



**Uttalelse fra Faggruppe for genmodifiserte organismer i
Vitenskapskomiteen for mattrygghet**

13.03.08

**Helse- og miljørisikovurdering av genmodifisert soyalinje 356043
fra Pioneer Hi-Bred. International Inc.
(EFSA/GMO/NL/2007/43)**

BIDRAGSYTERE

Den som utfører arbeid for VKM, enten som oppnevnte medlemmer eller på *ad hoc*-basis, gjør dette i kraft av sin egen vitenskapelige kompetanse og ikke som representanter for den institusjon han/hun arbeider ved. Forvaltningslovens habilitetsregler gjelder for alt arbeid i VKM-regi.

VURDERT AV

Faggruppe for genmodifiserte organismer:

Knut Berdal (leder), Jihong Liu Clarke, Helge Klungland, Casper Linnestad, Anne I. Myhr, Audun Nerland, Ingolf Nes, Kåre M. Nielsen, Hilde-Gunn Opsahl Sorteberg, Odd E. Stabbetorp, Vibeke Thrane,

Koordinatorer fra sekretariatet:

Arne Mikalsen og Merethe Aasmo Finne

INNHALDSFORTEGNELSE

BIDRAGSYTERE	2
VURDERT AV	2
INNHALDSFORTEGNELSE	3
SAMMENDRAG.....	4
NØKKEWORD.....	5
BAKGRUNN	6
OPPDRAG FRA DIREKTORATET FOR NATURFORVALTING OG MATTILSYNET	6
RISIKOVURDERING	7
1. Innledning.....	7
1.1. Beskrivelse av egenskaper og virkningsmekanismer.....	7
2. Molekylær karakterisering	7
2.1. Transformasjonssystem og vektorkonstruksjon	7
2.2. Karakterisering av geninnsettingen/ genkonstruksjonen.....	8
2.3. Informasjon vedr. uttrykk av introduserte gener, åpne leserammer (ORF)	9
2.4. Nedarving og stabilitet av innsatt DNA	10
2.5. Delkonklusjon	10
3. Komparative analyser.....	10
3.1. Forsøksdesign og valg av komparator.....	10
3.2. Analyser av ernæringsmessige komponenter	11
3.3. Agronomiske egenskaper	12
3.4. Delkonklusjon	13
4. Dokumentasjon av toksisitet og allergenisitet.....	13
4.1. Toksisitet	13
4.2. Allergenisitet	14
4.3. Delkonklusjon	14
5. Miljørisikovurdering	14
5.1. Potensiale for ikke intenderte effekter på fitness relatert til genmodifiseringen.....	14
5.2. Potensiale for genoverføring	15
5.3. Miljøovervåkingsplan.....	16
5.4. Delkonklusjon	16
KONKLUSJON	18
REFERANSER	19

SAMMENDRAG

Helse- og miljørisikovurderingen av den herbicidtolerante soyalinjen 356043 fra Pioneer Hi-Bred International, Inc. (EFSA/GMO/NL/2007/43) er utført av Faggruppe for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet. Mattilsynet og Direktoratet for naturforvaltning (DN) ber Vitenskapskomiteen for mattrygghet om å vurdere den genmodifiserte soyalinjen 356043 til bruk i næringsmidler og fôrvarer, men ikke for dyrking.

Vurderingen av den genmodifiserte soyaen er basert på dokumentasjonen som er gjort tilgjengelig på EFSAAs nettside GMO EFSAAnet. I tillegg er det benyttet informasjon fra uavhengige vitenskapelige publikasjoner i vurderingen. Soyalinjen 356043 er vurdert i henhold til tiltenkt bruk og i overensstemmelse med kravene i genteknologiloven, forskrift om konsekvens-utredning etter genteknologiloven, forordning 1829/2003/EF, samt kravene i EUs utsettingsdirektiv 2001/18/EF med annekser. Videre er EFSAAs retningslinjer for risikovurdering av genmodifiserte planter (EFSA 2006) og Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) konsensusdokument for soya (OECD 2001) lagt til grunn for vurderingen. Den vitenskapelige vurderingen omfatter transformeringsprosess og vektor-konstruksjon, karakterisering og nedarving av genkonstruksjonen, komparativ analyse av ernæringsmessig kvalitet, mineraler, kritiske toksiner, metabolitter, antinæringsstoffer, allergener og nye proteiner, samt agronomiske egenskaper, genoverføring og potensiale for ikke-intenderte effekter på fitness.

Soyalinjen 356043 er fremkommet ved at soyaceller fra den kommersielle sorten 'JACK' er transformert ved hjelp av partikkelakselerasjon. Soyalinjen har fått innsatt en genkonstruksjon med en optimalisert form av *gat*-genet fra jordbakterien *Bacillus licheniformis*. Genet koder for GAT4601-proteinet, et N-acetyltransferase-enzym som medfører inaktivering av herbicider med virkestoff glyfosat. I tillegg uttrykker 356043 GM-HRA-proteinet, et acetolaktatsyntase enzym (ALS) som gir plantene toleranse mot herbicider med tifensulfuron og klorimuron. Produkter av 356043 vil bli markedsført under handelsnavnet OptimumTM GATTM Soybean.

Det er hovedsakelig olje, mel, proteinisolat og bønne fra soya som brukes som menneskeføde og fôr. I følge OECD nyttes om lag 93 % av soyaoljen som mat, mens ca. 97 % av melet brukes som fôr (OECD 2001). Analysene av ernæringsmessige viktige komponenter ble vurdert. Det er funnet statistiske forskjeller for enkelte komponenter. De statistiske forskjellene for disse komponentene er imidlertid ikke konsistente over forsøksfelt. Ingen av proteinene som blir uttrykt som følge av genmodifiseringen har likheter med kjente allergener eller egenskaper som tilsier at de er allergener.

Faggruppen ønsker å påpeke at det er kunnskapshull med hensyn på mulige helseeffekter ved soya 356043. Soyalinjen 356042 uttrykker et nytt protein og faggruppen etterlyser derfor bakgrunnsmaterialer med hensyn på mulige helseeffekter. Analyser av ernæringsmessige viktige komponenter i soya er utført i tråd med OECDs konsensusdokument (OECD 2001). Faggruppen påpeker at det i søknaden henvises til en undersøkelse av agronomiske karakterer. Denne undersøkelsen er ikke lagt ved søknaden. Faggruppen mener at når det i søknaden henvises til resultater av slike studier, skal resultatene fra undersøkelsene være

tilgjengelige. Videre mener Faggruppe for GMO at det bør kreves av søker å utføre et 90-dagers subkronisk fôringsforsøk på rotter.

Søknaden gjelder godkjenning av soyalinjen 356043 for import, prosessering og til bruk i næringsmidler og fôrvarer. Faggruppen har derfor ikke vurdert mulige miljøeffekter knyttet til dyrking av soyalinjen. Det er ingen indikasjoner på økt sannsynlighet for spredning, etablering og invasjon av soyalinjen i naturlige habitater eller andre arealer utenfor jordbruksområder som resultat av frøspill i forbindelse med transport og prosessering. Soya dyrkes ikke i Norge, og det er ingen stedegne eller introduserte viltvoksende arter i den europeiske flora som soya kan hybridisere med.

Samlet vurdering

Faggruppen konkluderer med at olje fra soyalinjen 356043 er vesentlig lik olje fra umodifisert soya, men påpeker betydelige kunnskapshull med hensyn på mulige helseeffekter knyttet til bruk av 356043 som næringsmiddel og fôrvarer. Faggruppen finner det lite trolig at bruk av soyalinjen 356043 vil medføre endret risiko for miljø i forhold til annen soya.

NØKKELORD

Soya, *Glycine max* (L.) Merr., genmodifisert soyalinje 356043, herbicidtoleranse, GAT4601-protein, glyfosatacetyltransferase (GAT), GM-HRA-protein (ALS protein), acetolactatsyntase (ALS), helsemessig trygghet, helse, miljørisiko, forordning 1829/2003/EF

BAKGRUNN

Faggruppe for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet er blitt bedt av Mattilsynet og Direktoratet for naturforvaltning om å foreta en utredning av helse- og miljørisiko ved en eventuell godkjenning av den genmodifiserte soyalinjen 356043 fra Pioneer Hi-Bred International, Inc. (EFSA/GMO/UK/2007/43). Soyalinjen er søkt omsatt i EU/EØS-området under Forordning (EF) No. 1829/2003 om genmodifiserte næringsmidler og fôrvarer (artiklene 3(1) og 15(1)). Søknaden omfatter bruksområdene import, prosessering, næringsmidler og fôrvarer, og ble fremmet og anbefalt av britiske myndigheter i april 2007. Søknaden ble lagt ut på EFSA-nett 28. september 2007, med frist på 90-dager for innspill fra EU- og EØS/EFTA-landene. Norge har ikke tidligere uttalt seg om soya 356043.

Soyalinjen 356043 ble godkjent til bruk som mat og fôr i USA i 2007 (Agbios 2008), og er søkt notifisert i Canada for alle bruksområder inkludert dyrking. Det foreligger også søknad om godkjenning av 356043 for import til mat og fôr i Mexico.

OPPDRAK FRA DIREKTORATET FOR NATURFORVALTING OG MATTILSYNET

Vitenskapskomiteen for mattrygghet er blitt bedt av Mattilsynet og Direktoratet for naturforvaltning om å foreta en utredning av helse- og miljørisiko ved en eventuell godkjenning av den genmodifiserte soyalinjen 356043 (EFSA/GMO/UK/2007/43) til mat, fôr, import og industriell prosessering. Søknaden gjelder ikke dyrking. Vurderingen av 356043 skal utføres i henhold til tiltenkt bruk og i overensstemmelse med prinsippene som er nedfelt i EFSA's retningslinjer for vurdering av genmodifiserte planter ("Guidance document of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed") (EFSA 2006).

I henhold til oppdragsbrev fra DN skal VKM primært fokusere på miljørisiko i EØS-området, og på miljørisiko som er spesifikke for Norge. Det skal også gis en samlet konklusjon om miljørisiko i tråd med kravene i forskrift om konsekvensutredning etter genteknologiloven, vedlegg 2 C.

Produktet som ønskes vurdert

Genmodifisert soya, EFSA/GMO/UK/2007/43 (356043).

Unik kode: DP-356043-5.

Status i EU: Søknad under forordning 1829/2003/EF. Frist for innspill til EFSA-nett er 28.12.07.

Ønsket svarfrist til Mattilsynet/DN: 28. desember 2007.

RISIKOVURDERING

1. Innledning

Helse- og miljøvurderingen av den transgene soyalinjen 356043 er gjort i henhold til tiltenkt bruk, basert på den dokumentasjonen som er gjort tilgjengelig på EFSAs nettside GMO EFSAnet. I tillegg er det benyttet uavhengige vitenskapelige publikasjoner med referee i vurderingen.

Vurderingen er gjort i overensstemmelse med kravene i genteknologiloven, forskrift om konsekvensutredning etter genteknologiloven, forordning 1829/2003/EF, samt kravene i EUs utsettingsdirektiv 2001/18/EF med annekser. Faggruppe for genmodifiserte organismer har på faggruppemøtet 02.02.05 vedtatt å bruke EFSAs retningslinjer som gruppens retningslinjer for vurdering av genmodifiserte planter. Prinsippene som er lagt til grunn for vurderingen, er derfor hentet fra EFSAs dokument "Guidance document of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed" (EFSA 2006). I henhold til Vitenskapskomiteen for mattrygghets uttalelse på møtet 23. april 2004 har Faggruppe for genmodifiserte organismer (GMO) vedtatt at i de sakene hvor EFSA har kommet med sine uttalelser før Faggruppe for GMO får sakene til behandling, skal søknadene behandles på samme måte som i EU-landene. 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.

1.1. Beskrivelse av egenskaper og virkningsmekanismer

Soyalinjen 356043 er fremkommet ved at soyaceller fra den kommersielle sorten "JACK" er transformert ved hjelp av partikkelakselerasjon. Soyalinjen har fått innsatt en genkonstruksjon med en optimalisert form av *gat*-genet fra jordbakterien *Bacillus licheniformis*. Genet koder for GAT4601-proteinet, et N-acetyltransferase-enzym som acetylerer det sekundære aminet i glyfosat og medfører inaktivering av glyfosat. I tillegg uttrykker 356043 GM-HRA-proteinet, et acetolaktatsyntase enzym (ALS), som gir plantene toleranse mot herbicider med virkestoffene tifensulfuron og klorimuron.

2. Molekylær karakterisering

2.1. Transformasjonssystem og vektorkonstruksjon

Til transformasjon er det brukt partikkelakselerasjonmediert transformasjon av soyaceller fra foreldresorten "Jack". Et lineært rekombinant DNA fragment PHP20163A ble ved hjelp av restriksjonsenzymene Not I og Asc I klippet ut av plasmidet PHP20163. Det rekombinante DNA-fragmentet inneholder to ekspresjonskassetter, og ble benyttet til å transformere celler fra den umodifiserte sorten. DNA-fragmentet inneholder en GAT4601- og en GM-HRA ekspresjonskasset. Transformanter ble selektert ved at de overlevde og vokste i nærvær av klorsulfuron. Den ene kassetten koder for GAT4601-protein. GAT4601 er et N-acetyltransferase-enzym og tilhører GCN5-acetyltransferasefamilien, også kalt GNAT-familien. GNAT-familien består av over 10 000 gener og er representert i alle riker. GAT4601

acetylerer det sekundære aminet i glyfosat, som medfører at glyfosat inaktiveres. GM-HRA ekspressjonskassetten danner GM-HRA-proteinet. GM-HRA er et syntetisk acetolaktat-syntase enzym (ALS) som ikke hemmes av herbicider som hemmer enzymer i ALS-familien. PHP20163A DNA-fragmentet inneholder ikke antibiotikaresistensgen.

2.2. Karakterisering av geninnsettingen/ genkonstruksjonen

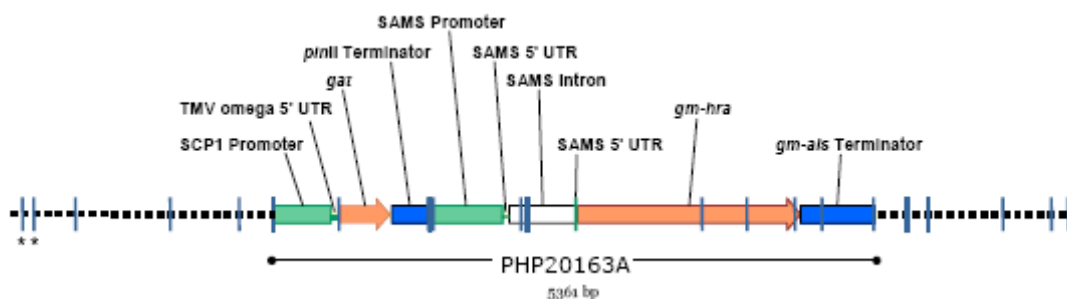
Southern blot og PCR har blitt brukt for å karakterisere det rekombinante DNA-fragmentet i planten. Molekylærbiologisk karakterisering viser at det er satt inn bare en kopi av DNA-fragmentet i soyaens genom. Dette fragmentet inneholder:

GAT4601 ekspresjonskassett

- SCPI* syntetisk konstitutiv promoter fra blomkålmosaikkvirus (CaMV) 35S RNA og Rsyn7-Syn II Core konsensus promoter
- TMV ω5'UTR* øker transkripsjonen, fra tobakk mosaikkvirus
- Gat* *GAT4601* (glyfosatacetyltransferase) gen, en optimalisert form av *gat*-genet fra jordbakterien *Bacillus licheniformis*, fremkommet ved DNA-shuffling av *gat*-gener fra *B. licheniformis*.
- T-pinII* 3' DNA sekvens som avslutter transkripsjonen, kommer fra proteinase hemmer II (*pinII*) terminator, stammer fra potet, uttrykkes ikke i planten

GM-HRA ekspresjonskassett

- SAMS-P* promoter fra S-adenosyl-L-metioninsyntetase (SAMS) fra soya
- SAMS-5'UTR* øker transkripsjonen, fra soya
- SAMS-I* SAMS intron, fra soya
- SAMS-5'UTR* øker transkripsjonen, fra soya
- gm-hra* en optimalisert form fra endogent soya acetolaktatsyntase gen (*gm-als*), inneholder overføringssekvenser til kloroplaster,
- gm-als-T* endogen terminator fra *als*-genet, fra soya.



Figur 1. Rekombinant PHP20163A DNA fragment i soyaens genom. Områdene utenfor PHP20163A er genomisk DNA.

Molekylærbiologiske analyser viser at det rekombinante fragmentet i planten inneholder de samme gener og genelementer som er på det tilsvarende DNA fragmentet i plasmidet PHP20163A. Både GAT4601- og GM-HRA- proteinet som uttrykkes i soya er undersøkt med Western-blot analyse og densitometri, SDS-PAGE og densitometri, trypsinbehandling av

proteinene og peptidkartlegging med MALDITOF massespektrometri, Southern blot, analyse av N-enden til proteinet, samt glykosyleringsanalyse. Proteinene er undersøkt for enzymaktivitet. Analysene viser at GAT4601 og GM-HRA proteinene er strukturelt og funksjonelt like de *E. coli*-produserte proteinene. Fordøyelighetstest av GAT4601 og GM-HRA viste at proteinet fordøyes raskt i simulert magesaft og tarmsaft. Det ble ikke påvist glykosyleringssteder på proteinene. Southern-blot analysene er utført på DNA rensset ut fra blad, og analysene er utført på generasjonene T3, T4 og T5.

PCR-analyser av det rekombinante DNA fragmentet på 5362 bp i 356043 viser at flankesekvensene til fragmentet er genomisk DNA fra soya. Flankerende sekvenser til dette rekombinante DNA-fragmentet er sekvensert, 3317 bp oppstrøms (5'-flankesekvens) og 2170 bp nedstrøms (3'-flankesekvens). Både 5'- og 3'-flankesekvenser ble undersøkt med BLASTn analyse for å undersøke egenskapen(e) og eventuelle funksjoner til flankesekvensene. I den genomiske 3'-enden er det påvist to offentlig tilgjengelige soyagenomsekvenser (CL86833.1 og CL867466.1) samt en proprietær genomsekvens (snelx.pk001.e1). Disse sekvensene er 97-99 % identiske til basesekvensene i 3'-enden. Et annet område i 3'-enden viste 92-94 % identitet til offentlige tilgjengelige mitokondrielle sekvenser fra hvete og gulrot (AP0008982.1, AF301604.1, AF301603.1) og til en genomsekvens fra hvete (CW510860.1). I 5'-enden ble det påvist to sekvenser som har 98 og 92 % likehet til et gen fra gruvesneglebelg (*Medicago truncatula*)(CR339131.1), 98 % til en proprietær soyagensekvens samt flere forskjellige soyagensekvenser med identitet fra 84-92 % (sbacm.pk071.a11.f, sbach.pk120.e3, sbacm.pk041.n22f, sbacm.pk082.n1). Ingen åpne leserammer (ORF) større eller lik 100 aminosyrer ble identifisert i 5' eller 3'-grenseområdet. PCR analyse av det rekombinante DNA fragmentet i soyagenomet viser at både *GAT4601* og *GM-HRA* DNA-sekvensene er identiske til de korresponderende sekvensene på plasmidet PHP20163.

2.3. Informasjon vedr. uttrykk av introduserte gener, åpne leserammer (ORF)

Søker har analysert prøver fra seks feltforsøk, fire utført i USA og to i Canada i 2005. Det er tatt ut fire prøver fra hvert forsøksfelt (se kapittel 3.1). Mengde GAT4601- og GM-HRA-protein i soyabønne er målt til henholdsvis $0,24 \pm 0,072$ µg/g tørrvekt (variasjonsbredde = 0,14 – 0,39) og $0,91 \pm 0,17$ µg/g tørrvekt (variasjonsbredde = 0,64 – 1,2), og i furasje til henholdsvis $1,6 \pm 0,32$ µg/g tørrvekt (variasjonsbredde = 20 – 56) og $27 \pm 8,0$ µg/g tørrvekt (variasjonsbredde = 15 – 55).

I tillegg er det foretatt analyser av proteininnhold i prøver fra seks feltforsøk i Sør-Amerika i vekstsesongen 2005-2006. I disse forsøkene ble mengde GAT4601- og GM-HRA-protein i bønne målt til henholdsvis $0,24 \pm 0,071$ µg/g tørrvekt (variasjonsbredde = 0,14 – 0,38) og $0,59 \pm 0,30$ µg/g tørrvekt (variasjonsbredde = 0 – 1,1), og i furasje $1,1 \pm 0,22$ µg/g tørrvekt og $15 \pm 4,2$ µg/g tørrvekt.

Teoretiske analyser av mulige polypeptider fra hver leseramme v.h.a. allergen (FARRP6 database fra Nebraska universitet)- og toksin (NCBI-proteindatabase, SWISS-PROT, PIR, PRF, PDB)-databaser viser ingen biologisk relevante strukturelle likheter til allergener og toksiner. Hvis noen av disse leserammene skulle bli transkribert viser resultatene fra disse teoretiske analysene at det er lite sannsynlig at det vil resultere i polypeptider som medfører potensielle toksiske eller allergene konsekvenser.

2.4. Nedarving og stabilitet av innsatt DNA

Krysning over fem generasjoner viser at det rekombinante GAT4601 og GM-HRA er stabilt inkorporert i soyagenomet.

2.5. Delkonklusjon

Faggruppen har vurdert de fysiske, kjemiske og funksjonelle karakteriseringene av proteinene og finner at informasjonen er tilstrekkelig. Faggruppen konkluderer med at karakteriseringen av det rekombinante innskuddet i 356043 er tilfredsstillende.

3. Komparative analyser

3.1. Forsøksdesign og valg av komparator

Prøvene som er analyserte stammer fra fire feltforsøk utført i USA og to feltforsøk utført i Canada i 2005 (Study Number: PHI-2005-056/000), samt to studier i Argentina og fire i Chile i vekstsesongen 2005-2006 (EU Final Report: PHI-2005-088/000). I tillegg henviser søker til studien PHI-2005-055/000, der det er foretatt observasjoner av agronomiske karakterer i feltforsøk i USA. Dokumentasjonen fra denne undersøkelsen er imidlertid ikke vedlagt søknaden.

I de amerikanske feltforsøkene bestod hvert forsøksfelt av et fullstendig randomisert blokkdesign med fire blokker. Det ble tatt ut prøver fra alle blokkene fra hvert felt. I blokkene i forsøksfeltene i USA og Canada ble noen av testlinjene (R2 fase) sprøytet to ganger med av en blanding av glyfosat, klorimuron og thifensulfuron, samt to ganger med glyfosat i R8 fase. Herbicidbehandlingen avvek for de argentinske og chilenske feltforsøkene. Soya 356043 ble her behandlet med klorimuron og/eller thifensulfuron, eller behandlet med glyfosat pluss klorimuron og/eller thifensulfuron. Alle seks feltene ble behandlet med herbicidet klorimuron. De fire feltene i Chile ble også behandlet med herbicidet thifensulfuron. Thifensulfuron ble ikke benyttet i Argentina fordi herbicidet ikke var merket for bruk eller kommersielt tilgjengelig. Som kontroll i alle feltforsøkene er det benyttet en umodifisert kontrollsort som hevdes å ha samme genetiske bakgrunn som de genmodifiserte plantene. Kontrollvarieteten er ikke angitt med navn.

Statistiske analyser

I Nordisk ministerråds rapport "Safety Assessment of Novel Food Plants: Chemical Analytical Approaches to the Determination of Substantial Equivalence" (TemaNord 1998), anbefales det at tilstrekkelig antall prøver må analyseres for å få adekvat sensitivitet for statistisk analyse. Spredning i enkeltparametre skal være sammenlignbare for genetisk modifisert plante og umodifisert plante. I rapporten er det anbefalt at spredningen i enkeltverdier bør ligge innenfor $\pm 20\%$.

3.2. Analyser av ernæringsmessige komponenter

Hovedkomponenter i soya og andre plantedeler

Valg av analyseparametere er gjort i henhold til OECDs konsensusdokument for soya (OECD 2001). Det er foretatt forskjellige analyser av hovedkomponenter for fôr og bønne. For fôrfraksjonen ble det analysert for aske, fett, protein, total fiber, ADF (acid detergent fiber), NDF (neutral detergent fiber), og karbohydrater. For bønne ble det analysert for protein, fett, aske, karbohydrater, ADF, NDF, total fiber, karbohydrater, aminosyrer, fettsyrer (C8-C22), fosfor, jern, kalium, kalsium, kobber, magnesium, mangan, natrium, sink, vitaminene B1, B2, B5, B6, totalmengde vitamin E, α -tokoferol β -tokoferol, δ -tokoferol, γ -tokoferol og folinsyre, isoflavonene genistin, genistein, malonylgenistin, acetylgenistin, daidzin, daidzein, malonyldaidzin, acetyldaidzin, glycitin, glycitein, malonylglycitin, acetylglycitin, oligosakkaridene sukrose, raffinose og staktyose, samt sekundære metabolitter og anti-næringsstoffene coumestrol, lektiner, trypsinhemmer og fytinsyre. Analysene ble utført under god laboratoriepraksis (GLP). Det ble ikke funnet statistiske forskjeller for komponentene aske, fett, protein, total fiber, ADF (acid detergent fibre), NDF (neutral detergent fibre), og karbohydrater.

Fettsyresammensetning i soya

Fettsyresammensetningen for 356043 er målt i henhold til OECDs konsensusdokument for soya. Det ble analysert for 25 fettsyrer. Av disse ble 10 ekskludert fra statistiske analyser fordi mengdene var lavere enn deteksjonsgrensene. For de tre fettsyrene palmitin-, heptadekan (C17:0)- og heptadekensyre (C17:1) er det funnet statistiske forskjeller. For tre fettsyrer er det funnet statistiske forskjeller for alle forsøksfeltene i USA, Canada, Argentina og Chile. Alle verdiene ligger innenfor typiske verdier for andre soyasorter som er rapportert i litteraturen. Pioneer har vurdert biologisk betydning og foretatt eksponeringsvurdering av C17:0 og C17:1 syrene fra olje fra 356043 og sammenlignet med generelt inntak av disse syrene i vegetabilsk olje, smør, ost og kjøtt. Pioneer konkluderer med at mengdene av disse syrene i 356043 er lik eller lavere enn i disse matvarene.

Aminosyrer i soya

Aminosyreinnholdet er målt i henholdt til OECDs konsensusdokument for soya. Både essensielle og ikke-essensielle aminosyrer ble analysert. Det er funnet statistiske forskjeller for to aminosyrer for forsøksfeltene i USA, Canada, Argentina og Chile. Asparagin- og glutaminsyre N-acetyleres av GAT-enzymet. Innholdet av N-acetylasparagin (NAA)- og N-acetyl glutaminsyre(NAG) er høyere enn kontroll. Mengde av NAA i 356043 og kontroll over alle feltene i USA og Canada er henholdsvis 580 (variasjonsbredde 434 til 958) og 2,52 (variasjonsbredde 1,06 til 12,6) $\mu\text{g/g}$ tørrvekt, og i Argentina og Chile er mengdene henholdsvis 653 (variasjonsbredde 490 til 870) og 1,92 (1,10 til 3,67) $\mu\text{g/g}$ tørrvekt. For NAG er mengdene for USA/Canada henholdsvis 11,6 (variasjonsbredde 4,84 til 21,2) og 1,53 (variasjonsbredde 0,876 til 2,35) $\mu\text{g/g}$ tørrvekt, og Argentina/Chile henholdsvis 18,3 (variasjonsbredde 9,86 til 43,2) og 2,34 (variasjonsbredde 1,42 til 3,35) $\mu\text{g/g}$ tørrvekt. Pioneer har vurdert biologisk betydning og foretatt eksponeringsvurdering av NAA- og NAG fra soyamel fra 356043 og sammenlignet med generelt inntak av disse syrene i matvarer som kylling, kyllingbuljong, egg og kjøtt. Pioneer konkluderer med at selv om 356043 soya skulle føre til økt inntak av disse N-acetylerede aminosyrene vil et slik økt inntak ikke være av helsemessig betydning fordi deacetylaser er utbredt i mennesker.

Vitaminer

OECDs konsensusdokument for soya har ikke satt opp vitaminer som komponenter det skal måles for. Vitaminer som er undersøkt for er B1, B2, B5, B6, totalmengde vitamin E, α -tokoferol, β -tokoferol, δ -tokoferol, γ -tokoferol, niacin og folinsyre. Det er ikke funnet statistiske forskjeller for vitaminer. For de fleste vitaminene som er målt ligger mengdene innenfor typiske verdier som er rapportert i litteraturen.

Mineraler

OECDs konsensusdokument for soya har ikke satt opp mineraler som komponenter det skal måles for. Det er målt for mineralene fosfor, jern, kalium, kalsium, kobber, magnesium, mangan, natrium og sink. Det er ikke funnet store statistiske forskjeller mht innhold av mineraler. Verdiene for alle mineralene ligger innenfor typiske verdier som er rapportert i litteraturen.

Sekundære metabolitter og anti-ernæringsstoffer

Sekundære metabolitter og anti-ernæringsstoffer er målt i henholdt til OECDs konsensusdokument for soya. Det er funnet statistiske forskjeller mellom soyalinjen 356043 og komparator for trypsinhemmer i et av forsøksfeltene i Argentina. Kombinerte analyser over lokaliteter viser ingen forskjeller mht denne variabelen. Mengden av coumesterol var lavere enn påvisningsgrensen. Det er ellers ikke funnet statistiske forskjeller for lektiner og fytinsyre.

Isoflavoner

Isoflavoner er målt i henholdt til OECDs konsensusdokument for soya. Det er ikke funnet statistiske forskjeller for isoflavonene genistin, genistein, malonylgenistin, acetylgenistin, daidzin, daidzein, malonyldaidzin, acetyldaidzin, glycitin, glycitein, malonylglycitin og acetylglycitin.

Oligosakkarider

Oligosakkarider er målt i henholdt til OECDs konsensusdokument for soya. Det er ikke funnet statistiske forskjeller for sukkerartene oligosakkaridene sukrose, raffinose og staktyose.

3.3. Agronomiske egenskaper

Søker opplyser om at det er foretatt observasjoner av agronomiske karakterer i feltforsøk med soyalinjen 356043 på 6 lokaliteter i USA og Canada i 2005, og 6 lokaliteter i Argentina og Chile i vekstsesongen 2005-2006. Hvert forsøksfelt bestod av et fullstendig randomisert blokkdesign med 4 gjentak. Foreldrelinjen cv. 'Jack' ble benyttet som kontrollsort. For øvrig beskrivelse av forsøksmetodikk og sprøyteregimer, se kap. 3.1. Tre av blokkene ble benyttet til vurdering av agronomiske ekvivalens. Det er foretatt registreringer av en rekke karakterer knyttet til reproduksjon, spredning, vegetativ vekst, samt sjukdoms- og insektsresistens. Det er foretatt statistiske analyser innen steder og separate kombinerte analyser over steder for forsøkene i henholdsvis Nord- og Sør-Amerika. Analyser fra forsøkene i Canada og USA viste signifikante forskjeller mellom den transgene linjen og kontrollsorten med hensyn på frøplantevitalitet og plantehøyde. Tilsvarende ble det funnet signifikante forskjeller mellom 356043 og komparator for plantehøyde og lengde i de søramerikanske forsøkene. I følge søker ligger imidlertid gjennomsnittsverdiene for disse parametrene innenfor forventet variasjonsområde for soya. For de øvrige karakterene ble det ikke registrert signifikante forskjeller. Spiretester av 800 frø fra henholdsvis den transgene linjen og kontrollsort viste ingen tegn på dormancy (frøkvile).

3.4. Delkonklusjon

Faggruppen påpeker at noe av referansedokumentasjonen mangler. Analysene av ernæringsmessige komponenter viser statistiske forskjeller i enkeltparametere, men verdiene for de enkelte komponentene ligger innenfor typiske verdier for andre soyasorter som er rapportert i litteraturen. Når det gjelder oljefraksjonen er det ikke funnet store statistiske forskjeller mellom genmodifisert og umodifisert kontrollsort i enkeltparametere. Faggruppen konkluderer derfor med at olje fra transgen plante er vesentlig lik olje fra umodifisert plante.

Resultatene fra undersøkelsene av agronomiske og morfologiske karakterer viser at, med unntak av herbicidresistens, det er ingen eller små forskjeller mellom soyalinje 356043 og kontrollsorten.

4. Dokumentasjon av toksisitet og allergenitet

4.1. Toksisitet

Akutt oral fôringsstudie på mus

Pioneer har i 2005 utført akutt oral fôringsstudier på mus med renfremstilt GAT4601 og GM-HRA produsert av *E. coli*. Studiene er utført i henhold til retningslinjene fra EPA (OPPTS 870.1100), EEC (B.1) og OECD (akutt toksisitetstest nr. 401). I studiene ble det benyttet 5 hann og 5 hunn mus. For kontroll ble det benyttet serumalbumin.

GAT4601

GAT4601 og serumalbumindosen var 2000 mg/kg kroppsvekt. Etter 14 dagers observasjonsperiode ble alle dyrene avlivet. Det er utført patologiske undersøkelser. Det er ikke påvist testrelaterte skader på dyrene.

GM-HRA

GM-HRA- og serumalbumindosen var henholdsvis 582 og 2000 mg/kg kroppsvekt. Etter 14 dagers observasjonsperiode ble alle dyrene avlivet. Det er utført patologiske undersøkelser. Det er ikke påvist testrelaterte skader på dyrene.

Fôringsforsøk på mus

Det er foretatt 28-dagers fôringsforsøk på mus med renfremstilt GAT4601 produsert av *E. coli*. Antall dyr og dosering (0, 10, 100, 1000 mg/kg kroppsvekt/dag) er i henhold til OECDs retningslinjer nr. 407 (Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents). Det er foretatt undersøkelser av relevante organer, hematologiske parametere, fôrkonsum, klinisk-kjemiske parametere samt gross - og mikroskopisk patologiundersøkelser. For GAT4601 ble det påvist signifikante forskjeller i tre klinisk-kjemiske parametere, dvs. kaliummengde, total mengde protein og albumin i serum. Det ble imidlertid ikke påvist dose-respons forhold for disse parametrene. Ut fra dosene som ble benyttet i fôringsforsøkene har Pioneer beregnet NOAEL for GAT4601 til 1000 mg/kg kroppsvekt/dag basert på 28-dagers fôringsforsøk på mus. Pioneer hevder at fordi GM-HRA-enzymet er svært lik de fleste ALS-enzymene er det ingen grunn til å foreta et 28-dagers fôringsforsøk på mus.

Fôringsforsøk på broiler

Søknaden inneholder dokumentasjon fra 42-dagers fôringsforsøk på broilere. Forsøket omfattet 720 dyr, fordelt på seks grupper à 120 dyr. Dyrene ble føret med henholdsvis soyamel fra 356043, 356043 sprøytet med glyfosat/klorimuron og thifensulfuron, en umodifisert kontrollsort (091) og tre kommersielle umodifiserte referansesorter (93B86, 93B15, 93M40). Det ble ikke påvist vesentlige endringer ved fôring med soya fra 356043, kontroll og de tre referansesortene.

Subkronisk fôringsforsøk på rotter

Det er ikke utført et 13 ukers fôringsforsøk med fôr fra soya 356043.

4.2. Allergenitet

For å undersøke om transformasjonsprosessen kan ha ført til økning av endogene allergener i 356043 soya i forholdt til umodifiserte soyabønner ble det utført IgE immunoblotanalyse (SDS-PAGE) og ELISA-analyser med ekstrakter fra 356043- og umodifisert soya. Forsøket ble utført med sera fra soya-allergikere. Pioneer hevder at hemming av ELISA reaksjonen viser den samme bindingsprofilen for 356043- og umodifisert soyaekstrakt. Det ble konkludert med at 356043-transgen soya ikke er mer allergen enn umodifisert soya.

4.3. Delkonklusjon

Soyalinjen 356043 uttrykker et nytt protein og faggruppen mener derfor at det bør utføres sub-kronisk fôringsforsøk på rotter.

5. Miljørisikovurdering

Pioneer Hi-Bred Int. sin søknad om godkjenning av den transgene soyalinjen 356043 under forordning 1829/2003/EF omfatter bruksområdene næringsmidler, fôrvarer, import og prosessering. Søknaden gjelder ikke dyrking. Miljørisikovurderingen av 356043 er derfor avgrenset til mulige effekter av utilsiktet frøspredning i forbindelse med transport og prosessering til mat, fôr og industrielle formål. I tillegg vil indirekte eksponering gjennom gjødsel fra husdyr føret med genmodifisert soya representere en mulig kilde til uønsket genspredning.

5.1. Potensiale for ikke intenderte effekter på fitness relatert til genmodifiseringen

Soya (*Glycine max* (L.) Merr.) er stedegen i nordlige - og sentrale deler Kina, og regnes som en av verdens eldste kulturplanter (OECD 2000). Planten dyrkes kommersielt i over 35 land, med USA, Kina, Nord- og Sør-Korea, Brasil og Argentina som de dominerende produsentlandene (FAOSTAT 2006). I Europa dyrkes det soya først og fremst i Italia, Romania, Frankrike, Ungarn og Østerrike. Det er ingen produksjon av soya i Norge.

Dyrket soya er en ettårig art med nesten utelukkende selvbefruktning (~99 %) (Lu 2005). Frø av dyrkede former av soya har normalt ingen form for frøkvile. Lav frosttoleranse, predasjon, råte og spiring gjør at soyafrøene normalt ikke vil overleve til neste vekstsesong. Kravet til spiretemperatur er høyt og frøplantene er dessuten svært sensitive for lave temperaturer.

Planten krever lang vekstsesong for frømodning. Under norske vekstforhold vil derfor eventuell planter spirt fra spillfrø ikke kunne reproducere.

Til tross for omfattende dyrking over mange år i Europa og USA er det ikke påvist noen risiko knyttet til spredning, etablering og invasjon av naturlige habitater eller andre arealer utenfor jordbruksområder. Det er ingen stedeegne eller introduserte viltvoksende arter i den europeiske flora som soya kan hybridisere med (OECD 2000). Soya hybridiserer med andre ettårige arter i underslekten *Soya*, dvs. den viltvoksende arten *G. soja* og ugrasformen *G. gracilis*. Begge artene er endemiske i Asia, og det er ikke observert forekomster av naturaliserte populasjoner verken i Europa eller Amerika (OECD 2000). Det er ikke rapportert om spontant hybridisering mellom soya og flerårige arter i underslekten *Glycine*.

Spredning av soya til andre habitater i Europa er i hovedsak begrenset av manglende frøkvile, liten toleranse for lave temperaturer og dårlig konkurransevne. Det er ikke påvist forskjeller mellom soyalinje 356043 og konvensjonelle sorter med tilsvarende genetisk bakgrunn for disse karakterene, og det er ikke grunn til å anta at den introduserte egenskapen vil medføre økt fitness utenfor dyrkingsmiljø i forhold til ikke-transgene sorter av soya.

5.2. Potensiale for genoverføring

En forutsetning for genspredning er tilgjengelige veier for overføring av genetisk materiale, enten via horisontal genoverføring av DNA, eller vertikal genflyt i form av frøspredning og krysspollinering. Eksponering av mikroorganismer for rekombinant DNA skjer under nedbryting av plantemateriale på dyrket mark og/eller pollen i åkrer og omkringliggende arealer. Rekombinant DNA er også en komponent i en rekke mat- og fôrprodukter som er avledet av plantemateriale fra den transgene sorten. Dette medfører at mikroorganismer i fordøyelseskanalen hos mennesker og dyr kan eksponeres for rekombinant DNA.

5.2.1 Horisontal genoverføring

Data fra tilgjengelige eksperimentelle studier viser at genoverføring fra transgene planter til bakterier etter all sannsynlighet inntreffer svært sjelden under naturlige forhold, og at denne overføringen forutsetter sekvenshomologi mellom overført DNA og bakterien (EFSA 2004; VKM 2005).

Ut fra dagens vitenskapelig innsikt mht barrierer for genoverføring mellom ubeslektede arter og flere års forskning for om mulig å framprovosere tilfeldig overføring av genetisk materiale fra planter til mikroorganismer, dyr eller mennesker gjennom inntak eller eksponering, er det ingenting som tyder på at transgenene i soya 356043 skal kunne overføres til andre enn naturens kryssingspartnere dvs. annen dyrket soya i Europa. Det er blant annet gjort forsøk som ser på stabilitet og opptak av DNA fra tarmkanalen hvor mus er oralt tilført M13 DNA. Det tilførte DNAet var sporbart i avføring opp til syv timer etter fôring. Svært små mengder av M13 DNA (<0.1 %) kunne spores i blodbanene i en periode på maksimum 24 timer, mens M13 DNA ble funnet i opptil 24 timer i lever og milt (Schubbert *et al.* 1994). Ved oralt inntak av genmodifisert soya er det vist at DNA er mer stabilt i tarmen hos personer med utlagt tarm sammenlignet med kontrollgruppen (Netherwood *et al.* (2004). I kontrollgruppen ble det ikke påvist GM DNA i feces. Nielsen *et al.* (2000) og De Vries og Wackernagel (2002) har undersøkt persistens av DNA og opptak av GM DNA i jord. I disse laboratorieforsøkene ble det detektert svært små mengder DNA som var overført fra planter til bakterier. Forutsetningen for at dette kunne skje var sekvenshomologi mellom plantetransgenet og mottagerbakterien.

Med bakgrunn i opprinnelse og karakter/egenskaper av de innsatte genene og mangel på seleksjonspress i fordøyelseskanal og/eller miljøet, er sannsynligheten for at horisontal genoverføring vil gi selektive fordeler eller økt fitness på mikroorganismer svært liten (Nielsen 2003). Det er derfor usannsynlig at gener fra soya 356043 vil etableres stabilt i genomet til mikroorganismer i miljøet eller i fordøyelseskanalen hos mennesker eller dyr. Ut fra tilgjengelig kunnskap er det ikke grunn til å forvente at det vil skje horisontal genoverføring av DNA-materiale fra 356043.

5.2.2. Vertikal genoverføring

Soya dyrkes ikke i Norge, og arten har ikke viltvoksende populasjoner eller nærstående arter utenfor dyrking i Europa. Utsiktet frøspredning i forbindelse med transport, håndtering og prosessering vil derfor ikke medføre risiko for spredning av transgener til økologiske eller konvensjonelt dyrkede sorter, eller til ville populasjoner og arter utenfor jordbruksområder

5.3. Miljøovervåkingsplan

I følge direktiv 2001/18/EF, annekset VII er formålet med overvåkingsplanen å bekrefte at alle antagelser i miljørisikovurderingen som gjelder forekomst og omfang av potensielle skadevirkninger av den genmodifiserte organismen, eller bruken av den er korrekt. Videre skal den identifisere forekomsten av skadevirkninger på menneskers helse eller miljøet som skyldes den genmodifiserte organismen eller bruken av den, og som ikke ble forutsett i miljørisikovurderingen.

Overvåking er relatert til risikohåndtering og en totalvurdering av overvåkingsplanen er derfor utenfor VKMs mandat. I henhold til oppdrag fra DN, skal imidlertid VKM diskutere behovet for særskilt overvåking. Dette gjelder både i de tilfeller hvor søker ikke har foreslått særskilt overvåking og i de tilfeller hvor søkers risikovurdering avdekker behov for en spesiell overvåkingsplan. I sistnevnte tilfelle skal VKM gi en vurdering av kvaliteten på søkers overvåkingsplan, om denne er egnet til å avdekke så vel umiddelbare og direkte virkninger som forsinkede og indirekte virkninger påvist i miljørisikovurderingen. VKM skal ikke vurdere innretningen av den generelle overvåkingen.

Søknaden EFSA/GMO/NL/2007/43 omfatter ikke dyrking, og potensiell miljøeksponering av den transgene soyalinjen er derfor avgrenset til mulige effekter av utsiktet frøspredning i forbindelse med transport og prosessering til mat, fôr og industrielle formål. I tillegg vil indirekte eksponering gjennom gjødsel fra husdyr fôret med genmodifisert mais representere en mulig kilde til uønsket genspredning. Miljørisikovurderingen som er presentert av søker identifiserer ingen endret risiko for miljø i forhold til annen soya. Pioneer har derfor ikke utarbeidet spesifikke strategier for risikohåndtering eller en særskilt plan for overvåking av denne eventen.

Tatt i betraktning tiltenkt bruksområde for 356043 anser Faggruppe for GMO at det ikke er behov for å iverksette særskilt program for overvåking av soyalinjen.

5.4. Delkonklusjon

Søknaden gjelder godkjenning av soyalinjen 356043 for import, prosessering og til bruk i næringsmidler og fôrvarer, og omfatter ikke dyrking. Med bakgrunn i tiltenkt bruksområde er

miljøriskovurderingen avgrenset til mulige effekter av utilsiktet frøspredning i forbindelse med transport og prosessering, samt indirekte eksponering gjennom gjødsel fra husdyr fôret med genmodifisert soya.

Det er ingen indikasjoner på økt sannsynlighet for spredning, etablering og invasjon av soyalinjen i naturlige habitater eller andre arealer utenfor jordbruksområder. Soya dyrkes ikke i Norge, og arten har ikke viltvoksende populasjoner eller nærstående arter utenfor dyrking i Europa. Det er derfor ikke risiko for utkryssing med dyrkede sorter eller ville planter i Norge.

KONKLUSJON

Faggruppe for genmodifiserte organismer ønsker å påpeke at det er kunnskapshull med hensyn på mulige helseeffekter ved soya 356043. Soyalinjen 356042 uttrykker et nytt protein og faggruppen etterlyser derfor bakgrunnsmaterialer med hensyn på mulige helseeffekter. Analyser av ernæringsmessige viktige komponenter i soya er utført i tråd med OECDs konsensusdokument (OECD 2001). Faggruppen påpeker at i søknaden henvises det til en undersøkelse av agronomiske karakterer. Denne undersøkelsen er ikke lagt ved søknaden. Faggruppen mener at når det i søknaden henvises til resultater fra slike undersøkelser, skal resultatene fra undersøkelsene være tilgjengelige. Videre mener faggruppen at det bør kreves av søker å utføre et 90- dagers subkronisk fôringsforsøk på rotter. Faggruppen konkluderer imidlertid med at olje fra transgen plante er vesentlig lik olje fra umodifisert plante.

Søknaden gjelder godkjenning av soyalinjen 356043 for import, prosessering og til bruk i næringsmidler og fôrvarer. Faggruppen har derfor ikke vurdert mulige miljøeffekter knyttet til dyrking av soyalinjen. Det er ingen indikasjoner på økt sannsynlighet for spredning, etablering og invasjon av soyalinjen i naturlige habitater eller andre arealer utenfor jordbruksområder som resultat av frøspill i forbindelse med transport og prosessering. Soya dyrkes ikke i Norge, og arten har ikke viltvoksende populasjoner eller nærstående arter utenfor dyrking i Europa. Det er derfor ikke risiko for utkryssing med dyrkede sorter eller ville planter i Norge.

Samlet vurdering

Faggruppen konkluderer med at olje fra soyalinjen 356043 er vesentlig lik olje fra umodifisert soya, men påpeker betydelige kunnskapshull med hensyn på mulige helseeffekter knyttet til bruk av 356043 som næringsmiddel og fôrvare. Faggruppen finner det lite trolig at bruk av soyalinjen 356043 vil medføre endret risiko for miljø i forhold til annen soya.

REFERANSER

- Agbios (2008). Agbios GM Database. Information on GM Approved Products.
<http://www.agbios.com/dbase.php>
- de Vries, J. & Wackernagel, W. (2002). Integration of foreign DNA during natural transformation of *Acinetobacter* sp. by homology-facilitated illegitimate recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **99**(4), 2094-2099.
- EFSA (2004). Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on the use of antibiotic resistance genes as marker genes in genetically modified plants. *The EFSA Journal*, **48**, 1-18. http://www.efsa.europa.eu/en/science/gmo/gmo_opinions/384.html
- EFSA (2006). *Guidance document of the scientific panel on genetically organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed*. ISBN: 92-9199-019-1. European Food Safety Authority, Parma, Italy. 100 p.
http://www.efsa.europa.eu/en/science/gmo/gmo_guidance/660.html
- FAOSTAT (2006). <http://faostat.fao.org>
- Lu, B.R. (2005). Multidirectional gene flow among wild, weedy and cultivated soybeans. *In: (Gressel J ed.): Crop Fertility and Volunteerism*. CRC- Taylor and Friends (Boca Raton): 137-147.
- Netherwood, T., Martín-Orúe, S.M., O'Donnell, A.G., Gockling, S., Graham, J., Mathers, J.C. & Gilbert, H.J. (2004). Assessing the survival of transgenic plant DNA in the human gastrointestinal tract. *Nature Biotechnology*, **22**, 204-209.
- Nielsen, K.M., van Elsas, J.D. & Smalla, K. (2000). Transformation of *Acinetobacter* sp. 13(pFG4deltanptII) with transgenic plant DNA in soil microcosms and effects of kanamycin on selection of transformants. *Applied Environmental Microbiology*, **66**, 1237-42.
- Nielsen K. (2003). An assessment of factors affecting the likelihood of horizontal transfer of recombinant plant DNA to bacterial recipients in the soil and rhizosphere. *Collection of Biosafety Reviews (Italy)*, Vol. 1. pp. 96-149.
- OECD (2000). Consensus Document on the Biology of *Glycine max* (L.) Merr. (Soybean). *Series on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology, Series on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology No.15 document, ENV/JM/MONO (2000)9*.
[http://www.olis.oecd.org/olis/2000doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono\(2000\)9](http://www.olis.oecd.org/olis/2000doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2000)9)
- OECD (2001). Consensus Document on Compositional Consideration for New Varieties of Soybean: Key Food and Feed Nutrients and Anti-nutrients. *Series of Safety of Novel Foods and Feeds No. 2 document, ENV/JM/MONO (2001)15*. Organisation for Economic Co-operation and Development, Paris.
[http://www.olis.oecd.org/olis/2001doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono\(2001\)15](http://www.olis.oecd.org/olis/2001doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2001)15)
- Schubert, G.W., Lettmann, C. & Doerfler, W. (1994). Ingested foreign (phage M13) DNA survives transiently in the gastrointestinal tract and enters the bloodstream of mice. *Molecular & General Genetics*, **242**, 495-504.
- TemaNord (1998). *Safety Assessment of Novel Food Plants: Chemical Analytical Approaches to the Determination of Substantial Equivalence*. TemaNord 1998:591. ISBN 92-893-0263-1.

VKM (2005). *Report from an Ad Hoc Group appointed by the Norwegian Scientific Panel on Genetically Modified Organisms and Panel on Biological Hazards – An assessment on potentially long-term health effects caused by antibiotic resistance marker genes in genetically modified organisms based on antibiotic usage and resistance patterns in Norway*. Opinion 05/302-1-final. Norwegian Scientific Committee for Food Safety, Oslo, Norway 62 p.