



UTTALELSE OM MONSANTOS GENMODIFISERTE ÅKERMAIS GA21

Vurdert og godkjent av Faggruppe for genmodifiserte organismer

Dato: 04.03.05

SAMMENDRAG

Denne uttalelsen er utført av Faggruppen for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet. Faggruppen baserer sin uttalelse av Monsanto's genmodifiserte herbicidtolerante GA21 mais på vurderinger som er utført av Folkehelseinstituttet i 1999, 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.

Faggruppen mener at GA21 mais ikke medfører endret helserisiko som mat og fôrvarer i forhold til annen mais.

NØKKEWORD

Genmodifisert mais, GA21 åkermais, herbicidtoleranse, mEPSPS, helsemessig trygghet, helse.

BAKGRUNN

Faggruppen for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet er blitt bedt av Mattilsynet om en vitenskapelig risikovurdering av Monsanto's genmodifisert åkermais GA21 (C/ES/98/01) til bruk i næringsmidler. Vurdering av den genmodifiserte maisen er basert på den dokumentasjonen som er gjort tilgjengelig av Monsanto. Dokumentasjonen fra Monsanto ble sendt til Statens næringsmiddeltilsyn, nå Mattilsynet, i 1999.

Folkehelseinstituttet vurderte søknaden i 1999, og EUs Scientific Committee for Food kom med endelige vurdering i mars 2002. EU kommisjonen har foreslått godkjenning, men dette er ikke avgjort ennå.

I henhold til Vitenskapskomiteen for mattrygghet sin uttalelse på møtet i april 2004 har Faggruppen for GMO vedtatt at i de sakene hvor EFSA har kommet med sine uttalelser før Faggruppen for GMO 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 åkermais GA21 fra Monsanto. I forbindelse med norsk prosess med gjennomføring av EUs regelverk 1829/2003/EF vedr. genmodifiserte næringsmidler og fôrvarer og ny matforordningen 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 Monsanto GA21 åkermais, unik kode nr. MON-00021-9, til bruk i næringsmidler.

Status i EU: Søknaden under ny matforordningens fullstendige prosedyre under artikkel 7. EUs tidligere vitenskapskomité for næringsmidler ga sin vurdering av produktet 07.02.2002. Validering og publisering av analysemetode og levering av referansemateriale, som er inkludert i henhold til godkjenningskravene i 1829/2003/EF, er slutført. EU kommisjonen har foreslått godkjenning av produktet, men dette er ennå ikke avgjort.

Ønsket svarfrist til Mattilsynet: 03.03.05

FAGGRUPPENS UTTALELSE

Denne uttalelsen er utført av Faggruppen for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet. Faggruppe for genmodifiserte organismer baserer i hovedsak sin uttalelse om Monsanto's genmodifiserte herbicidtolerante åkermais GA21 på vurderinger som er utført av Folkehelseinstituttet i 1999, SCFs risikovurdering utført i 2002 (SCF 2002), EFSA's retningslinjer (EFSA 2004) og OECDs konsensusdokument for mais (OECD 2002).

I henhold til tilsendt dokumentasjon fra 1999 er formålet med Monsanto's genmodifiserte herbicidtolerante åkermaislinje GA21 å bruke maisen i næringsmidler og til fôr.

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, anti-næringsstoffer, allergener, og det nye proteinet.

Genmodifisering

Den genmodifiserte maislinjen GA21 uttrykker glyfosattoleranse ved at maisens eget 5-enolpyruvylsiki-3-3-fosfat syntetase enzym, som uttrykkes av *epsps*-genet, er blitt modifisert. Enzymet omdanner fosfoenolpyruvat og sikimat-3-fosfat til 5-enolpyruvylsiki-3-3-fosfat, som er en viktig metabolitt i syntesen av aromatiske aminosyrer. Alle planter og mikroorganismer inneholder dette enzymet. Dyr har det ikke, og må derfor få de aromatiske aminosyrene fra føden. Modifisert *epsps*-gen (*mepsps*-gen) ble dannet ved å klonere villtype

mais *epsps*-gen inn i plasmidet pDPG434 og deretter introdusere to mutasjoner med *in vitro* mutasjonsteknikk. pDPG434 plasmidet inneholder foruten andre gener også *bla*-genet som koder for ampicillinresistens. *mEpsps*-genet sitter på et NotI-restriksjonsenzymfragment som også inneholder en ris aktinpromoter og -intron (r-act P+I), et optimalisert kloroplast overføringspeptid (OTP), genelementer fra mais og solsikke, og en nopalinsyntase 3'-ende terminatorsekvens (NOS3'). Ampicillinresistensgenet sitter utenfor NotI restriksjonsenzymfragmentet. NotI-fragmentet ble klippet ut av plasmidet med NotI restriksjonsenzym og overført til embryomaisceller med partikkelaksellerasjonsmetoden. NotI-fragmentet inneholder ikke antibiotikaresistensgen. Transformanter ble selektert ved at de overlevde og vokste i nærvær av glyfosat. Kutting av genomisk plante DNA med restriksjonsenzymet EcoRI og Southern blot analyse av kuttet DNA, viser at det rekombinante DNA fragmentet er en del av et 18,5 kb stort EcoRV restriksjonsenzymfragment. Dette EcoRV fragmentet inneholder en stor mEPSPS kassett som igjen inneholder:

- a) avkortet r-act P og fullstendig r-act I, OTP, mEPSPS og NOS3'
- b) tre fullstendige mEPSPS kassetter,
- c) en avkortet mEPSPS kassett som består av fullengde r-act P+I, OTP, og et ufullstendig *mepsps*-gen,
- d) en avkortet mEPSPS kassett som består av r-act P

To åpne leserammer, foruten dem som er en naturlig del av det rekombinante fragmentet, ble identifisert. Northern blot-analyse viste at disse to leserammene ikke blir transkribert.

Western blot-analyse viste kun fullengde mEPSPS-protein og ingen trunkerte mEPSPS-proteiner, slik at det ufullstendige *mepsps*-genet sannsynligvis ikke kan uttrykkes i maisplanten.

Molekylærbiologisk karakterisering viser at det er satt inn et rekombinant DNA-fragment i GA21 åkermais. Molekylærbiologiske analyser viser at det rekombinante fragmentet i planten inneholder de samme gener og genelementer som på NotI-fragmentet. Genene på det rekombinante DNA-fragmentet i GA21 åkermais uttrykker det samme mEPSPS-proteinet som uttrykkes i NotI-fragment.

Krysning over fem generasjoner og en selvpollineringsgenerasjon viser at mEPSPS-fragmentet er stabilt inkorporert i maisgenomet.

Maisen er testet i over 70 feltforsøk siden 1994 i USA, og åtte feltforsøk siden 1996 i EU. Det er ikke påvist noen agronomiske forskjeller mellom GA21 og foreldrelinjen. I fem av feltforsøkene ble tatt ut prøver for analyser av næringsmiddelkomponenter.

Faggruppen har vurdert de fysiske, kjemiske og funksjonelle karakteriseringene av proteinet til å være tilstrekkelige.

Toleranse for glyfosat (Roundup)

mEPSPS-proteinet medfører toleranse overfor glyfosat idet planten tåler ca. 60 000 ganger høyere glyfosat-konsentrasjon. Mengde mEPSPS-protein uttrykt i maiskorn ble gjennomsnittlig målt til 3,2 µg/g ferskvekt (fra 1,4-4,9 µg/g).

Dokumentasjon av ”vesentlig likhet”

For hovedkomponenter i maiskorn og andre plantedeler er det analyser av ernæringsmessige viktige komponenter. Faggruppen bemerker at for noen av de komponentene som OECDs konsensusdokument anbefaler analyser av ikke er utført.

Hovedkomponenter:

Dokumentasjonen til notifikasjonen inneholder en kortfattet gjennomgang av produktet.

Det er foretatt en rekke analyser av kontroll- og genmodifisert mais av komponentene protein, aminosyrer, fett, fettsyrer, aske, kalsium, kobber, jern, magnesium, mangan, kalium, sink, karbohydrater, fiber, vann, fosfat og vit. E. Analysene er presentert som gjennomsnittsverdier i flere tabeller. Gjennomsnittene består imidlertid av verdier fra fem til elleve lokaliteter i USA og Europa. Det er ingen sammenligninger mellom kontroll og genmodifisert mais innenfor hver lokalitet. Spredningen er for enkelte komponenter stor, for eksempel er spredningen i totalproteininnholdet fra 5,7 % til 10,4 %, tabell D. 9b, for genmodifisert mais. Vi mener at analyser fra hver av de enkelte lokalitetene og spredningen i analysene for alle de ovenfor nevnte komponenter for kontroll- og genmodifisert mais innenfor hver lokalitet skulle ha vært dokumentert.

Aminosyrer i maiskorn:

Både essensielle og ikke-essensielle aminosyrer ble analysert. Det er funnet statistiske forskjeller i mengde histidin og cystin. Imidlertid er forskjellene som er påvist kun fra en av lokalitetene. Faggruppen konkluderer med at analysene av aminosyrer er tilfredsstillende.

Sekundære metabolitter og anti-næringsstoffer:

Dokumentasjon over de sekundære plantemetabolittene furfural, raffinose, fytinsyre, p-coumarinsyre og ferulsyre er fremlagt. Det er funnet små statistiske forskjeller for p-coumarinsyre. Imidlertid er det ikke funnet forskjeller i mengde ferulsyre som er avledet fra p-coumarinsyre. Det er ikke funnet forskjeller i mengden av trypsinhemmer. For de statistiske forskjellene som er funnet ligger verdiene innenfor typiske verdier for andre maissorter som er rapportert i litteraturen.

Faggruppen vil påpeke at flere komponenter er ikke bestemt (*Vitaminene B₁, B₂, folinsyre, xantofyller og β -karoten, chymotrypsinhemmer, hydroksaminsyrene DIMBOA og MBOA, og stivelse i genmodifisert og umodifisert foreldreplante (OECD 2002)*), men ser ikke at analyse av disse komponentene er avgjørende for å vurdere mattrygghet for den aktuelle genmodifiserte maisplanten.

Dokumentasjon av toksisitet og allergisitet

Fôringsstudier

Fôring av 560 kyllinger i henholdsvis 39 (hanner) og 41 (hunner) dager, fra 50 gram til slaktevekt på 2 kg, med syv forskjellige maissorter deriblant GA21 og umodifisert kontrollmais, viste ingen forskjeller i vekstkarakteristikk.

Det er utført en studie på mus med mEPSPS-protein fremstilt fra genmodifisert *E. coli*. Renheten av proteinet er 40 %. Fôring med 50 mg mEPSPS-protein/kg kroppsvekt på mus viste ingen tegn på toksisk påvirkning ved grov patologisk undersøkelse etter 14 dager. Faggruppen finner imidlertid denne studien ikke tilfredsstillende, da både mengde protein og renheten av proteinet er for lavt. Faggruppen har også vurdert en rekke tilsvarende studier utført med mEPSPS-protein fra andre søknader. Generelt, med unntak for allergene proteiner, er proteiner ikke akuttoksiske.

Det ble utført et 13 ukers fôringsforsøk med hann- og hunnrotter, 10 grupper à 20 rotter/kjønn. Fôret bestod henholdsvis av 11 % og 33 % maiskorn fra glyfosatbehandlede GA21-planter og ubehandlet korn fra foreldrelinje, samt 33 % fra seks forskjellige referansemaissorter. Det ble ikke påvist noen testrelaterte endringer i de undersøkte parametrene. Faggruppen mangler informasjon om fôringsforsøket er blitt utført i henhold til internasjonale retningslinjer for subkroniske tester på dyr.

Allergenitet

Sammenligning av et proteins aminosyresekvens med aminosyresekvensen til et kjent allergent protein er en nyttig indikator på allergent potensiale. Aminosyresekvensen til de fleste viktige allergener, deriblant matallergener, er kjent. De viktige IgE-bindingsepitopene, dvs. aminosyresekvenser på 8-12 aminosyrer (men noen ganger færre) der IgE binder seg, er kartlagt for mange allergener. Eksakt konservering av epitopesequenser er påvist mellom homologe allergener i forskjellige arter. Aminosyresekvensene til 219 allergener har blitt sammenlignet med sekvenser på mEPSPS-proteinet. Det ble ikke funnet noen signifikant sekvenshomologi med de allergene proteinene, og det var ikke noen aminosyresekvenser i mEPSPS som lignet på kjente allergene epitoper.

Allergene proteiner i mat er ofte varme- og syrestabile. Matallergenene er oftest, men ikke alltid stabile både overfor mage- og tarmsafer. De er ofte av de proteinene som forekommer i størst mengde i matvaren. Typiske mengder er fra 1-80% av proteininnholdet. Mengden av mEPSPS-proteinet i kornet er ca. 0,01 % av totalt protein, og utgjør således en svært liten del av det totale proteininnholdet. mEPSPS er testet i simulert mage- og tarmsaft, og proteinet brytes ned i løpet av ca. 15 sekunder. Det antas derfor at proteinet også brytes raskt ned i menneskets mage- og tarmkanal. Det er heller ikke blitt påvist at EPSPS-proteiner i forskjellige matplanter og -mikroorganismer som er nevnt ovenfor, er allergene.

Basert på de testene som er omtalt, dvs. at mEPSPS-proteinet ikke har noen aminosyresekvenser som har likhet med allergene proteiners epitoper, at proteinet brytes raskt ned av mage-tarmsafer, at andel av totalt proteininnhold er ca. 0,01 %, og at EPSPS-proteinet sannsynligvis bestandig har vært en del av menneskets kost, anser vi det som lite trolig at mEPSPS har et større potensiale for å gi utvikling av matallergi hos mennesker enn det som umodifisert mais har.

mEpsps-genet er fullstendig sekvensert og koder for et protein som har mer enn 99,3 % homologi til villtype maisenzym. Proteinene har ca. 80-85% homologi til tilsvarende EPSPS

proteiner i raps, soyabønne, tomat og tobakk. Plante-, bakegjær- og bakterie-EPSPS-proteiner har vært en del av menneskets kost i lang tid og som sådan er proteinet ikke ansett for å utgjøre en helserisiko. Da mEPSPS proteinet ikke har aminosyre-sekvenser som kjennetegner et toksisk potensiale i toksiske proteiner, tyder dette på at mEPSPS-proteinets heller ikke har et slikt toksisk potensiale. Faggruppen konkluderer med at mEPSPS-proteinets sannsynligvis ikke er mer allergent eller toksisk enn villtype EPSPS-proteiner.

KONKLUSJON

På bakgrunn av ovenstående gjennomgang av medfølgende dokumentasjon finner vi det lite sannsynlig at eksponering for mEPSPS proteinet i seg selv og i de mengder som tilføres via genmodifisert mais er helsemessig betenkelig. Faggruppen mener derfor GA21 brukt som mat og fôrvarer ikke medfører endret helserisiko i forhold til annen mais.

Faggruppen vil samtidig påpeke at flere av de komponentene som det anbefales analyser av i henhold til OECDs konsensusdokument for mais, er ikke bestemt. Faggruppen mener imidlertid at det i dette tilfellet ikke er sannsynlig at analyser av disse komponentene ville endre totalvurderingen.

VURDERT AV

Faggruppe for genmodifiserte organismer:

Ingolf Nes, Knut Berdal, Grethe S. 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.

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.

SCF (2002), "Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety assessment of the genetically modified maize line GA21, with tolerance to the herbicide glyphosate". SCF/CS/NF/DOS/10 ADD1 Final, 6 March 2002.