksjon eller effekt. Det kan være hensiktsmessig å undersøke om eventuelle større leserammer har signifikant likhet med kjente åpne leserammer, om de faktisk transkriberes og om de evt. fører til syntese av et protein. I sistnevnte tilfelle vil det også være hensiktsmessig å undersøke dette proteinets egenskaper nærmere. For å kunne vurdere hensiktsmessigheten av slike undersøkelser må man i første omgang vite om det foreligger alternative åpne leserammer og hvor store de er.

Søker mener å ha dokumentert at de innsatte gensekvensene forekommer i en kopi hver, som del av et enkelt innskudd, og at kopiene er identiske med de opprinnelige gensekvensene fra transformasjonsvektoren. Veterinærinstituttet konstaterer at det fullstendige innskuddet, inkludert flankesekvensene, er sekvensert i den ferdig transformerte GMOen. Sekvensering og dokumentasjon på sekvensen er en opplagt del av det samlede grunnlaget for risikovurderingen. Veterinærinstituttet mener på prinsipielt grunnlag at slik dokumentasjon ikke bør kunne unndras offentlighet, fordi søker har anledning til å søke patentbeskyttelse

for "intellectual property rights" (IPR). Ved å søke på internett har Veterinærinstituttet avklart at all relevant DNA sekvensinformasjon er offentlig tilgjengelig for DAS-40278-9. Informasjonen er del av den samlede dokumentasjonen for patentsøknadene WO/2011/022469 og WO/2011/022471.

DAS-40278-9 er transformert slik at den ferdige GMOen ikke inneholder ekstra markørgener. Et antibiotikaresistensgen som var en del av kloningsvektoren under utviklingen av DAS-40278-9 er fjernet under transformasjonsprosessen. Veterinærinstituttet oppfatter dette som positivt.

Sporbarhet og merking

Veterinærinstituttet er nasjonalt referanselaboratorium for GMO, og er derfor spesielt opptatt av å sikre at alle GMOer er sporbare. Sporbarhet forutsetter tilgjengelige påvisningsmetoder og relevant referansemateriale. Disse behovene dekkes delvis gjennom EUs forordning 1829/2003 som krever at søker leverer en spesifikk metode og referansemateriale til EUs Reference Laboratory (EURL). Søker har oppfylt kravene i dette regelverket ved å levere både en event spesifikk metode og kontrollmateriale.

Genmodifiseringen i DAS-40278-9 medfører at et nytt DNA-fragment på 5803 bp er satt inn i maisen. Dette innskuddet inneholder ingen av de markørene som vanligvis inngår i typiske GMO-screeninganalyser ved Veterinærinstituttet eller andre GMO analyselaboratorier. Innskuddet inneholder heller ikke andre typiske GMO-elementer. DAS 40278-9 kan derfor bare påvises ved event-spesifikk PCR metodik som baserer seg på det unike fusjonsmotivet mellom innskuddet og det kromosomale innskuddssetet i maisens originale arvestoff. Søker har levert en slik metode til sikker identifisering og kvantifisering slik EUs forordning 1829/2003 krever. PCR testen vil kunne benyttes til å analysere både enkeltplanter, større varepartier, og prosesserte produkter.

Genmodifiseringen i DAS-40278-9 består i praksis i sin helhet av genetiske elementer som ikke er benyttet i andre kjente GMOer. For at en GMO som DAS-40278-9 skal kunne påvises er man derfor helt avhengig av at produsenten gir fra seg detaljert informasjon om de tilførte genetiske elementene og/eller en detaljert metode for påvisning. Med tanke på at DAS-40278-9 har vært dyrket i feltforsøk i flere viktige dyrkingsområder for mais i USA siden 2007 er det på høy tid at en egnet analysemetode gjøres tilgjengelig. Utsiktet spredning fra feltforsøk til kommersielle mat- og fôrprodukter har skjedd ved flere anledninger, selv om det ikke foreligger noen mistanke om at dette skal ha skjedd for DAS-40278-9. Veterinærinstituttet finner ikke grunnlag for å kritisere søker, men vil påpeke at DAS-40278-9 i praksis ville vært å oppfatte som en ukjent GMO for alle europeiske kontrollmyndigheter og -laboratorier, om ikke Dow AgroSciences hadde fremmet denne søknaden. Ukjente GMOer er i praksis umulige å påvise med dagens analysemetoder.

Det er viktig å understreke at problemstillingen ovenfor gjelder stadig flere GMOer. Veterinærinstituttet har i snart 10 år påpekt nødvendigheten av at det utvikles nye analysemetoder og -teknikker, som skal gjøre det mulig å bedre sannsynligheten for å avsløre ukjent GMO som måtte komme på avveier. Dessverre har slik metodeutvikling ikke vært prioritert verken gjennom Norges forskningsråd eller EUs rammeprogram de siste 5 årene. Med tanke på at det er sannsynlig at ukjent GMO allerede finnes i landbruksprodukter i eller utenfor Europa og Norge, mener Veterinærinstituttet det er helt nødvendig at myndighetene i Norge og EU snarest mulig avsetter nødvendige midler til at egnete metoder for påvisning av ukjent GMO kan bli utviklet.

Utsiktet spredning til miljø

Europa er en stor produsent av mais på verdensbasis. Spredning av GM-mais til konvensjonell mais er derfor en viktig problemstilling. Søknaden omfatter ikke dyrkning, så spredning vil bare være mulig dersom levende, spiredyktige maiskorn kommer på avveie, spirer og klarer å produsere pollen og/eller frø.

Mais formerer seg ved kjønnnet formering. Dersom pollen fra DAS-40278-9 ble spredt ville dette kunne medføre at det ble dannet hybrider med konvensjonell mais. Maispollen er store og studier viser at maispollen normalt kun fraktes opptil ca. 50 meter med luft. I tillegg er maispollen kortlivede. Veterinærinstituttet mener at dette sterkt bidrar til å minimere risiko for spredning av GM-mais.

Menneskelig feil kan ikke utelukkes. For eksempel ble det i 2005 kjent at det i flere år ved en feil var sendt ut på markedet såkorn av den ikke-godkjente GMO-maislinjen Bt10 i stedet for såkorn av den godkjente GMO-maislinjen Bt11 (Holst-Jensen et al. 2006 og referanser i artikkelen). Teoretisk er det derfor mulig at også DAS-40278-9 kan komme på avveie, selv om sannsynligheten er svært lav. En eventuell godkjenning til bruk som fôr og mat, men ikke dyrking, vil øke sannsynligheten noe, men neppe vesentlig.

De nasjonale sameksistensreglene som er utarbeidet i en rekke europeiske land definerer isolerings-avstander mellom konvensjonell mais og GM-mais. I Europa er det vanlig jordbrukspraksis å kjøpe såkorn. Veterinærinstituttet forventer derfor totalt sett at det ikke vil være noen vesentlig risiko for at DAS-40278-9 skal bli spredt i Norge eller EU dersom søknaden innvilges.

Mais har ingen ville slektninger i Europa så kryssing med andre arter er usannsynlig. Mais trives ikke som ugress og det er ikke rapportert noen tilfeller der mais har etablert bestandige populasjoner i miljøet. Maisplanter er dessuten så store at det vil være vanskelig for mais å etablere ville bestander i det tett befolkede Europa uten at dette ville bli oppdaget.

Helse- og miljørisiko

DAS-40278-9 er genmodifisert for å tåle to typer av ugressmiddel. Hensikten med genmodifiseringen er å gjøre det mulig for dyrkeren å benytte et bredere spekter av ugressmidler. I patentsøknadene som er omtalt ovenfor understrekes det at DAS-40278-9 også kan krysses med andre GMOer slik at man får hybrider med kombinerte transgene egenskaper (gene stacks). Søknaden omfatter ikke slike kryssinger, og det foreligger heller ikke andre søknader eller dokumentasjon som tilsier at slike kryssinger er under utvikling. Likevel er det åpenbart at flerspektret bruk av ugressmidler og/eller andre biosider er et sannsynlig scenario.

Veterinærinstituttet er generelt skeptisk til omfattende bruk av biosider, og vil oppfordre til at utviklere av GMO bidrar til å styrke forskning på mulige helseeffekter av biosider. Spesielt er vi opptatt av om kombinasjoner av biosider kan føre til forsterking av effekten av enkelt-biosider (såkalt adjuvans).

Ugressmidlet 2,4-diklorfenoksieddikesyre (2,4-D) er først og fremst virksomt mot tofrøbladete planter. Siden mais er enfrøbladete skal 2,4-D i utgangspunktet ikke ha negativ effekt på mais, uavhengig av genmodifiseringen. Det kan derfor virke lite hensiktsmessig å genmodifisere mais for å tåle 2,4-D. Genmodifiseringen gjør også at DAS-40278-9 er tolerant for ugressmidler av typen aryloksifenoksi-propionat (AOPP) som er virksomt mot planter i gressfamilien (Poaceae). Mais tilhører Poaceae og vil derfor være sensitivt for AOPP uten denne genmodifiseringen. Det er det samme genet som gir toleranse for begge disse ugressmidlene.

Søknaden omfatter ikke dyrkning, så spørsmålet om helse- og miljørisiko knyttet til 2,4-D og AOPPer av begrenset relevans. Rester av ugressmidler vil imidlertid kunne følge varepartier fra dyrkingsstedet til EU og Norge. En eventuell godkjenning av DAS-40278-9 i EU/Norge vil indirekte fungere som en godkjennelse av bruk av 2,4-D og AOPP som ugressmiddel. I dette høringssvaret er det ikke vurdert om disse to preparatene representerer en helse- og/eller miljørisiko. Så langt vi har oversikten har ikke disse to preparatene blitt vurdert av faggruppen for plantevernmidler i Vitenskapskomiteen for mattrygghet.

Veterinærinstituttet kjenner ikke til spesielle forhold ved maislinjen DAS-40278-9 som skulle tilsi at den i seg selv representerer en miljø- eller helserisiko. Alle undersøkte helseparametere viser at DAS-40278-9 er sammenlignbar med sin ikke-genmodifiserte foreldrelinje, og at denne igjen har verdier som ligger innenfor de normale verdiene for ikke-genmodifisert mais.

Det foreligger ikke dokumentasjon på hvordan DAS-40278-9 påvirker andre arter i sitt miljø, slik som insekter, sopp og bakterier, og om bruken av 2,4-D og/eller AOPP har andre miljøeffekter enn de som naturlig følger med å fjerne ikke-genmodifiserte planter i behandlet åker. Utsiktet spredning av DAS-40278-9 kan ikke utelukkes, men er svært lite sannsynlig, j.fr. avsnittet over om utsiktet spredning til miljø. Det er imidlertid ingen forhold som tilsier at utsiktet spredning vil ha negative eller positive helse- eller miljømessige konsekvenser.

Bærekraft, etikk og samfunnsnytte

Norsk regelverk stiller spesielle krav til bærekraft, etikk og samfunnsnytte som forutsetning for eventuell godkjenning av GMO.

Søker har ikke framlagt dokumentasjon som kunne bidratt til å belyse bærekraft-, etikk og samfunnsnyttespørsmål. Med utgangspunkt i DAS-40278-9 er det av interesse å vite mer om helse- og miljøeffekter av 2,4-D, AOPP og alternative ugressmidler, hvor mange behandlinger det må gjøres gjennom en vekstsesong, og om det finnes gode alternativer til å gjøre planter tolerante for ugressmidler. Med utgangspunkt i bærekraft og samfunnsnytte er Veterinærinstituttet bl.a. opptatt av mat- og forsikkerhet, dyrevelferd og -helse, klimaendringer og fremmede arter.

Konklusjon

- Veterinærinstituttet kan ikke se at DAS-40278-9 representerer noen konkret helse- eller miljømessig risiko eller fordel, men ønsker noe mer dokumentasjon på enkelte forhold:
 - Veterinærinstituttet er kritisk til at søker ikke har undersøkt om genmodifiseringen kan medføre at alternative åpne leserammer og nye proteiner uttrykkes i DAS-40278-9.
 - Veterinærinstituttet er generelt skeptisk til omfattende bruk av biosider. Det eksisterer allerede en rekke GMOer med toleranse for ulike ugressmidler, og også GMOer som skal produsere egne biosider. Kombinert med at krysninger av GMOer er stadig vanligere, ønsker Veterinærinstituttet generelt økt fokus på mulige helse- og miljømessige fordeler og ulemper knyttet til kombinerte biosider. Det er ikke unaturlig at de som utvikler GMOer som skal tåle eller uttrykke biosider også bidrar til å styrke kunnskapen på dette feltet. Veterinærinstituttet vil oppfordre den norske Vitenskapskomiteen for mattrygghet til å se nærmere på problemstillingen i faggruppen for plantevernmidler.
- Veterinærinstituttet ønsker at søker fremlegger data som konkret kan bidra til å vurdere bærekraft og samfunnsnytte. Det er svært lite dokumentasjon av relevans for slike problemstillinger i søknaden.
- Veterinærinstituttet ser et behov for utvikling og utprøving av analysemetodikk for å kunne påvise ukjente GMOer. Dette er ikke spesielt knyttet til DAS-40278-9 mais, men er aktualisert av denne GMOen.
- Veterinærinstituttet etterlyser en klargjøring fra myndighetene og bedre regelverk for å dokumentere bærekraft, etikk og samfunnsnytte.

Vennlig hilsen

Jorun Jarp
Avdelingsdirektør
Avd. for helseovervåking

Arne Holst-Jensen
Forsker, dr. scient.
Fagansvarlig GMO

REFERANSER:

- Halweg, C., Thompson, W.F. & Spiker, S. (2005). The Rb7 matrix attachment region increases the likelihood and magnitude of transgene expression in tobacco cells: a flow cytometric study. *Plant Cell* 17: 418-429.
- Holst-Jensen, A., DeLoose, M. & Van den Eede, G. (2006). Coherence between legal requirements and approaches for detection of genetically modified organisms (GMOs) and their derived products. *J. Agric. Food Chem.* 54: 2799-2809