



Direktoratet for naturforvaltning
Tungasletta 2
7485 Trondheim

Vår ref: 521 07/046-002

Deres ref: 2007/14437 ART-BM-BRH Dato: 22.04.2008

**Søknad EFSA/GMO/UK/2007/42:
Genmodifisert glyfosattolerant og insektresistent bomullshybrid MON 88913 x
MON 15985 (*Roundup Ready*[®] *Flex* / *Bollgard*[®] *II*) fra Monsanto til import,
prosessering, mat og fôr
(Første innspillsrunde)**

Bioteknologinemnda viser til brev fra Direktoratet for naturforvaltning (DN) av 30.01.2008, der nemnda bes vurdere den sprøytemiddeltolerante og insektresistente bomullslinjen MON 88913 x MON 15985 fra Monsanto til bruksområdene import, prosessering, mat og fôr. Søknaden gjelder ikke dyrking i EU/EØS-området. I følgebrevet opplyses det feilaktig om at denne linjen ikke inneholder antibiotikaresistensgener. Bioteknologinemnda vil presisere at MON 88913 x MON 15985 har to innsatte antibiotikaresistensgener.

Norsk regelverk

Bioteknologinemnda anser at denne GMO-en er uaktuell for godkjenning i Norge fordi den inneholder de to antibiotikaresistensgenene, *nptII* og *aadA*. Sistnevnte gen gir resistens mot streptomycin og spectinomycin, to antibiotika i bruk innen human- og veterinærmedisin. I Norge har vi i forskrifts form forbud mot slike gener i genmodifisert mat og fôr. 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. I det følgende vil Bioteknologinemnda derfor likevel spille inn noen overordnede kommentarer og reise enkelte spørsmål.

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 (www.GMO-compass.org).

Genmodifiseringene og tilførte egenskaper (i korte trekk)

MON 88913 x MON 15985 er fremkommet ved å krysse den sprøytemiddeltolerante linjen MON 88913 (*Roundup Ready[®] Flex*) med insektresistent linje Mon 15985 (*Bollgard[®] II*). Bomullslinje MON 88913 x MON 15985 (*Roundup Ready[®] Flex / Bollgard[®] II*) er dermed et eksempel på en hybrid der flere ulike egenskaper fra forskjellige GMO-er kommer sammen i én plante gjennom en vanlig krysning.

Innsatte gener i MON 88913 x MON 15985 er de to bakterietoksingene *cryIAc* og *cry2Ab2* og antibiotikaresistensgenene *nptII* og *aadA*. I tillegg inneholder planten to kopier av bakteriegenet *Cp4-epsps* og det bakterielle genet *uidA*, sistnevnte koder for et enzym (β -D-glukuronidase (GUS)) som kan brukes som markør for å vise tilstedeværelse av en genkonstruksjon.

Glyfosattolerant

MON 88913 x MON 15985 er sprøytemiddeltolerant på grunn av *Cp4-epsps*-genet som koder for enzymet 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfatsyntetase (det er to genkopier innsatt i MON 88913 x MON 15985). Dette enzymet omdanner fosfoenolpyruvat og sikimat-3-fosfat til 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfat. Steget inngår under syntesen av aromatiske aminosyrer. Enzymet som dannes i bomullslinje MON 88913 x MON 15985 er aktivt også under eksponering for glyfosat, mens det tilsvarende enzymet som naturlig dannes i andre planter hemmes av glyfosat. MON 88913 x MON 15985 tolererer derfor høye doser glyfosat. Under dyrking av denne bomullslinjen kan derfor konkurrerende ugress fjernes effektivt ved sprøyting.

Insektresistent

MON 88913 x MON 15985 er motstandsdyktig overfor angrep fra larvene til visse sommerfuglarter som "cotton bollworm", "tobacco budworm" og "pink bollworm". Dette skyldes de innsatte genene *cryIAc* og *cry2Ab2*, som koder for krystallinske toksiner. Når disse løses 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.

Antibiotikaresistent

Som nevnt ovenfor inneholder MON 88913 x MON 15985 to antibiotikaresistensgener, *nptII* og *aadA*, hvorav sistnevnte koder for et aminoglykosidmodifiserende enzym som gir resistens mot streptomycin og spectinomycin, dette er typer av antibiotika som brukes innen human- og veterinærmedisin. 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 tilrådingen.

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 MON 88913 x MON 15985 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 behandlingmulighetene 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.

Føre-var-prinsippet ligger til grunn for den norske genteknologiloven og prinsippet er også tatt inn i EUs GMO-regulering gjennom utsettingsdirektiv 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

Helseaspekter

Linje MON 88913 x MON 15985 er testet gjennom et åtteukers fôringsforsøk på fisk ("channel catfish", *Ictalurus punctatus*). Ernæringsmessig indikerer resultatene at linjen tilsvarende kontrollen. Det kan imidlertid reises spørsmål om fôringsforsøk bare på én organisme er tilstrekkelig, til tross for at det er gjort mer omfattende studier på de to foreldrelinjene, som i dette tilfellet. Flere studier ville være betryggende i forhold til å avdekke eventuelle kombinasjonseffekter mellom de transgene proteinene.

En brasiliansk forskningsgruppe har vist at Cry1Ac kan binde seg til en musetarmoverflate og inducere 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 dette må kommenteres nærmere av søker, fordi nettopp Cry1Ac er ett av toksinene som lages i linje MON 88913 x MON 15985.

Søker hevder at *aadA*-genet ikke uttrykkes i MON 88913 x MON 15985 fordi det er koblet til en bakteriell promotor som ikke er aktiv i planter. Selv om en horisontal genoverføring til en bakterie med denne genkonstruksjonen 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 88913 x MON 15985 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

bomullsorter i Europa som MON 88913 x MON 15985 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 de tilleggskriteriene vi har i den norske genteknologiloven om å vektlegge etikk, bærekraft og samfunnsnytte under vurderingene av en GMO. Monsanto salgsargument for MON 88913 x MON 15985 er at man med dyrking av denne linjen får god kontroll på ugress ved bruk av sprøytemiddelet glyfosat at linjen i tillegg er motstandsdyktig overfor visse insektskadegjørere.

Bruken av en glyfosat- og insektresistent plante som MON 88913 x MON 15985 vil medføre endringer i sprøytemiddelpraksis (både i type og mengde) i forhold til dyrking av konvensjonelle sorter. Flere undersøkelser peker i retning av at dyrking av insektresistent bomull kan gi redusert sprøyting med kjemiske insektmidler (sammenstilling eksempelvis i Sanvido *et al.* (2006) (www.art.admin.ch), men det er også store regionale forskjeller. Når det gjelder hvilke typer av sprøytemidler som benyttes i bomullsproduksjon er bildet betydelig endret etter at genmodifiserte linjer ble tatt i bruk. Særlig glyfosatbruken øker og dette ugressmiddelet erstatter andre stoffer. Bioteknologinemnda har så langt ikke vurdert den konkrete helse- og miljømessige betydningen av disse endringene.

Bioteknologinemnda savner opplysninger fra søker om hvorvidt økt bruk av en genmodifisert linje som MON 88913 x MON 15985 kan ha helsemessig betydning gjennom en endring i eksponering for sprøytemidler hos bønder og landarbeidere. Slike endringer kan samtidig innebære en miljøgevinst. Nemnda savner konkrete opplysninger og en diskusjon rundt dette fra Monsanto. Slik og liknende dokumentasjon bør etter nemndas mening legges ved og kommenteres rutinemessig av søkere, slik at flere aspekter vedrørende samfunnsnytte og bærekraft lettere kan vurderes.

Sammendrag

Bioteknologinemnda finner det svært betenkelig at bomullslinje MON 88913 x MON 15985 inneholder de to antibiotikaresistensgenene *nptII* og *aadA*, hvor sistnevnte til og med er klassifisert i en strengere fareklasse fordi de tilhørende antibiotika (streptomycin, spectinomycin) benyttes under behandling av infeksjonssykdommer. Bioteknologinemnda mener at en godkjenning av denne linjen ikke lar seg forene med det norske regelverket på området, som innebærer et forbud mot genmodifiserte fôr- og næringsmidler med innsatte antibiotikaresistensgener. Nemnda mener at føre-var-prinsippet må komme til anvendelse for bomullslinje MON 88913 x MON 15985. 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 er påvist for CryIac-proteinet.
- Søker må diskutere konsekvensene for helse og miljø ved en endret sprøytemiddelbruk som følge av å dyrke bomullslinje MON 88913 x MON 15985 i aktuelle produksjonsland.
- Søker må spesielt diskutere betydningen av at MON 88913 x MON 15985 har innsatt genet *aadA*, et antibiotikaresistensgen i fareklasse 2.

Med hilsen

Lars Ødegård
Leder

Sissel Rogne
Direktør

Saksbehandler: Casper Linnestad

Referanser:

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 Cry1Ac 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 Cry1Ac protoxin is a potent systemic and mucosal adjuvant.* Scand J Immunol., 49: 578-84.

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