



UTTALELSE OM SYNGENTA SEEDS GENMODIFISERTE SØTMAIS Bt11

Vurdert og godkjent av Faggruppe for genmodifiserte organismer

DATO: 09.03.05

SAMMENDRAG

Denne uttalelsen er utført av Faggruppen for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet. Faggruppen baserer sin uttalelse av Syngentas genmodifiserte insektsresistente og herbicidtolerante Bt11 søtmais på vurderinger som er utført av Folkehelseinstituttet i 1999, Gruppen for ny mat under SNTs Vitenskapskomité i 2000, Scientific Committee for Food (SCF) sin risikovurdering fra 2002, European Food Safety Authority (EFSA) retningslinjer og Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) konsensusdokument for mais.

Maishybriden Bt11 søtmais er fremkommet ved krysning mellom Bt11 åkermais og umodifisert søtmais. Hensikten med Bt11 søtmais er motstandsdyktighet mot enkelte insektsarter.

Faggruppen finner det vanskelig å vurdere om korn fra Bt11 søtmais er mer allergifremkallende enn umodifisert maiskorn. På bakgrunn av foreliggende eksperimentelle studier i mus, finner Faggruppen imidlertid at muligheten for økt allergifremkallende aktivitet hos Bt11 søtmais i forhold til umodifisert mais med den informasjon vi har tilgang til, ikke med rimelig sikkerhet kan utelukkes. Da mengde Cry1Ab i hermetiserte maiskorn kan være ca. 1,5 µg/g fersk vekt, mener Faggruppen at det må kreves av Syngenta Seeds å kommentere forsøkene som viser adjuvanseffekt av Cry1Ac.

Faggruppen finner også at dokumentasjonen for søtmais er mangelfull.

NØKKELORD

Genmodifisert mais, Bt11 søtmais, insektsresistens, herbicidtoleranse, Cry1Ab, PAT, helsemessig trygghet, helse.

BAKGRUNN

Faggruppen for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet er blitt bedt av Mattilsynet om en vitenskapelig risikovurdering av Syngenta Seeds genmodifisert

søtmais Bt11 til bruk i næringsmidler i fersk form og hermetisert. Vurdering av den genmodifiserte maisen er basert på den dokumentasjonen som er gjort tilgjengelig av Syngenta Seeds. Dokumentasjonen fra Syngenta Seeds ble sendt til Statens næringsmiddeltilsyn, nå Mattilsynet, i 1999 og 2000.

Folkehelseinstituttet vurderte søknaden i 1999, Gruppen for ny mat under SNTs Vitenskapskomité i 2000, og EUs Scientific Committee for Food kom med endelige vurdering i april 2002. EU-kommisjonen tillot i mai 2004 at maisen kan markedsføres som et nytt næringsmiddel eller næringsmiddelingsrediens. Det har siden 1998 vært tillatt å importere frø fra maisen til bruk som fôr og i næringsmidler fremstilt herav, som for eksempel maisolje, maismel, snacks, bakervarer, stekte matvarer, konditorvarer og leskedrikker.

Uttalelsen fra Faggruppen baserer seg på uttalelsene som er foretatt av Folkehelseinstituttet og Gruppen for ny mat.

I henhold til Vitenskapskomiteen for mattrygghet sin uttalelse på møtet i april 2004 har Faggruppen vedtatt at i de sakene hvor EFSA har kommet med sine uttalelser før Faggruppen får sakene til behandling, skal søknadene behandles på samme måte som i EU-landene, dvs. ved en noe forenklet risikovurdering. Det vil imidlertid bli tatt hensyn til særnorske forhold der slike kan påvises.

OPPDRAK FRA MATTILSYNET

Mattilsynet ber Vitenskapskomiteen for mattrygghet om å vurdere den genmodifiserte søtmais Bt11 fra Syngenta Seeds. I forbindelse med norsk prosess med gjennomføring av EUs regelverk 1829/2003/EF vedr. genmodifiserte næringsmidler og fôrvarer og ny mat forordningen 258/97/EF, har Helse- og omsorgsdepartementet bedt Mattilsynet om å vurdere genmodifiserte produkter som faller inn under disse.

Mattilsynet ber om at VKM beskriver hvilke kriterier som legges til grunn for risikovurderingene, begrunne eventuelle avvikende syn fra EUs vurderinger og at vurderingene gis på norsk og engelsk. Mattilsynet går ut fra at VKM har tilgang til aktuell dokumentasjon i sakene.

Produktet som ønskes vurdert er:

Genmodifisert mais, type Syngentas Bt11 søtmais, unik kode nr. SYN-BT Ø11-1, til bruk i næringsmidler i fersk form og hermetisert.

Status i EU: Godkjent under ny mat forordningens fullstendige prosedyre under artikkel 7 den 19.05.04.

Ønsket svarfrist til Mattilsynet: 04.03.05

FAGGRUPPENS UTTALELSE

Denne uttalelsen er utført av Faggruppen for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet. Faggruppe for genmodifiserte organismer baserer i hovedsak sin uttalelse på de vurderinger av den genmodifiserte insektsresistente søtmais Bt11 som er utført av Gruppen for ny mat i 2000.

I henhold til tilsendt dokumentasjon fra 1999 og 2000 er formålet med Syngentas genmodifiserte insektsresistente og herbicidtolerante søtmaislinje Bt11 å bruke korn og

maisprodukter som/eller i matvarer, dvs. som fersk, spist som dampkokt eller ristet på grill, hermetisert, frossen og dehydrert som mel.

Uttalelsen om den genmodifiserte maisen er basert på den dokumentasjonen som er gjort tilgjengelig fra Folkehelseinstituttet. Uttalelsen omfatter transformeringsprosessen, bruk av vektor, det rekombinante DNA fragmentet, komparativ analyse av ernæringsmessig kvalitet, mineraler, kritiske toksiner, antinæringsstoffer, allergener, og nye proteiner.

Hybriden Bt11 søtmais er fremkommet ved krysning mellom genmodifiserte Bt11 åkermais og umodifisert søtmais. Bt11 søtmais uttrykker glufosinat- (*bar* genet) og insektstoleranse (*cry1Ab* genet). Proteinene som uttrykkes er PAT og Cry1Ab som henholdsvis gir herbicidtoleranse og insektsresistens. Hensikten med planten er motstandsdyktighet mot insekter i gruppen Lepidoptera, for eksempel europeisk kornborer, og herbicider som Basta og Finale.

Molekylærbiologisk karakterisering viser at det er satt inn et rekombinant DNA-fragment fra Bt11 åkermais i kromosom 8. Molekylærbiologiske analyser viser at det rekombinante fragmentet inneholder de samme gener og genelementer som foreldrelinjen. Genene på det rekombinante DNA-fragmentet i Bt11 søtmais uttrykker de samme proteinene som uttrykkes i Bt11 åkermais. Imidlertid uttrykkes ikke PAT-proteinet i søtmaiskorn. Faggruppen har vurdert de fysiske, kjemiske og funksjonelle karakteriseringene av proteinene til å være tilstrekkelige.

Analysene av ernæringsmessige viktige komponenter har blitt vurdert. Ny mat-gruppen hadde en rekke bemerkninger til disse analysene. Det ble bemerket at de komponenter som OECDs konsensusdokument anbefaler analysert for mais ikke er utført.

Hovedkomponenter: Innholdet av hovedkomponenter i Bt11 er blitt sammenlignet med tilsvarende komponenter i kontrollmais. Protein, fett, aske, vann, karbohydrater, sukker, fiber er målt. Ingen statistiske forskjeller ble funnet. Vitaminene E, C, β -karoten er målt. Statistiske forskjeller i β -karotenninnholdet er funnet. Analysene viser store forskjeller i mengde β -karoten, mens for de andre parametrene var det ingen statistiske forskjeller. Syngenta Seeds hevder at forskjellene i mengde β -karoten kan forklares med forskjeller i den genetiske bakgrunnen heller enn genmodifikasjonen, fordi kontrollhybridene var nær-isogenetiske. Mineralene Na, K, Ca, Fe er målt. Første runde med dokumentasjon viste statistiske forskjeller i Ca-innholdet. Andre runde med dokumentasjon viste ingen statistiske forskjeller i analyserte mineraler. I henhold til den nederlandske Ny mat-komiteen (Netherlands Committee for the Safety Assessment of Novel Foods) burde Syngenta gi en forklaring på hvorfor analyser på P, S, Cl, I, Zn, F, Mn, Cu, Pb, Cd, Cr, Se, Co og Hg ikke har blitt gjort. Komiteen mener imidlertid at den mengde data som er sendt til komiteen er tilstrekkelig for en vurdering av søtmais.

Allergener: Ikke undersøkt.

Anti-næringsstoffer Den nederlandske Ny mat-komiteen fikk tilsendt dokumentasjon over følgende komponenter: furfural, raffinose, myoinositol/fytinsyre og p-coumarinsyre. Det ble ikke funnet statistiske forskjeller. SNT og Folkehelseinstituttet har ikke fått tilsendt denne dokumentasjonen.

Faggruppen finner at dokumentasjonen for søtmais er mangelfull. Syngenta hevder i sitt brev datert 20. juni 2000 at alle studier som er utført for å påvise fravær av potensielle utilsiktede pleiotrope effekter hos Bt11 åkermais, er anvendbare på Bt11 søtmais, og vice versa fordi Bt11 søtmais er en krysning mellom Bt11 og søtmais. I samme brev hevder de også at det ikke er nødvendig å måle mengden av fettsyrer, aminosyrer, folinsyre, niacin, vitamin B1 og

B2 i Bt11 søtmais fordi dette er gjort for Bt11 åkermais, og at det der ikke ble funnet forskjeller mellom Bt11- og umodifiserte hybrider.

Faggruppen finner det vanskelig å godta disse påstandene. I EU er krysninger mellom GMO og umodifiserte varianter foreløpig underlagt den samme godkjenningprosedyre som GMO. Bt11 som søkes godkjent er også et resultat av tilbakekrysninger. Faggruppen anser Bt11 søtmais å være en ny maislinje som er genmodifisert fordi den ved kryssing med Bt11 åkermais inneholder to eksogene gener. Disse genene er blitt satt inn ved hjelp av bioteknologiske modifikasjoner. Planten har ingen historisk bruk. I henhold til våre nasjonale Retningslinjer for helserisikovurdering av ny mat fremheves det at kjemisk sammensetning, næringsverdi, stoffomsetning og bruksmåte for den genmodifiserte matvaren ikke skal skille seg i vesentlig grad fra sammenlignbar tradisjonell matvare, dvs. i dette tilfelle skal den genmodifiserte maisen være så nær beslektet med kontrollmais som overhode mulig. Ved en helserisikovurdering av ny mat skal også graden av endringer i mengde av vanlige bestanddeler, som næringsstoffer, toksiner, antiernæringsstoffer etc vurderes. Faggruppen mener derfor at å påvise fravær av potensielle pleiotrope effekter hos Bt11 ikke nødvendigvis er anvendbart på Bt11 søtmais fordi tilbakekryssingen skjer, dersom Faggruppen har forstått det riktig, med kontrollsøtmais og ikke åkermais. Faggruppen mener at alle sammenligninger skal skje mellom insektresistent søtmais og umodifisert søtmais (mororganismen). Umofisert søtmais skal være så nær beslektet til modifisert søtmais som overhode mulig fordi tilfeldige forskjeller i andre linjer gjøre det vanskelig å forklare og vurdere disse forskjellene i forhold til eventuelle pleiotrope effekter.

Analyser som må utføres er: Beta-karoten, vitamin B1, B2, folsyre, niacin, fettsyrer, aminosyrer, fosfater, sulfater, sink, kobber, kadmium, bly, krom, kvikksølv, proteinmønster, prolamine proteiner, fytinsyre, trypsinhemmer, furfural, raffinose, p-coumarin. Tilstrekkelig antall analyser skal være gjort for å få adekvat sensitivitet for statistisk analyse.

Dokumentasjon av toksisitet og allergenisitet

Toksisitet

Toksiner: DIMBOA og MBOA er målt. Det ble ikke funnet statistiske forskjeller. Btk-toksinmengde er målt i forskjellige plantedeler. For ferske maiskorn er mengden ca. 0,5-3,8 mikrogram/ g fersk vekt. For hermetisert korn ble det i 1999 påvist fra 0,8-1,46 µg/g ferskvekt, mens analyser av hermetisert maiskorn som ble utført i 1998, ikke påviste Btk-toksin. Analysene er utført med ELISA der påvisningsgrensen er 2 nanogram Btk-toksin per gram ferskvekt.

Akuttoksiske føringforsøk på mus med Cry1Ab-toksin er utført med toksin renfremstilt fra *E. coli* og anrikt fra blad fra Syngentas maislinje Event 176. Forsøkene er gjort i henhold til EPAs retningslinje NR. 81-1, Pesticid assessment guidelines. Det er ikke utført sub-kroniske føringforsøk med Bt11 åker- eller Bt11 søtmais.

Søknaden inneholder også dokumentasjon på føringforsøk med renfremstilt PAT-protein. Ingen doserelaterte helseeffekter er påvist. Faggruppen har også vurdert en rekke tilsvarende studier utført med PAT-protein fra andre søknader. Generelt, med unntak for allergene proteiner, er proteiner ikke akuttoksiske. Faggruppen finner denne studien tilfredsstillende.

Allergenitet

Bt-proteiner

Til tross for vel 50 års bruk av B.t.k. som sprøytemiddel er det ingen bekreftede rapporter over øyeblikkelige eller forsinkede allergiske reaksjoner til tross for betydelig human oral-, dermal- og inhalasjonseksposering. Laboratoriestudier med pattedyr indikerer heller ingen potensielle allergiske reaksjoner mot *Bacillus thuringiensis* eller dets komponenter innbefattet delta-endotoksinet i krystallproteinet. Allergiske reaksjoner mot *Bacillus thuringiensis* har vært rapportert, men disse har ikke vært tilskrevet krystallproteinet.

Det har ikke vært utført immunologiske studier med de transgene produktene. Det er vist at Cry1Ac-proteinet binder seg til musetarmoverflaten og induserer immunologiske reaksjoner mot seg selv og mot proteiner gitt samtidig (Vazques-Padron et al. 2000a, Vazques et al. 1999, Moreno-Fierros et al., 2003, Rojas-Hernández et al. 2004). Immunologisk kartlegging av systemisk og mucosal immunreaksjon på Cry1Ac har videre påvist at mus lager både systemisk IgM, IgG og sekretorisk IgA etter intraperitoneal og intragastrisk immunisering (Vazques-Padron et al. 2000b). Det er ukjent om Cry1Ac-proteinet som er benyttet i disse studiene tilsvarer Cry1Ab-toksinet som den transgene maislinjen lager. Det er vist at domene II fra Cry1Ab og Cry1Ac genererer ulik immunologisk respons i kanin (Vazquez-Padron et al. 1998). I en annen studie er det vist at Cry1Ac hadde utpreget mucosal adjuvanseffekt ved å potensierte IgM-, IgG- og IgA-responsen mot hepatittvirusantigen og bovint serumalbumin som ble gitt med sondeføring samtidig med Cry1Ac (Vazquez et al 1999). Produksjonen av IgE-antistoff, som er knyttet til allergisk reaksjon, ble ikke målt. Også i tidligere studier (Prasad & Shetna 1975) er det påvist adjuvanseffekt av krystallprotein fra *Bacillus thuringiensis*. Adjuvanseffekten av Cry1Ac er bekreftet i to senere publikasjoner med henholdsvis pneumokokk-antigen (Moreno-Fierros et al., 2003) og amøbe-lysate (Rojas-Hernández et al. 2004). Adjuvanseffekten av Cry1Ac ble funnet å være like sterk som adjuvanseffekten av koleratoksin (Vazques-Padron et al. 1999), som er et mye brukt slimhinneadjuvans i eksperimentelle studier av vaksinasjon og av allergi, og som regnes for å være det sterkeste slimhinneadjuvans vi kjenner.

Det er mulig at Cry1Ab som benyttes i Bt11 søtmais kan ha tilsvarende effekter som vist for det beslektede Cry1Ac-proteinet som induserer immunologiske reaksjoner mot seg selv og økt reaksjon mot proteiner gitt samtidig. Dersom Cry1Ab har tilsvarende adjuvanseffekt som det beslektede Cry1Ac-proteinet er rapportert å ha, vil dette teoretisk kunne føre til økt utvikling av allergi mot matvarer spist sammen med maisen, foruten mot maisen selv. Matallergi mot mais er lite vanlig i Norge, men er et problem i noen områder, bl.a. Nord-Italia. Man ville vente at adjuvanseffekten kom til syne først og fremst som økt forekomst av allergi mot de matvarene der matallergi fra før er vanligst. IgE ble ikke målt i de refererte studiene av adjuvanseffekt av Cry1Ac-proteinet.

Uventede effekter av å sette inn nye gener kan opptre, og kan føre til endret uttrykk av endogene proteiner. Det er imidlertid ikke påvist at slike effekter har skjedd med MON810, som har vært dyrket og konsumert siden 1996.

Konklusjon:

Faggruppen finner at dokumentasjonen for søtmais er mangelfull. Faggruppen mener at de analyser som må utføres er: Beta-karoten, vitamin B1, B2, folsyre, niacin, fettsyrer, aminosyrer, fosfater, sulfater, sink, kopper, kadmium, bly, krom, kvikksølv, proteinmønster, prolamine proteiner, fytinsyre, trypsinhemmer, furfural, raffinose, p-coumarin. Tilstrekkelig antall analyser skal være gjort for å få adekvat sensitivitet for statistisk analyse.

Faggruppen finner det ut fra tilgjengelige data vanskelig å vurdere om korn fra Bt11 søtmais er mer allergifremkallende enn umodifisert maiskorn. På bakgrunn av foreliggende eksperimentelle studier i mus, finner Faggruppen imidlertid at muligheten for økt allergifremkallende aktivitet hos Bt11 søtmais med den informasjon vi har tilgang til, ikke med rimelig sikkerhet kan utelukkes. Da mengde Cry1Ab i hermetiserte maiskorn kan være ca. 1,5 µg/g fersk vekt, mener Faggruppen at det må kreves av Syngenta Seeds å kommentere forsøkene som viser adjuvanseffekt av Cry1Ac.

VURDERT AVFaggruppe for genmodifiserte organismer:

Ingolf Nes, Knut Berdal, Grethe Foss, Casper Linnestad, Martinus Løvik, Audun Nerland.

Koordinator fra sekretariatet: Arne Mikalsen

REFERANSER

EFSA (2004). "Guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed". The EFSA Journal 99, pp.1-94.

Moreno-Fierros L, Ruiz-Medina EJ, Esquivel R, López-Revilla R, Piña-Cruz S. Intranasal Cry1Ac protoxin is an effective mucosal and systemic carrier and adjuvant of *Streptococcus pneumoniae* polysaccharides in mice. Scand J Immunol 2003; 57: 45-55.

OECD (2002), "Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Maize (*Zea Mays*): Key Food and Feed Nutrients, Anti-nutrients and Secondary Plant Metabolites. Series on the Safety of Novel Foods and Feeds, No. 6.

Rojas-Hernández S, Rodríguez-Monroy MA, López-Revilla R, Reséndiz-Albor AA, Moreno-Fierros L. Intranasal coadministration of the Cry1Ac protoxin with amoebal lysates increases protection against *Naegleria fowleri* meningoencephalitis. Infect Immun 2004; 72:4368-4375.

SCF (2002) "Opinion of the Scientific Committee on Food on a request to place genetically modified maize line Bt11 on the market." .SCF/CS/NF/DOS/14 ADD2 Final, 6 May 2002.