



UTTALELSE OM MONSANTOS GENMODIFISERTE MAIS NK603xMON810 (EFSA/GMO/UK/2004/01)

Vurdert og godkjent av Faggruppe for genmodifiserte organismer

DATO: 16.09.05

SAMMENDRAG

Vurderingen av den genmodifiserte herbicidresistente og insektstolerante maislinjen NK603xMON810 fra Monsanto er utført av Faggruppe for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet. I sitt brev datert 14.7.2005, ref. 2005/6313 ART-BM-EO, ber Direktoratet for naturforvaltning (DN) Vitenskapskomiteen for mattrygghet om å vurdere den genmodifiserte maislinjen NK603xMON810 til bruk i næringsmidler og fôrvarer.

Hybriden NK603xMON810 er fremkommet ved krysning mellom MON810 og NK603. Hensikten med NK603xMON810 er motstandsdyktighet mot enkelte insektsarter og sprøytemiddelet Roundup.

Vurdering av den genmodifiserte maisen er basert på den dokumentasjonen som er gjort tilgjengelig på EFSA's nettside GMO EFSA.net. NK603xMON810 er vurdert i henhold til tiltenkt bruk og de prinsipper som er lagt til grunn i EFSA's retningslinjer for risikovurdering av genmodifiserte planter (EFSA 99, 2004) og Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) konsensusdokument for mais (OECD 2002). Den vitenskapelige vurderingen omfatter transformeringsprosessen, bruk av vektor og det transgene konstruktet, komparativ analyse av ernæringsmessig kvalitet, mineraler, kritiske toksiner, antinæringsstoffer, allergener og nye proteiner.

Analysene av ernæringsmessige viktige komponenter ble vurdert. Det ble bemerket at noen av de komponenter som OECDs konsensusdokument (OECD 2002) anbefaler analysert for mais ikke er utført. Det er funnet statistiske forskjeller for enkelte komponenter. De statistiske forskjellene for disse komponentene er ikke konsistente da forskjellene som er påvist i enkelte forsøksfelt, ikke er påvist i de andre forsøksfeltene. Faggruppen anser analysene for å være tilstrekkelige for en vurdering av hybridene NK603xMON810 til bruk som mat og fôr.

Informasjon vedrørende allergenisitet viser at for de parametre som er målt, har ikke de uttrykte proteinene likheter med kjente allergener eller egenskaper som tilsier at de er allergener. Det er imidlertid ikke vurdert om det uttrykte toksinet Cry1Ab kan ha adjuvanseffekter.

Faggruppen finner det vanskelig å vurdere om næringsmidler og fôrvarer fra maisen NK603xMON810 er mer allergifremkallende enn næringsmidler og fôrvarer fra umodifisert

maiskorn. På bakgrunn av foreliggende eksperimentelle studier i mus, finner Faggruppen imidlertid at muligheten for økt allergifremkallende aktivitet hos næringsmidler og fôrvarer fra NK603xMON810 i forhold til umodifisert mais med den informasjon vi har tilgang til, ikke med rimelig sikkerhet kan utelukkes. Da mengde Cry1Ab i maiskorn kan være 0,98 µg/g fersk vekt, mener Faggruppen at det må kreves av Monsanto å kommentere forsøkene som viser adjuvanseffekt av det beslektede Cry1Ac.

NØKKELORD

Genmodifisert mais, NK603, MON810, NK603xMON810, insektsresistens, herbicidtoleranse, CP4 EPSPS, Cry1Ab, helsemessig trygghet, helse.

BAKGRUNN

Faggruppe for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet er blitt bedt av Direktoratet for naturforvaltning om en vitenskapelig risikovurdering av EFSA/GMO/UK/2004/01 genmodifisert mais (NK603xMON810) til bruk i næringsmidler og fôrvarer. Vurdering av den genmodifiserte maisen er basert på den dokumentasjonen som er gjort tilgjengelig på EFSA's nettside GMO EFSA.net. NK603xMON810 er vurdert i henhold til tiltenkt bruk og de prinsipper som er lagt til grunn i EFSA's dokument "Guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed" (EFSA 99, 2004). Ved vurdering av vesentlig likhet har Faggruppen lagt vekt på OECDs konsensusdokument for mais (OECD 2002), som gir anbefalinger over hvilke parametre som bør undersøkes.

I henhold til Vitenskapskomiteen for mattrygghets uttalelse på møtet 23. april 2004 har Faggruppe for genmodifiserte organismer vedtatt at i de sakene hvor EFSA har kommet med sine uttalelser før Faggruppe for genmodifiserte organismer 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.

Det er kun medlemmene i Faggruppen som har vurdert den genmodifiserte maisen.

OPPDRAK FRA DIREKTORATET FOR NATURFORVALTNING

I sitt brev datert 14. juli, ref. 2005/6313 ART-BM-EO, ber Direktoratet for naturforvaltning Vitenskapskomiteen for mattrygghet om å vurdere den genmodifiserte maisen. Bruksområdet som søknaden gjelder for er: import, prosessering, mat og fôr. Linje NK603xMON810 er også søkt omsatt under direktiv 2001/18/EC til andre bruksområder. Norge har tidligere gitt uttalelse til søknad C/GB/02/M3/3 som gjaldt import, prosessering og bruk til fôr. C/GB/02/M3/3 er ikke ferdigbehandlet under direktiv 2001/18/EC.

Linjen er fremkommet ved tradisjonell krysning mellom de genmodifiserte maislinjene NK603 og MON810. Begge disse linjene er godkjent i EU for import, prosessering og bruk som fôr under direktiv 2001/18/EF(NK603) og direktiv 90/220/EC(MON810). Godkjenningen for MON810 i EU omfatter også dyrking. Ingen av de to foreldrelinjene er foreløpig godkjent for omsetning i Norge.

Produktet som ønskes vurdert, er:

Genmodifisert mais, EFSA/GMO/UK/2004/01 (NK603xMON810). Unik kode er MON-ØØ6Ø3-6 x MON-ØØ81Ø-6.

Status i EU: Søknad under 1829/2003/EF. EFSA's frist for innspill er 16.09.05.

Ønsket svarfrist til Direktoratet for naturforvaltning er 02.09.05.

RISIKOVURDERING

Innledning

Den genmodifiserte maishybriden NK603xMON810 ble vurdert ut fra Direktoratet for naturforvaltnings oppdrag. I henhold til Monsanto er søknaden kun for import og bruk som næringsmidler, fôrvarer og industrielle produkter, ikke for utsetting. Primærbruken av maiskorn i Norge i dag er til dyrefôr, men mais brukes også til industriell produksjon av etanol, maismel, popkorn, raffinert stivelse og søtningsprodukter.

Faggruppe for genmodifiserte organismer har på faggruppemøtet 02.02.05 vedtatt å bruke EFSA's retningslinjer som gruppens retningslinjer for vurdering av genmodifiserte planter. Prinsippene som er lagt til grunn for vurderingen, er derfor hentet fra EFSA's dokument "Guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed" (EFSA 99, 2004).

Faggruppe for genmodifiserte organismer vurderer søknaden om markedsføring av genmodifisert mais (EFSA/GMO/UK/2004/01) til bruk i næringsmidler og fôrvarer under forordning 1829/2003.

Bakgrunnsinformasjon

Beskrivelse av de innsatte genene

MON810 (foreldrelinje):

Cry1Ab-ekspresjonskassetten inneholder *e35s*-promoter fra blomkålmosaikkvirus (CaMV), intronet *hsp70* fra mais og et trunkert *cry1Ab*-gen og finnes i én kopi i genomet. *cry1Ab*-genet stammer fra jordbakterien *Bacillus thuringiensis*. Mengde Cry1Ab protein i fôr og korn er målt til henholdsvis 6,4 µg/g ferskvekt (SD=2,62; Range= 1,99-9,91) og 0,27 µg/g ferskvekt (SD=0,21; Range=0,38-1,11). Prøvene som er analysert stammer fra tre feltforsøk utført i Frankrike i 2000. Det er tatt ut fire prøver fra hvert feltforsøk.

NK603 (foreldrelinje):

Den genmodifiserte maislinjen NK603 uttrykker glyfosattoleranse pga. bakterieenzymet 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfatsyntetase, som uttrykkes av *cp4-epsps*-genet. *cp4-epsps*-genet stammer fra jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens*. Enzymet omdanner fosfoenolpyruvat og sikimat-3-fosfat til 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfat, som er en viktig metabolitt i syntesen av aromatiske aminosyrer. Alle planter og mikroorganismer inneholder dette enzymet, noe som dyr ikke gjør. De må dermed få aromatiske aminosyrer fra føden. *Cp4-epsps*-genet fra bakterien *Agrobacterium* stamme CP4 ble klonet inn i plasmidet PV-ZMGT32. Det rekombinante DNA-fragmentet på 6706 basepar fra PV-ZMGT32-plasmidet inneholder to ekspresjonskassetter med et enkelt *cp4-epsps*-gen i hver kassett. Den første kassetten inneholder en aktinpromoter og et intron (*r-act P+I*) fra ris, et optimalisert kloroplast overføringspeptid (CTP2), og en nopalinsyntase 3'-ende terminatorsekvens (*NOS3'*). Den andre ekspresjonskassetten inneholder en *e35s*-promoter, et *ZmHSP70*-intron, *cp4-epsps*-genet og en nopalinsyntase 3'-ende terminatorsekvens (*NOS3'*). DNA-fragmentet ble overført

til embryomaisceller med partikkelaksellerasjonsmetoden. DNA-fragmentet inneholder ikke antibiotika-resistensen. Transformanter ble selektert ved at de overlevde og vokste i nærvær av glyfosat. Southern blot og PCR har blitt brukt for å karakterisere det rekombinante DNA-fragmentet i planten. Den molekylærbiologiske karakteriseringen viser at det er satt inn ett rekombinant DNA-fragment i NK603 åkermais. Dette fragmentet inneholder:

- a) en fullstendig *r-act I*, *OTP*, *cp4-epsps* og *NOS3'* kassett
- b) en forkortet *cp4-epsps*-kassett som består av fullengde *r-act P+I*, *OTP*, og 2 bp-avkortet *cp4-epsps*-gen, der en av nukleotidringene er en stille mutasjon, og den andre fører til en aminosyreendring i posisjon 214, fra leucin til prolin. Proteinene som dannes kalles CP4 EPSPS L214P
- c) 217 baser ekstra er satt inn i 3'-enden av fragmentet. De ekstra basene omfatter en polylinkersekvens, og de første 167 bp av risaktinpromoterens. Dette innskuddet har ingen promoteraktivitet.

Molekylærbiologiske analyser viser at det rekombinante fragmentet i planten inneholder de samme gener og genelementer som er på det tilsvarende fragmentet i bakterien. Genene på det rekombinante DNA-fragmentet i NK603 åkermais uttrykker EPSPS-protein som er identisk (med unntak av én aminosyre) med proteinet som uttrykkes i bakterien.

Ved revers transkriptase-PCR (RT-PCR) ble det påvist et transkripsjonsprodukt som startet inne i det rekombinante fragmentet. Transkripsjonen gikk gjennom NOS-terminatoren og inn i maisgenomets flankerende 3'-område. To eller flere mRNA-molekyler ble dannet, ett på 1,4 kb (antatt å være *cp4-epsps* L214P-transkriptet) og et større som er større enn 1,4 kb (antatt gjennomlesning av NOS). RT-PCR viste at kun en svært liten del av det store fragmentet inneholdt *cp4-epsps*-sekvens. Dette transkriptet kunne ikke påvises med Northern blot. Transkriptet på 1,4 kb ble påvist med Northern blot.

Flankerende sekvenser til det rekombinante DNA-fragmentet i planten er analysert, 300 bp oppstrøms og 500 bp nedstrøms. Sammenlignende analyse med foreldrelinjen LH82xB73 viste at de flankerende sekvensene til NK603s DNA-fragment stammer fra foreldrelinjen.

Faggruppen mener at karakteriseringen av det rekombinante innskuddet i NK603 er tilfredsstillende.

Strukturell og funksjonell likhet mellom CP4 EPSPS og CP4 EPSPS L214P er undersøkt med røntgenkristallanalyse, variabel løkkestruktur i proteinet som inneholder det nye prolinet, og domenet som inneholder det nye prolinet. Disse analysene viser at CP4 EPSPS L214P-proteinene er strukturelt lik CP4 EPSPS proteinene. Analyse av enzymatisk aktivitet viser ingen forskjell mellom de to proteinene. Fordøyelighetstest viste også at begge proteinene fordøyes like raskt i simulert mage- og tarmsaft.

Mengde CP4-EPSPS i fôr og korn er målt til henholdsvis 37,2 µg/g ferskvekt (SD=2,58; Range=8,5-78,2) og 13,4 µg/g ferskvekt (SD=4,4; Range=11,2-17,8). Prøvene som er analysert, stammer fra tre feltforsøk utført i Frankrike i 2000. Det er tatt ut fire prøver fra hvert feltforsøk.

Krysning over seks generasjoner og tre selvpollineringsgenerasjoner viser at det rekombinante EPSPS-fragmentet er stabilt inkorporert i maisgenomet.

NK603xMON810:

NK603xMON810 er dannet ved konvensjonell kryssing mellom MON810 og NK603.

Det er foretatt Southern blot-analyse for å undersøke tilstedeværelsen og antall kopier av MON810- og NK603-ekspresjonskassetene i NK603xMON810. Det er påvist en enkel kopi av henholdsvis MON810- og NK603-ekspresjonskassetene.

Monsanto hevder at andre molekylærbiologiske analyser ikke er nødvendig fordi det er liten sannsynlighet for molekylær gjensidig påvirkning mellom innskuddene fra MON810 og NK603 i NK603xMON810 fordi de to ekspresjonskassetene ligger på hvert sitt kromosom, henholdsvis kromosomene 8 og 6.

Det konkluderes med at det er kun én kopi av ekspresjonskassetene fra henholdsvis NK603 og MON810. Sammenlignende Southern blot-analyser mellom hybridene NK603xMON810 og de to foreldrelinjene viser at bruttostørrelsen på de innsatte DNA-fragmentene er intakte. Det kan derfor ikke forventes endringer i ekspresjonen fra disse elementene.

Mengde Cry1Ab protein i fôr og korn er målt til henholdsvis 6,06 µg/g ferskvekt (SD=1,87; Range=2,76-8,80) og 0,73 µg/g ferskvekt (SD=0,14; Range=0,53-0,98). Mengde CP4-EPSPS protein i fôr og korn er målt til henholdsvis 36,3 µg/g ferskvekt (SD=16,7; Range=12,6-61,4) og 12,7 µg/g ferskvekt (SD=6,8; Range=2,0-21,9). Prøvene som er analysert stammer fra tre feltforsøk utført i Frankrike i 2000. Det er tatt ut fire prøver fra hvert feltforsøk.

Dokumentasjon av "vesentlig likhet"

Analyser av sammensetning i maiskorn er fra maislinjen NK603xMON810. Prøvene som er analysert, stammer fra tre feltforsøk utført i Frankrike i 2000. Det er tatt ut prøver fra fire blokker fra hvert felt. Analysene omfatter også en umodifisert kontrollhybrid (ikke spesifisert hvilken) og fem forskjellige umodifiserte kommersielle referanse maishybrider, dyrket på de samme feltene som NK603xMON810. For analyser av NK603 og MON810 henviser Monsanto til flere feltforsøk som er utført fra 1997 og 1995 (MON810), og i EU siden 1999 og 1994 (MON810). NK603xMON810 har vært testet i Nord-Amerika siden 2002.

Hovedkomponenter i maiskorn og andre plantedeler:

For NK603xMON810 er valget av analyseparametere gjort i henhold til OECDs konsensusdokument for mais (OECD 2002). Det er foretatt forskjellige analyser av hovedkomponenter for fôr og korn. For fôr ble det analysert for aske, fett, protein, vann, ADF, NDF. For korn ble det analysert for protein, fett, aske, karbohydrater, ADF (acid detergent fibre), NDF (neutral detergent fibre), total fiber, kalorier, vann, aminosyrer, fettsyrer, fosfor, jern, kalium, kalsium, magnesium, mangan, sink, vitaminene B1, B2, B6, E, folinsyre, de sekundære metabolittene inositol, furfural, ferulsyre og p-kumarinsyre, og anti-næringsstoffene trypsinhemmer, fytinsyre og raffinose. Analysene ble utført under god laboratoriepraksis (GLP). Femten komponenter ble ekskludert fra statistisk analyse fordi >50 % av observasjonene var ved eller lavere enn kvantifiseringsgrensen. Det er funnet 56 signifikante statistiske forskjeller ($p < 0,05$) av 236 statistiske sammenligninger. For 55 av disse signifikante forskjellene ligger verdiene innenfor 99 % toleranseintervall, eller der hvor slik intervall ikke var tilgjengelig for kontrollhybriden, innenfor 99 % av toleranseintervallet for de fem umodifiserte kommersielle referansehybridene som ble benyttet i denne studien. For den komponenten (fosfor) som det ble funnet statistisk forskjell, ble det funnet statistisk forskjell i ett av feltforsøkene, men ikke for de to andre. Monsanto har for MON810 og NK603 ikke foretatt sammenlignende statistiske analyser med NK603xMON810.

Fettsyresammensetning i maiskorn:

Fettsyresammensetningen for NK603xMON810 er målt i henhold til OECDs konsensusdokument for mais. Det ble analysert for 22 fettsyrer. Av disse ble 14 ekskludert fra statistiske analyser fordi mengdene var lavere enn deteksjonsgrensene. Forskjellene er mindre enn 10 %, og verdiene ligger innenfor typiske verdier for andre maissorter som er rapportert i litteraturen.

Aminosyrer i maiskorn:

Både essensielle og ikke-essensielle aminosyrer ble analysert. Det er ikke funnet store statistiske forskjeller for alle forsøksfeltene. Verdien ligger innenfor 20 %, og for alle aminosyrene ligger verdiene innenfor de typiske verdiene som er rapportert i litteraturen.

Vitaminer:

Vitaminer som det i henhold til OECDs konsensusdokument for mais bør undersøkes for, er A, B1, B2, B6, C, E, folat og niacin. Følgende vitaminer er ikke målt: vit. A, niacin og vit. C. For de vitaminene som er målt ligger de statistiske forskjellene innenfor 20 %, og innenfor typiske verdier som er rapportert i litteraturen.

Mineraler:

Med unntak for selen er mineralene som er målt i henhold til OECDs konsensusdokument for mais. Natriuminnholdet var lavere enn påvisningsgrensen. Kun for fosfat er det funnet statistiske forskjeller. Forskjellen for de andre mineralene ligger imidlertid innenfor 5 % og innenfor typiske verdier for andre maissorter som er rapportert i litteraturen.

Sekundære metabolitter og antiernæringsstoffer:

Det er ikke funnet statistiske forskjeller for sekundære metabolitter og antiernæringsstoffer. For raffinose var 39 av 108 målinger lavere enn påvisningsgrensen. Det er ikke målt for toksinene DIMBOA og MBOA.

Konklusjon

Det er funnet statistiske forskjeller i enkeltparametre. Verdiene for de enkelte analyserte komponentene ligger innenfor typiske verdier for andre maissorter som er rapportert i litteraturen. Faggruppen anser at de forskjellene som er påvist ikke har noen helsemessig betydning.

Dokumentasjon av toksisitet og allegenisitet

Toksisitet:

Søknaden inneholder ikke dokumentasjon på fôringsforsøk med renfremstilt Cry1Ab og CP4 EPSPS-proteiner. Monsanto hevder at siden dokumentasjon over disse fôringsforsøkene finnes i andre av Monsanto's søknader som for eksempel NK603, MON810,

MON863xMON810 og GA11, er det ikke nødvendig å inkludere denne dokumentasjonen i denne søknaden.

Fôringsforsøk på broiler:

Søknaden inneholder dokumentasjon fra 42-dagers fôringsforsøk på broilere, 800 dyr, fordelt i åtte grupper som ble fôret med henholdsvis mais fra NK603xMON810, en umodifisert kontrollhybrid og fem kommersielle umodifiserte referansehybride maissorter. Det ble påvist testrelaterte endringer i mengde protein i brystmuskel for de som ble fôret med NK603xMON810, umodifisert kontrollhybrid og en av de fem kommersielle referansehybridene. For de andre målte parametrene var det ingen statistiske forskjeller ved fôring med maiskorn fra NK603xMON810, tradisjonell kontroll og referansehybridene. Faggruppen konkluderer med at det er ingen grunn til å anta at den ernæringsmessige kvaliteten til den genmodifiserte maisen er forskjellig fra umodifisert mais.

Monsanto hevder at det ikke er nødvendig å foreta subkroniske fôringsforsøk med korn fra NK603xMON810 fordi slike forsøkene er utført med henholdsvis MON810 og NK603. Monsanto's begrunnelse er bl.a. at ved konvensjonell avl mellom MON810 og NK603 vil de introduserte egenskapene i maisene arves av NK603xMON810. Det kombinerte uttrykket av CP4 EPSPS og Cry1Ab i hybridene vil ikke endre på disse proteinenes egenskaper, og de er like helsemessige trygge som i foreldrelinjene.

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. Laboratiestudier med pattedyr indikerer heller ingen potensielle allergiske reaksjoner mot *Bacillus thuringiensis* eller dets komponenter innbefattet delta-endotoksinet i krystallproteinene. Allergiske reaksjoner mot *Bacillus thuringiensis* har vært rapportert, men disse har ikke vært tilskrevet krystallproteinene.

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 (Vazquez-Padron *et al.* 2000a, Vazquez *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 (Vazquez-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 potensere IgM-, IgG- og IgA-responsen mot hepatittvirusantigen og bovint serumalbumin som ble gitt med sondefôring 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 (Vazquez-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 NK603xMON810, 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 det ut fra tilgjengelige data vanskelig å vurdere om korn fra NK603xMON810 er mer allergifremkallende enn umodifiserte maiskorn. På bakgrunn av foreliggende eksperimentelle studier i mus, finner Faggruppen imidlertid at muligheten for økt allergifremkallende aktivitet hos NK603xMON810 med den informasjon vi har tilgang til, ikke med rimelig sikkerhet kan utelukkes. Da mengde Cry1Ab i maiskorn kan være 0,98 µg/g fersk vekt, mener Faggruppen at det må kreves av Monsanto å kommentere forsøkene som viser adjuvanseffekt av Cry1Ac.

KONKLUSJON

Det er funnet statistiske forskjeller i enkeltparametere, men verdiene for de enkelte analyserte komponentene ligger innenfor typiske verdier for andre maissorter som er rapportert i litteraturen. Faggruppen anser at disse forskjellene ikke har noen helsemessig signifikans. Faggruppen konkluderer derfor med at det ikke er grunn til å anta at den ernæringsmessige kvaliteten til den genmodifiserte maisen NK603xMON810 er forskjellig fra umodifisert mais.

Flere studier viser at proteinene CP4 EPSPS og Cry1Ab ikke er akutt toksiske. Monsanto har utført og henviser til sub-kroniske studier på rotter fôret med maiskorn fra MON810 og NK603. Disse studiene viser at fôr som inneholder mais fra disse hybridene, ikke fører til påvisbare helseeffekter på dyrene. Imidlertid er ikke disse studiene dokumentert i denne søknaden. Monsanto har ikke utført sub-kroniske studier på rotter med NK603xMON810. Faggruppen konkluderer med at det er lite sannsynlig at eksponering for CP4 EPSPS- og Cry1Ab-proteinene i seg selv og i de mengder som tilføres via genmodifisert mais, er helsemessig betenkelige.

Faggruppen mener imidlertid det må kreves av Monsanto å kommentere de forsøk som gjort der det er påvist adjuvanseffekter av Cry1Ac og om slike effekter kan oppstå ved inntak av maisprodukter som inneholder aktivt Cry1Ab-protein.

VURDERT AVFaggruppe for genmodifiserte organismer:

Ingolf Nes, Knut Berdal, Grethe Foss, Leiv S. Håvarstein, Casper Linnestad, Martinus Løvik, Audun Nerland, Vibeke Thrane.

Koordinator fra sekretariatet: Arne Mikalsen

REFERANSER

EFSA 99, 2004. "Guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed".

EHC, 1999. Environmental Health Criteria 217. *Bacillus thuringiensis*. WHO, Geneve 1999

EPA, 2003. Event MON863 *Bt* Cry3Bb1 Corn Biopesticide Registration Action Document.

Moreno-Fierros L, Ruiz-Medina EJ, Esquivel R, López-Revilla R, Piña-Cruz S. 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.

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

Prasad S.S.S.V. & Shethna, Y.I., 1975. Enhancement of immune response by the proteinaceous crystal of *Bacillus thuringiensis* var *thuringiensis*. Biochem Biophys Res Commun., 62: 517-521.

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

Vazquez-Padron RI. Martinez-Gil AF. Ayra-Pardo C. Gonzalez-Cabrera J. Prieto-Samsonov DL. de la Riva GA., 1998. Biochemical characterization of the third domain from *Bacillus thuringiensis* Cry1A toxins. Biochem Mol Biol Int., 45(5):1011-20.

Vazquez RI. Moreno-Fierros L. Neri-Bazan L. De La Riva GA. Lopez-Revilla R., 1999. *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac protoxin is a potent systemic and mucosal adjuvant. Scand J Immunol., 49: 578-84.

Vazquez-Padron RI. Gonzales-Cabrera J. Garcia-Tovar C. Neri-Bazan L. Lopez-Revilla R. Hernandez M. Moreno-Fierro L. de la Riva GA., 2000a. 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-Padron RI. Moreno-Fierros L. Neri-Bazan L. Martinez-Gil AF. de-la-Riva GA. Lopez-Revilla R., 2000b. Characterization of the mucosal and systemic immune response induced by Cry1Ac protein from *Bacillus thuringiensis* HD 73 in mice. Braz J Med Biol Res., 33:147-55.