



## **UTTALELSE OM PIONEER HI-BREDS/MYCOGEN SEEDS GEN-MODIFISERTE MAIS 59122 (EFSA/GMO/NL/2005/12)**

### **Vurdert og godkjent av Faggruppe for genmodifiserte organismer**

**DATO:16.12.05**

#### **SAMMENDRAG**

Vurderingen av den genmodifiserte herbicidresistente og insektstolerante maislinjen 59122 fra Pioneer Hi-Bred/Mycogen Seeds er utført av Faggruppe for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet. Mattilsynet (MT) ber Vitenskapskomiteen for mattrygghet om å vurdere den genmodifiserte maislinjen 59122 til bruk i næringsmidler og fôrvarer.

Hybriden 59122 er fremkommet ved genmodifisering av mais. Det kommersielle navnet til hybrid 59122 på markedet i USA er Herculex<sup>TM</sup> RW. Hensikten med 59122 er motstandsdyktighet mot enkelte insektsarter og toleranse mot sprøytemidlet glufosinat, Basta etc.

Vurdering av den genmodifiserte maisen er basert på den dokumentasjonen som er gjort tilgjengelig på EFSA's nettside GMO EFSA-net. Maisen 59122 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 linje 59122 til bruk som mat og fôr.

Maislinjen inneholder ikke antibiotikaresistensgener.

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 toksinene Cry34Ab1 og Cry35Ab1 kan ha adjuvanseffekter, det vil si øke utviklingen av allergisk respons mot andre proteiner.

*Faggruppen finner det vanskelig å vurdere om næringsmidler og fôrvarer fra maisen 59122 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 59122 i forhold til umodifisert mais med den informasjon vi har tilgang til, ikke med rimelig sikkerhet kan utelukkes. Faggruppen mener at siden adjuvanseffekt av Cry34Ab1 og Cry35Ab1 ikke med rimelig sikkerhet kan utelukkes må det kreves av Pioneer Hi-Bred å kommentere forsøkene som viser adjuvanseffekt av Cry1Ac i forhold til muligheten for adjuvanseffekt av Cry34Ab1 og Cry35Ab1.*

#### **NØKKELOORD**

Genmodifisert mais, 59122, insektsresistens, herbicidtoleranse, PAT, Cry34Ab1, Cry35Ab1, helsemessig trygghet, helse.

#### **BAKGRUNN**

Faggruppe for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet er blitt bedt av Mattilsynet om en vitenskapelig risikovurdering av EFSA/GMO/UK/2005/12 genmodifisert mais (59122) 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. Mais 59122 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) og dens anbefaling av 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 MATTILSYNET**

I sitt brev ber Mattilsynet Vitenskapskomiteen for mattrygghet om å vurdere den genmodifiserte maisen. Bruksområdet som søknaden gjelder for er import, prosessering, næringsmidler og fôrvarer i henhold til EUs Forordning (EC) nr. 1829/2003, artiklene 3(1)(c) og 15(1)(c). Søknaden gjelder ikke for import og kultivering, og krever derfor ikke vurdering for miljørisiko i henhold til Direktiv 2001/18/EØF. Mattilsynet ber VKM om vurdering av helseaspekter ved disse produktene, og legge risikovurderingen inn på EFSA-net, og sende kopi av vurderingen til Mattilsynet.

Produktet som ønskes vurdert er:

Genmodifisert mais, EFSA/GMO/NL/2005/12 (59122). Unik kode er DAS-59122-7.

Status i EU: Søknad under 1829/2003/EF. EFSA's frist for innspill er 16.12.05.

## RISIKOVURDERING

### Innledning

Den genmodifiserte maishybriden 59122 ble vurdert ut fra Mattilsynets oppdrag. I henhold til Pioneer Hi-Bred 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 EFSAAs retningslinjer som gruppens retningslinjer for vurdering av genmodifiserte planter. Prinsippene som er lagt til grunn for vurderingen, er derfor hentet fra EFSAAs 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/NL/2005/12) til bruk i næringsmidler og fôrvarer under forordning 1829/2003.

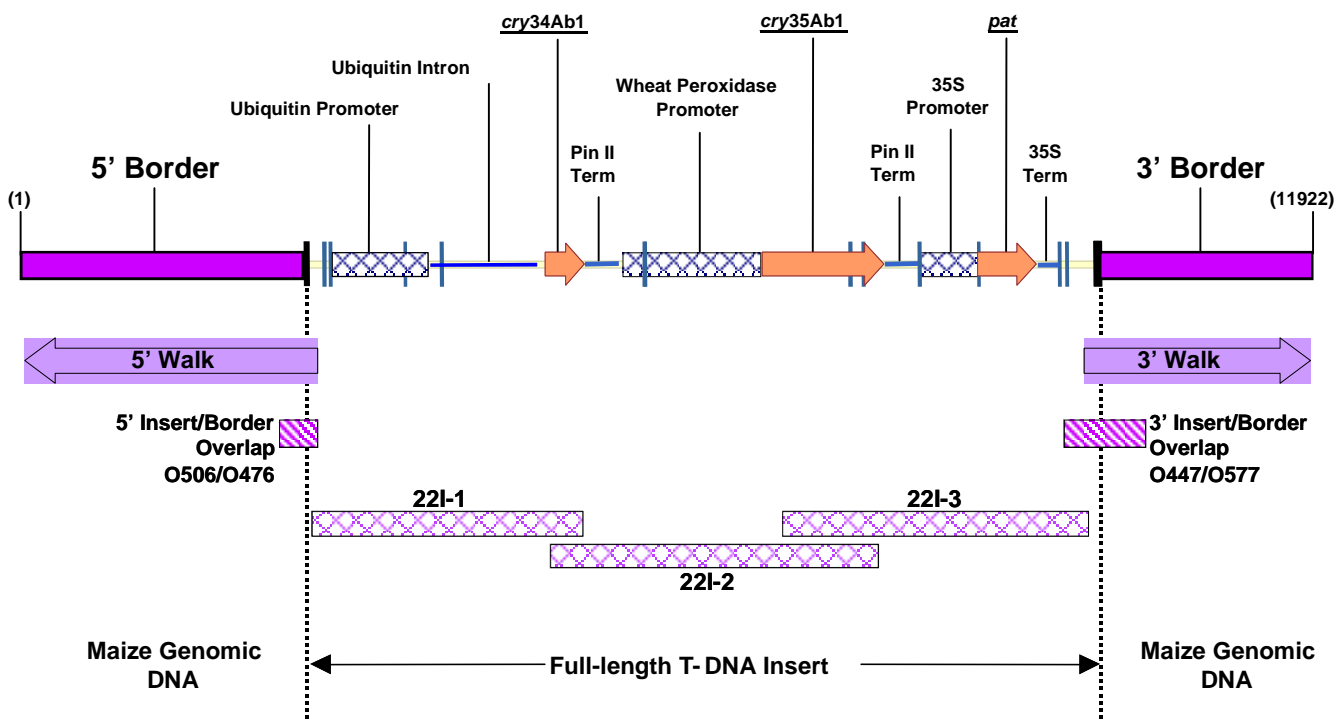
### Bakgrunnsinformasjon

Beskrivelse av de innsatte genene:

Den genmodifiserte maislinjen 59122 uttrykker glufosinat- og insektstoleranse ved at et lineært DNA fragment på 7390 basepar fra den binære vektoren PHP17662, ble overført til embryomaisceller med *Agrobacterium*-mediert transformasjon. DNA-fragmentet inneholder ikke antibiotikaresistensgen. Dette DNA fragmentet inneholder følgende gener og DNA elementer (se figur):

- a) *ubi1ZM* promoter fra mais, omfatter 5'UTR og intron
- b) *cry34Ab1* gen fra *Bacillus thuringiensis* strain PS149B1. Genet er optimalisert for uttrykk i mais.
- c) *pinII* terminator, kommer fra potet proteinase inhibitot II gen.
- d) *ta* -promoter fra hvete peroksidasegenet.
- e) *cry35Ab1* gen fra *Bacillus thuringiensis* strain PS149B1. Genet er optimalisert for uttrykk i mais.
- f) *pinII* terminator, kommer fra potet proteinase inhibitot II gen.
- g) *pat* gen fra jordbakterien *Streptomyces viridochromogenes*. *pat* gen uttrykker enzymet fosfinotricin acetyltransferase (PAT, phosphinothricin acetyl transferase) som har høy spesifisitet overfor fosfinotricin, som er den aktive komponenten i herbicider av glufosinat-typen. PAT inaktiverer fosfinotricin ved N-acetylering og beskytter derved planten i et fosfinotricinmiljø. Basesequensene i genet er endret slik at genet kan uttrykkes i planter. PAT proteinets aminosyre-sekvens i planten er lik bakterieproteinets aminosyresekvens.
- h) CaMV 35S: Promoteren CaMV 35S og terminatoren CaMV 35S kommer fra blomkål mosaikkvirus. Promoteren styrer uttrykket av *pat*. Termineringen av uttrykket styres av 35S Term.

Figur: T-DNA rekombinant fragmentet fra det binære PHP17662 plasmidet med genomiske flankesekvenser.



Figuren viser et genomisk DNA fragment på 11922 bp hvor T-DNA rekombinat fragment sitter. PCR-fragmentene 22I-1, 22I-2 og 22I-3 er T-DNA-fragmenter som er sekvensert. 5' Walk og 3' walk er sekvenserte genomiske områder på henholdsvis 2593 bp og 1986 bp.

#### Karakterisering av geninnsettingen

Southern blot- og sekvensanalyse viser at et nesten fullengde kopi av PHP17662 rekombinante DNA-fragment (7343 bp fra 7390 bp fragmentet) er satt inn i maisens genom. Det er kuttet bort 22 bp fra 5'- og 25 bp fra 3'-delen av DNA fragmentet. Et 11922 bp genomisk DNA-fragment fra mais DAS-59122-7 hvor det rekombinante DNA fragmentet ligger på, er sekvensert. Dette DNA-fragmentet inneholder alle genene (*pat*, *cry34Ab1* og *cry35Ab1*) og de respektive regulatoriske sekvensene. Det er også funnet to base-enderinger i fragmentets ikke-kodende område. Ingen av disse endringene påvirker fragmentets åpne leseramme. Det er sekvensert 2593 bp og 1986 bp henholdsvis fra 5'- og 3'-flankesekvenser. Det er funnet små områder med sekvenslikheter med f.eks. kromosomale sekvenser og forskjellige ESTer. Det største området er på 179 bp. Ingen av flankeområdene har likheter med kodende sekvenser for kjente proteiner.

Western blot og påvisning med polyklonale antistoffer viser at både Cry34Ab1, Cry35Ab1 og PAT proteinene har de forventede molekylvektene. Cry35Ab1 forelå som dublett i Western-blott, størrelse 44 kD og 40kD. Tilsvarende bånd ble påvist med bakterie-Cry35Ab1 protein. Årsaken oppgis å være at planteproteaser spalter av et C-terminalt fragment. Det er ingen indikasjoner på fusjonsproteiner. Cry34Ab1 og Cry35Ab1 ble påvist i blad, pollen, korn, stilk og hel plante. PAT ble påvist i blad, rot og stilk.

*Påvisning av åpne leserammer (ORF)*

Det er gjort studier for å påvise kodende sekvenser. Det er ikke påvist åpne leserammer som fører til uttrykk av peptider som er større enn 100 aminosyrer.

Den genmodifiserte maisen ble krysset med den innavlede linjen PH098B for å danne F1 generasjonen. F1 er selvpollinert 2 ganger, T1S1 og T1S2 generasjon. F1 ble krysset med og tilbakekrysset for å danne BC1 generasjon. Flere forskjellige krysnings har dannet fire forskjellige 59122 generasjonene T1S1, T1S2, BC1 og BC2S1. Disse fire generasjonene ble undersøkt med Southern blot analyse. Analysene viser at det rekombinante DNA fragmentet er stabilt over fire generasjoner.

Det er også vist at de innsatte genene er stabilt inkorporert i maisgenomet ved dyrking i forskjellige lokaliteter over to år. Feltforsøkene er fra 3 forskjellige land, og over minst 2 år.

Analysen over stabiliteten av det innsatte rekombinante fragmentet synes å være tilstrekkelig.

Det konkluderes med at det er kun én kopi av ekspresjonskassetten i 59122. Sammenlignende DNA-analyser mellom de forskjellige generasjonene fra hybrid 59122 viser at bruttostørrelsen på det innsatte DNA-fragmentet er intakte. Det kan derfor ikke forventes endringer i ekspresjonen fra dette elementet.

Dokumentasjon av "vesentlig likhet"

Analyse av ernæringsmessige viktige komponenter ble foretatt av 59122 og kontrollhybrid fra seks separate forsøksfelt i Chile for 2002 og 2003, tre forsøksfelt i USA og to i Canada for 2003. Enkelte av blokkene i forsøksfeltene i USA og Canada ble sprøytet med glufosinat. Som kontroll er det benyttet en umodifisert kontrollhybrid som hevdes å ha samme genetisk bakgrunn som de genmodifiserte plantene. 59122 og kontrollhybrid ble plantet i randomiserte blokkmønstre.

Hovedkomponenter i maiskorn og andre plantedeler:

Valget av analyseparametre er gjort i henhold til OECDs konsensusdokument for mais, men det er ikke analysert for alle parametrene som er anbefalt i OECD dokumentet (OECD 2002). Det ble analysert for protein, fett, aske, karbohydrater, ADF (acid detergent fibre), NDF (neutral detergent fibre), total fiber, kalorier, vann, aminosyrer, fettsyrer, fosfor, jern, kalium, kalsium, kobber, magnesium, mangan, natrium, sink, vitaminene beta-karoten, B1, B2, E, folinsyre, de sekundære metabolittene furfural, ferulsyre, inositol, raffinose og p-cumarinsyre, og anti-næringsstoffene fytinsyre og trypsinhemmer. Det er ikke analysert for vann, selen, niacin og vitamin B6. Analysene ble utført under god laboratoriepraksis (GLP).

For hovedkomponentene er det funnet statistiske forskjeller for protein, ask og karbohydrater, men signifikante forskjeller ble funnet i et eller to av de seks forsøksfelt. Analyser over hovedkomponenter i maisplanten viser at verdier for alle disse hovedkomponentene ligger innenfor typiske verdiområder for andre maissorter som er publisert.

#### Fettsyresammensetning i maiskorn:

Fettsyresammensetningen for 59122 er målt i henhold til OECDs konsensusdokument for mais. Det ble analysert for 22 fettsyrer. Målingene utført på 59122 viser statistiske forskjeller over flere forsøksfelter for palmitin, stearin, linolje og linolen, mellom flere forsøksfelt. Verdiene er ikke konsistente for alle forsøksfeltene. Forskjellene er mindre enn 10 %, og verdiene ligger innenfor typiske verdier for andre maissorter som er rapportert i litteraturen.

#### Aminosyrer i maiskorn:

Analyser av aminosyrer er gjort i henhold til OECDs konsensusdokument. Det er funnet statistiske forskjeller for aminosyrerene arginin, histidin, isoleusin, leusin, fenylalanin, prolin, tryptofan, tyrosin og valin. Disse forskjellene er ikke konsistente for alle forsøksfeltene.

Verdiene ligger innenfor 10 %, og for alle aminosyrene ligger verdiene innenfor de typiske verdiene som er rapportert i litteraturen.

#### Vitaminer:

Vitaminer som i henhold til OECDs konsensusdokument for mais bør undersøkes for er A, B1, B2, B6, E, folat og niacin. Følgende vitaminer er ikke målt: Vit. B6 og niacin. Resultatene for vit. B1 viser for usprøytet 59122 store statistiske forskjeller (ca. 60 %) i forhold til sprøytet og kontroll fra feltforsøkene i USA og Canada. Det er ikke påvist statistiske forskjeller for vitamin B1 mellom usprøytet 59122 og kontroll for de to vekstsesongene i Chile. For de andre vitaminene er det påvist statistiske forskjeller innenfor enkelte forsøksfelter, men disse forskjellene er ikke konsistente for alle forsøksfeltene. Disse forskjellene ligger innfor 20 % over forsøksfeltene.

#### Mineraler:

Med unntak for selen er mineralene som er målt i henhold til OECDs konsensusdokument for mais. Mais er en viktig selenkilde i dyrefôr (Watson 1987). Feltforsøk viser statistiske forskjeller for jern, kalsium, kobber, mangan og sink. Forskjellen er imidlertid små og ligger innenfor 10 %, og ligger også innenfor for typiske verdier for andre maissorter som er rapportert i litteraturen.

#### Sekundære metabolitter og antiernæringskomponenter:

Det er ikke funnet statistiske forskjeller for sekundære metabolitter og antiernæringskomponenter. 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 dokumentasjon på fôringsforsøk med renfremstilt PAT, Cry34Ab1 og Cry35Ab1. Fôringsforsøket med PAT er utført av Dow AgroSciences.

## Akuttforsøk:

Det er utført akuttstudie på mus med PAT, Cry34Ab1 og Cry35Ab1 protein. Studiene er utført i henhold til EUs (EEC 1992), EPAs (EPA 1998a) og OECDs (OECD 1987) retningslinjer for oral akuttoksisitetsstudier. De tre proteinene er fremstilt fra bakterier. Proteinene Cry34Ab1 (dose = 2700 mg/kg kroppsvekt) og Cry35Ab1 (dose = 1850 mg/kg kroppsvekt) er fôret enten hver for seg eller i blanding. I blanding er mengde Cry34Ab1 482 mg/kg kroppsvekt og Cry35Ab1 1520 mg/kg kroppsvekt. PAT dosen i forsøket er 5000 mg/kg kroppsvekt. Det er benyttet 5 mus i hver av studiene med Cry-proteinene, mens med Cry-proteinene i blanding er det benyttet 5 hann- og 5 hunnmus. Etter 14 dager er det ikke vist tegn på toksisk påvirkning i noen av forsøkene. Dyrene ble avlivet og det er ikke påvist organskader ved grov patologisk undersøkelse. Faggruppen finner disse studiene tilfredsstillende. Generelt, med unntak for allergene proteiner, er proteiner ikke akuttoksiske.

## Fôringsforsøk på rotter:

Det ble utført et 13 ukers fôringsforsøk med hann- og hunnrotter, 5 grupper à 12 rotter/kjønn. Studien er gjort i henhold til EPAs (EPA 1998b) og OECDs (OECD 1998) retningslinjer for sub-kroniske toksisitetsstudier. Fôret bestod 35 % (vekt/vekt) maiskorn fra 59122, foreldrelinje (linje 091) og tre kommersielle maissorter. Det er utført analyser av en rekke organer, bl.a. mikroskopiske undersøkelser av vev fra organene. Det ble ikke påvist noen testrelaterte endringer i de undersøkte parametrene for organene. Det er funnet små statistiske forskjeller i blodverdier for dyrene som er fôret med 59122 sammenlignet med de rottene som er fôret med de fire umodifiserte maissortene. Faggruppen konkluderer med at det på bakgrunn av disse forsøkene er ingen grunn til å anta at den genmodifiserte maisen er forskjellig med hensyn på helse enn umodifisert mais.

## Fôringsforsøk på broiler:

Søknaden inneholder dokumentasjon fra 42-dagers fôringsforsøk på broilere, 600 dyr, fordelt i fem grupper à 120 dyr, 12 bur à 5 hunn + 5 hann, som ble fôret med henholdsvis mais fra 59122, foreldrelinje (linje 091) og tre kommersielle maissorter. Gjennomsnittlig mengde Cry34Ab1 og Cry35Ab1-protein i fôret er henholdsvis 31,3 µg/g korn og 1,6 µg/g korn. Gjennomsnittlig inntak av Cry134Ab1 og Cry35Ab1 avhenger av fôringsfasene, og er for startfasen (0-21 dager) henholdsvis 13,0 – og 0,69 µg/g fôr, for midtfasen (22-35 dager) henholdsvis 12,4 – og 0,76 µg/g fôr og for slutfasen henholdsvis 18,3 – og 1,0 µg/g fôr. I henhold til søker er det ikke påvist testrelaterte statistiske endringer i de parametrene som ble målt. Faggruppen konkluderer med at det på bakgrunn av disse forsøkene er ingen grunn til å anta at den ernæringsmessige kvaliteten til den genmodifiserte maisen er forskjellig fra umodifisert mais.

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 eksponering via munn, hud og luftveier. Laboratoriestudier med pattedyr indikerer heller ingen potensielle allergiske reaksjoner mot *Bacillus thuringiensis* eller dens komponenter innbefattet delta-endotoksinet i krystallprotein. Allergiske reaksjoner mot *Bacillus thuringiensis* har vært rapportert, men disse har ikke vært tilskrevet krystallprotein.

Det har ikke vært utført immunologiske studier med de transgene produktene. Det er vist at Cry1Ac-protein 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-protein som er benyttet i disse studiene, tilsvarer Cry1F-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 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 (Vazquez-Padron *et al.* 1999), som er et mye brukt slimhinneadjuvant i eksperimentelle studier av vaksinasjon og av allergi, og som regnes for å være det sterkeste slimhinneadjuvant vi kjenner.

Det gjennomsnittlige forbruket av mais i Europa i følge søker er 8,8 g/person/dag, mens for eksempel i Afrika er forbruket 106,2 g/person/dag (GEMS/FOOD 2003). Spesielle målgrupper, som barn, kan ha et langt større inntak av mais enn det beregnede gjennomsnittlige inntaket i Europa. I Frankrike er det rapporterte inntaket for store porsjoner, 97,5 persentil, for barn under 6 år 8,3 g/kg kroppsvekt/dag og for voksne 4,17 g/kg kroppsvekt/dag (FAO/WHO 2003). I henhold til Pioneer Hi-Bred er mengde Cry34Ab1 og Cry35Ab1 i maiskorn henholdsvis 41,9 µg/g - og 1,66 µg/g tørrvekt korn. Teoretiske beregninger fra faggruppen viser at dersom alt maisinntak i Europa kommer fra 59122 vil dette medføre et inntak for voksne på 380 µg Cry-protein/person/dag. Teoretiske beregninger fra faggruppen viser at for barn som spiser store porsjoner blir inntaket 350 µg Cry-protein/kg kroppsvekt/dag og for voksne 180 µg/kg kroppsvekt/dag. De totale mengdene for henholdsvis barn og voksne blir da 6200 µg/barn/dag og 10800 µg/person/dag. De mengder Cry1Ac som ga mucosal adjuvanseffekt ved sondeføring av mus var fra 0,1 µg til 100 µg (Vazquez *et al.* 1999). De adjuvansdoser som brukes for immunisering av mus og mennesker i andre sammenhenger er ofte av samme størrelsesorden, det vil si om lag samme dose brukes til mus og menneske. Det er mulig at Cry34Ab1 og Cry35Ab1 som benyttes i 59122 kan ha tilsvarende effekter som vist for det beslektede Cry1Ac-protein, som induserer immunologiske reaksjoner mot seg selv og økt reaksjon mot proteiner gitt samtidig. Dersom Cry34Ab1 og Cry35Ab1 har tilsvarende adjuvanseffekt som det beslektede Cry1Ac-protein 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 inneholder Cry1Ab proteinet. MON810 har vært dyrket og konsumert siden 1996.

#### Konklusjon:

*Faggruppen finner det ut fra tilgjengelige data vanskelig å vurdere om korn fra 59122 er mer allergifremkallende enn umodifisert maiskorn. På bakgrunn av foreliggende eksperimentelle studier i mus, finner Faggruppen imidlertid at muligheten for økt allergifremkallende aktivitet til 59122 med den informasjon vi har tilgang til, ikke med rimelig sikkerhet kan utelukkes. Faggruppen mener at siden adjuvanseffekt av Cry34Ab1 og Cry35Ab1 ikke med rimelig sikkerhet kan utelukkes, må det kreves av Pioneer Hi-Bred å kommentere forsøkene som viser adjuvanseffekt av Cry1Ac i forhold til muligheten for adjuvanseffekt av Cry34Ab1 og Cry35Ab1.*

#### KONKLUSJON

Det er funnet statistiske forskjeller i enkeltparametre, 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 på bakgrunn av den tilgjengelige informasjonen ikke er grunn til å anta at den ernæringsmessige kvaliteten til den genmodifiserte maisen 59122 er forskjellig fra umodifisert mais.

Studier viser at proteinene Cry34Ab1, Cry35Ab1 og PAT ikke er akutt toksiske. Pioneer Hi-Bred har utført sub-kroniske studier på rotter og kyllinger med 59122. Faggruppen konkluderer med at det er lite sannsynlig at eksponering for PAT-proteinet i seg selv og i de mengder som tilføres via genmodifisert mais, er helsemessig betenkelige.

Faggruppen mener det må kreves av Pioneer Hi-Bred 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 de aktive Cry34Ab1 og Cry35Ab1-proteinene.

#### VURDERT AV

##### Faggruppe for genmodifiserte organismer:

Ingolf Nes, Knut Berdal, Grethe Foss, Sonja Klemsdal, Casper Linnestad, Martinus Løvik, Audun Nerland og Vibeke Thrane.

Koordinator fra sekretariatet: Arne Mikalsen

**REFERANSER**

EEC 1992. EEC Methods Number B.1 Acute Toxicity (Oral).

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, Geneva 1999

EPA 1998a. EPA Health Effects Test Guidelines; OPPTS 870.1100.

EPA 1998b. U.S. EPA Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.3100, 90-Day Oral Toxicity in Rodents (1998).

FAO/WHO 2003. Acute hazard exposure assessment for pesticide residues in food.

[http://www.who.int/foodsafety/chem/acute\\_data/en/](http://www.who.int/foodsafety/chem/acute_data/en/)

GEMS/FOOD 2003. GEMS/Food regional diets: regional per capita consumption of raw and semi-processed agricultural commodities / prepared by the Global Environment Monitoring System/Food Contamination Monitoring and Assessment Programme (GEMS/Food). -- Rev. ed. FAO/WHO 2003, ISBN 92 4 159108 0

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 1987. OECD Guidelines No. 401 Acute Oral Toxicity

OECD 1998. OECD Guideline for the Testing of Chemicals Section 4: Health Effects, Number 408 (1998)

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.

Watson, S.A. (1987) Structure and Composition. In: *Corn. Chemistry and Technology*. S. A. Watson and P. E. Ranstead (eds). American Association of Cereal Chemists, Minnesota.