

## **Sammendrag av helserisikovurdering av Cry- proteiners adjuvanseffekter.**

### **Uttalelse fra Faggruppe 3 i Vitenskapskomiteen for mattrygghet**

Dato: 25.04.2012  
Dok. nr.: 11-313-2  
ISBN: 978-82-8259-055-6



## Bidragstere

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

**Prosjektgruppe:** Audun H. Nerland, Martinius Løvik (FHI), Per Brandtzæg, Kåre M. Nielsen og Askild Lorentz Holck. Rapporten fra prosjekt-gruppen er vurdert og godkjent av:

### Faggruppe for genmodifiserte organismer (FG 3):

Audun H. Nerland (leder), Åshild Andreassen, Per Brandtzæg, Hilde-Gunn Hoen-Sorteberg Askild Lorentz Holck, Olavi Junntila, Heidi Sjursen Konestabo, Richard Meadow, Kåre Magne Nielsen og Rose Vikse.

### Koordinatorer fra sekretariatet:

Arne Mikalsen

Terje Haraldsen

## Bakgrunn

Tidligere «Ny mat»-gruppen under Statens næringsmiddeltilsyn påpekte allerede i 2000 en mulig allergirisiko ved mat basert på genmodifiserte planter (GM-planter), der det var satt inn gener fra *Bacillus thuringiensis* (Bt) som uttrykker Cry-proteiner (Bt-toksiner). Slike Cry-proteiner kan tenkes å virke som et immunologisk adjuvans og dermed fremme immunreaksjoner mot andre komponenter (allergener) i maten. Mattilsynet har i brev datert 06.12.2011 gitt Vitenskapskomiteen for mattrygghet (VKM) i oppdrag å utføre en helserisikovurdering av genmodifiserte planter til bruk i mat og fôr som har fått innsatt gener fra *Bacillus thuringiensis* som uttrykker Cry-proteiner (Bt-toksiner). Mattilsynet ber VKM om å lage en kort vurdering med konklusjoner om sannsynlighet for helserisiko ved tilstedeværelse av Cry-proteiner i genmodifiserte planter. Dette sammendraget er et resultat av risikovurdering av Cry-proteiner i GM-planter utført av Faggruppe for genmodifiserte organismer. Risikovurderingen er lagt ved sammendraget.

## Cry-proteiner

Cry-proteiner (Bt-toksiner) er krystalliske toksiner som syntetiseres av den Gram-positive sporedannende bakterien *Bacillus thuringiensis* (Bt). Det er til nå identifisert mer enn 500 forskjellige cry-gensekvenser som kan klassifiseres i 67 forskjellige grupper av Cry-proteiner. På aminosyrenivå kan disse proteinene være svært forskjellige, men det finnes beslektede aktive domener. Preparater som inneholder *B. thuringiensis* benyttes som plantevernmiddel både i økologisk og konvensjonelt landbruk. En rekke genmodifiserte mat- og fôrplanter har fått satt inn ett eller flere gener som koder for Bt-toksiner i sitt arvestoff. Hensikten med dette er å gjøre plantene motstandsdyktige mot insektangrep. Cry-proteiner som i dag er i bruk i GM-planter er undersøkt i en rekke standardiserte (OECD) tester og er ikke funnet å være akutt-toksiske for pattedyr.

Mais MON810 som inneholder Cry-proteinet Cry1Ab er blitt brukt som fôr i norske fôringsstudier på laks (Sanden et al. 2005, 2006; Hemre et al. 2007; Sagstad et al. 2007; Bakke-McKellep et al. 2008; Frøystad-Saugen et al. 2009; Sissener et al. 2010). Det er påvist endringer mellom fôr fra GM-mais og umodifisert mais, men endringene som ble påvist var ikke doserelaterte (Sissener et al. 2011a). Forskjellen mellom GM-mais og umodifisert mais var imidlertid liten (Sissener et al. 2011a). I et forsøk ble det påvist høyere antall granulocytter i blodet til laks føret med GM-mais enn laks føret umodifisert mais. Endringene ble relatert til mild cellulær stressrespons (Frøystad-Saugen et al. 2009). I en nyere studie utført av Sissener et al. (2011b) ble det påvist 90 µg/kg av mykotoksinet dioxynivalenol (DON) i MON810, mens DON ble ikke påvist i den umodifiserte maisen (dvs. lavere enn 2,5 µg/kg). De påviste effektene på laks føret med MON810 synes å være mer relatert til innholdet av DON enn til andre påviste forskjeller for andre metabolitter (Sissener et al. 2011b).

## Adjuvanseffekter

Et adjuvans defineres her som et stoff som stimulerer immunresponsen mot et antigen/allergen som administreres samtidig ("bystander effect"), og kan noen ganger selv virke som et antigen. De biologiske mekanismene bak adjuvanseffekten er bare delvis klarlagt og kan skisseres slik:

- (a) Transporteffekt (adjuvanset kan hindre nedbrytning av antigenet og transportere det til en gunstig lokalisasjon for immunstimulering). Dette innbefatter mekanismer som gjør at antigenet kan krysse epitelbarrierer.
- (b) Depoteffekt (adjuvanset kan hindre rask fjerning av antigenet, binde det og sette det langsomt fri for å få stimulert immunsystemet over lengre tid).

(c) Irritasjons- og stimulerings-effekt (gir økt tilstrømning av immunceller til immuniseringsstedet og aktiverer cellene til respons, både antigen-presenterende celler (APC) og lymfocytter). Slike egenskaper vil gi det nødvendige tilleggssignal ("dager signal") som immunsystemet må ha for å bli stimulert (og ikke nedregulert) mot et antigen/allergen. I denne vurderingen har vi sett spesielt på mulig adjuvanseffekt av Cry-proteiner i forbindelse med slimhinner (mukosal adjuvans) hvor også permeabilitetsøkningen av epitelet kan være svært viktig.

Kun to av de 10 Cry-proteinene som idag benyttes i genmodifiserte planter, Cry1Ab og Cry1Ac har vært eksperimentelt studert med hensyn til adjuvanseffekt. Denne risikovurderingen tar derfor utgangspunkt i immunologiske observasjoner gjort i disse studiene. Adjuvanseffekter har så vidt faggruppen kjenner til ikke blitt undersøkt for de andre 8 Cry-proteinene benyttet i GM-planter eller for andre grupper av Cry-proteiner.

Cry1Ac-proteinet viser i dyrestudier at det binder seg til overflaten av musetarmen og induserer immunologiske reaksjoner mot seg selv og mot proteiner som ble gitt samtidig (Vázquez-Padrón et al. 2000 a,b; Vázquez-Padrón et al. 1999; Moreno-Fierros et al. 2003; Rojas-Hernandez et al. 2004).

Immunologisk kartlegging av systemisk og mukosal immunrespons av Cry1Ac har videre vist at mus lager både systemisk IgM, IgG og sekretorisk IgA etter intraperitoneal og intragastrisk immunisering. Adjuvanseffekten av Cry1Ac ble i en musestudie funnet å være like sterk som effekten av koleratoksin (CT) (Vazquez et al. 1999). Adjuvanseffekten av CT er derfor et relevant sammenligningsgrunnlag for risikovurderingen av Cry1Ac. Det er usikkert om dette i samme grad gjelder Cry1Ab.

Cry1Ab har i dyrestudier vært undersøkt i forbindelse med allergisk sensibilisering mot peanøttekstrakt. I disse forsøkene ble det ikke indusert IgE-antistoff ved forsøk på oral sensibilisering, mens derimot CT ga effektiv stimulering til IgE-respons. Cry1Ab hadde imidlertid en signifikant effekt på produksjon/frigivelse av leukotrienene E4 og C4, samt influks av eosinofile granulocytter, noe som tydet på at en immunreaksjon var utløst (Guimaraes et al., 2008).

Det er viktig å presisere at det bare er et begrenset antall publikasjoner fra noen få forskningsgrupper som har undersøkt adjuvanseffekter av de to Cry-proteinene.

#### **«Bystander»-sensibilisering**

«Bystander»-sensibilisering kan oppstå når et adjuvans i maten, eller en immunreaksjon mot et matantigen, har evne til å øke tarmepitelets permeabilitet for andre komponenter i maten. Tidligere ble det antatt at epitelcellene i tarmen var permanent "limt sammen" av de såkalte "tight junctions". Ny kunnskap viser at disse komplekse proteinstrukturene er dynamiske og vil kunne åpnes opp av forskjellige stimuli.

Eksperimenter som er utført både *in vitro* og *in vivo* har vist at når en IgG-respons (som bl. a. medfører komplementaktivering) ikke blir balansert av en IgA-respons, vil epitelbarrieren åpnes opp, og uvedkommende proteiner vil da kunne trenge inn i kroppen ("bystander"-penetrasjon) og føre til allergisk sensibilisering (Brandtzaeg & Tolo 1977, Lim & Rowley 1982).

I 2005 ble det dokumentert i en australsk musestudie at et transgent protein, alfa-amylaseinhibitor, kan åpne opp barrieren i tarmslimhinnen slik at det lekker inn «bystander»-protein (ovalbumin) som induserer IgG-respons med tegn på hypersensitivitet i luftveiene (Prescott et al. 2005). Mekanismen bak denne effekten ble i dette tilfellet forklart med post-translasjonelle endringer som innbefattet glykosyleringen av det transgene proteinet i den nye vertsplanten. Induksjon av IgG-antistoffer mot de aktuelle matproteinene, og eventuell kryss-sensibilisering mot et samtidig nærværende matantigen, vil kunne medføre uønskede biologiske effekter.

### **Farekarakterisering**

Faren ved immunologisk sensibilisering mot antigener i fødemidler er utvikling av matallergi. Dette er et alvorlig helseproblem i industrialiserte land og kan berøre opptil 2 % av den voksne befolkningen og 6-8 % av barna i Europa (Sicherer 2003; Wuthrich 2000). Matallergi arter seg på mange forskjellige måter så diagnosen er ikke alltid entydig og det kan være vanskelig å identifisere årsakssammenhengen. Akutt og alvorlig allergisk reaksjon er IgE-mediert og det kan være nødvendig at pasienten bærer med seg en "adrenalinpenn" for injeksjon mot anafylaktisk sjokk. Matvareallergi mot melk og egg viser seg ofte i ung alder, og ca. 40 % av kumelkallergien synes ikke å være mediert av IgE. Andre typer allergi mot mat viser seg først i voksen alder, slik som IgE-mediert reaksjon på nøtter og fisk. Den allergiske reaksjonen er svært følsom og noen får alvorlige symptomer bare ved lukt av fisk eller støv fra nøtter eller mel. IgE-mediert allergi mot fisk og nøtter må i hovedsak regnes som et varig problem, mens kumelkallergi er noe barn gjerne vokser seg ut av. En alvorlig komplikasjon er at om lag 15 prosent av de IgE-medierte matallergiene går over i en såkalt "allergisk marsj" – dvs. at pasientene utvikler luftveisallergi og kan ende opp som astmatikere.

### **Eksposering via fordøyelsessystemet**

Konsentrasjonen av Cry-proteiner i GM-planter er mye høyere enn i konvensjonelle matvarer, selv om disse har vært sprøytet med Bt-plantevernmiddel for insektskontroll. Kilder til human eksponering av Cry-proteiner er via naturlig forekommende *B. thuringiensis* i jordrester på matvarer, via innånding fra bruk av Bt-baserte plantevernmidler, rester av slike preparater på plantebaserte matvarer, for eksempel tomat, samt fra GM-planter som uttrykker Cry-proteiner. GM-planter som i hovedsak er mais og soya. Eksposeringsgrad, type og varighet vil variere med disse kildene. Videre vil eksponering variere med grad av prosessering og annen behandling av ulike planteprodukter før konsumering. Siden det er mais som er den mest aktuelle eksponeringskilden blir dette brukt som eksempel.

All mais blir kokt eller prosessert før den blir brukt som mat. VKMs faggruppe for genmodifiserte organismer har derfor ikke vurdert risikoen etter inntak av rå mais. Beregninger av humant konsum av maisprodukter i Norge (Vikse 2008) gir et godt grunnlag for å forstå omfanget av mulig eksponering til planteproduserte Cry-proteiner. Teoretiske beregninger viser at dersom inntaket av sukkermais i Europa kommer fra GM-mais med et innhold på ca. 2 ppm Cry-protein (dvs. 2 µg/g) (Hicks 2008), vil dette kunne medføre et inntak for den generelle befolkningen på ca 14 µg Cry-protein/kg kroppsvekt/dag, og for barn som er lik eller yngre enn 6 år vil det være ca. 22 µg/kg kroppsvekt/dag, dersom Cry-proteinet ikke er denaturert.

På grunn av denaturering og degradering av Cry-proteinene ved ulike typer bearbeiding vil eksponering til Cry-proteiner i prosessert mais være lavere enn for rå mais. For eksempel brytes denaturert Cry1Ab raskt ned i forsøk med simulert tarmsaft (Okunuki et al. 2002).

Likeledes er det dokumentert at Cry1Ab-proteinet ikke er stabilt over 100 °C (de Luis et al. 2009). Faggruppen har imidlertid ikke funnet dokumentasjon på hvor mye av Cry1Ab som brytes ned ved koking av sukkermais i for eksempel 5 minutter.

Nativt Cry1Ab er i noen forsøk med simulert magesaft vist å være mer stabilt mot nedbrytning enn tidligere antatt (Guimaraes et al. 2010). Ved fôringsforsøk med gris fôret med Bt11-mais som inneholder Cry1Ab finner en allikevel at nivået av Cry1Ab i tarmen er lavt (<3-300 ppb) (Walsh et al. 2011, Chowdhury et al. 2003).

### **Eksposering via luftveiene og huden**

Det er ukjent for Faggruppen hvilken betydning en mulig eksponering av Cry-proteiner via luftveiene kan ha for de som håndterer genmodifisert fôr som inneholder Cry-proteiner. Det foreligger kunnskap om effekter av eksponering for plantevernmidler som inneholder *B. thuringiensis* i veksthus. Undersøkelsene konkluderte med at denne eksponeringsveien ikke var assosiert med respiratoriske symptomer, men at den kunne gi hudreaksjoner (Bernstein et al. 1999). Matallergi kan induseres ved eksponering til allergenholdig husstøv både i luftveiene og huden, men en eventuell adjuvanseffekt av Cry-proteiner i denne sammenheng er ikke blitt undersøkt.

### **Risikovurdering**

Risiko er definert som sannsynligheten for at en hendelse skal inntreffe multiplisert med konsekvensen av hendelsen hvis den inntreffer.

Det foreligger få studier som har undersøkt mulige adjuvanseffekter av de 2 Cry-proteinene som er undersøkt. Sannsynligheten for at mat basert på GM-planter som inneholder Cry-proteiner, vil medføre sensibilisering av en person og videre utvikling av matallergi er liten fordi innholdet av Cry-proteiner i maten vil være lavt i mennesketarmen. Cry-proteinene generelt vil være ustabile på grunn av varmebehandling, lav pH (pH<2.0) i magesekken og prosessering. Det er derfor vanskelig å kvantifisere risikoen. Konsekvensen, det vil si sykdommen matallergi, vet vi derimot kan være alvorlig for individet som eventuelt rammes.

### **Konklusjoner**

Omsetning og bruk av genmodifiserte mat- og fôrvarer i Norge krever godkjenning. Faggruppen har vurdert helserisiko knyttet til næringsmidler og fôr som har fått satt inn gener som koder for Cry-proteiner i sitt arvestoff på generelt grunnlag.

Risikovurderingen omfatter ikke genmodifiserte råvarer med Cry-proteiner, siden de plantene som har Cry-proteiner i seg, mais og soya er bearbeidet før konsum. Faggruppen har ikke funnet det nødvendig å vurdere risikoen knyttet til inntak av rå grønnsaker, siden ingen er aktuelle for det norske markedet i dag. Vurderingen omfatter derfor kun bearbeidede matvarer og fôr fra planter med Cry-proteiner.

Selv med eksisterende usikkerhet, vil Faggruppen ut fra foreliggende kunnskap konkludere med at det er meget lite trolig at Cry-proteiner i maten utgjør noen økt helserisiko i de mengder en vil kunne få i seg ved å spise prosessert genmodifisert mais eller soya, i forhold til å spise mat basert på tilsvarende isogen ikke-modifiserte planter.

For dyr vil det være rimelig å forvente at en eventuell adjuvanseffekt neppe vil påvirke dyrets helse. Det er også svært lite trolig at inntak av mat fra dyr som har spist fôrvarer som inneholder Cry-proteiner, skal ha noen skadelig innvirkning på mennesker.

Faggruppen har ikke funnet dokumentasjon på en eventuell effekt av eksponering via luftveiene eller huden for Cry-proteiner fra genmodifisert materiale og heller ikke for mulige adjuvanseffekter etter slik eksponering.

**Kunnskapshull**

Det er mange kunnskapshull knyttet til vurderinger av adjuvans. Det meste av immunologiske adjuvansforsøk er utført med Cry1Ac. Det er uvisst om de andre Cry-proteinene har tilsvarende adjuvansegenskaper.

Mengden Cry-proteiner i genmodifisert mais og soya er marginal i forhold til mengden av andre adjuvanser som foreligger som naturlige komponenter i mat. Det er imidlertid for en stor del uvisst i hvilken grad disse naturlig forekommende adjuvansene og Cry-proteinene bidrar til utvikling av allergi. Bestemmelse av en slik betydning vanskeliggjøres av at det ikke finnes validerte metoder for å måle adjuvanseffekt.

Muligheten for at Cry-proteiner kan øke permeabiliteten til tarmepitelet og derved føre til ”bystander”-sensibilisering hos arvelig disponerte individer mot sterke allergener i kosten, kan ikke helt utelukkes. En slik mulighet kan utforskes i en relevant dyremodell.

Et usikkerhetsmoment i eksponeringsvurderingen er manglende kunnskap vedrørende eksponering via luftveiene og huden, og også manglende kvantitativ forståelse av sammenhengen mellom eksponeringsgrad til adjuvans og en eventuell effekt i form av utvikling av allergi.



**Referanser:**

- Bakke-McKellep AM, Sanden M, Danieli A et al. (2008) Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) parr fed genetically modified soybeans and maize: Histological, digestive, metabolic, and immunological investigations. *Res. Vet. Sci.* 84: 395-408.
- Bernstein IL, Bernstein JA, Miller M, Bernstein DI et al. (1999) Immune responses in farm workers after exposure to *Bacillus thuringiensis* pesticides. *Environ. Health Perspect.* 107: 575-582.
- Brandtzaeg P & Tolo K (1977) Mucosal penetrability enhanced by serum-derived antibodies. *Nature* 266: 262-263.
- Chowdhury EH, Kuribara H, Hino A et al. (2003) Detection of corn intrinsic and recombinant DNA fragments and Cry1Ab protein in the gastrointestinal contents of pigs fed genetically modified corn Bt11. *J. Anim. Sci.* 81:2546–2551.
- de Luis R, Lavilla M, Sanchez L, Calvo M and Perez MD (2009) Immunochemical detection of Cry1A(b) protein in model processed foods made with transgenic maize. *European Food Research Technology* DOI 10.1007/s00217-009-1021-4.
- Frøystad-Saugen MK, Lilleeng E, Bakke-McKellep AM. et al. (2009) Distal intestinal gene expression in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) fed genetically modified maize. *Aquacult. Nutr.* 15(1): 104–115. doi:10.1111/j.1365-2095.2008.00572.x.
- Guimaraes VD, Drumare MF, Ah-Leung S. et al. (2008) Comparative study of the adjuvanticity of *Bacillus thuringiensis* Cry1Ab protein and cholera toxin on allergic sensitisation and elicitation to peanut. *Food Agricult Imm.* 19, DOI 10.1080/09540100802495651|PII 906477739.
- Guimaraes V, Drumare M-F, Lereclus D. et al. (2010) In vitro digestion of Cry1Ab proteins and analysis of the impact on their immunoreactivity. *J. Agric. Food Chem.* 58:3222-3231.
- Hemre GI, Sagstad A, Bakke-Mckellep AM. (2007) Nutritional, physiological, and histological responses in Atlantic salmon, *Salmo salar* L. fed diets with genetically modified maize. *Aquacult. Nutr.* 13(3): 186–199. doi:10.1111/j.1365-2095.2007.00465.x.
- Hicks L (2008) Bt Sweet Corn Technical Committee report to the Board of Pesticides Control. December 8.
- Lim PL & Rowley D (1982) The effect of antibody on the intestinal absorption of macromolecules and on the intestinal permeability in adult mice. *Int. Archs. Allergy appl. Immun.* 68: 41-46.
- Moreno-Fierros L, Ruiz-Medina EJ, Esquivel R et al. (2003) Intranasal Cry1Ac protoxin is an effective mucosal and systemic carrier and adjuvant of *Streptococcus pneumoniae* polysaccharides in mice. *Scand. J. of Immunol.* 57: 45-55.
- Okunuki H, Teshima R, Shigeta T et al. (2002) Increased digestibility of two products in genetically modified food (CP4-EPSPS and Cry1Ab) after preheating. *Journal Food Hyg. Society of Japan.* 43:68-73.
- Prescott VE, Campbell PM, Moore A, Mattes J, Rothenberg ME, Foster PS, Higgins TJV, Simon P and Hogan SP (2005) Transgenic expression of bean  $\alpha$ -amylase inhibitor in peas results in altered structure and immunogenicity. *J. Agric. Food Chem.* 53, 9023-9030

- Rojas-Hernandez S, Rodriguez-Monroy MA, Lopez-Revilla RA et al. (2004) Intranasal coadministration of the Cry1Ac protoxin with amoebal lysates increases protection against *Naegleria fowleri* meningoencephalitis. *Infect. Immunity* 72:4368-4375.
- Sagstad A, Sanden M, Haugland Ø et al (2007) Evaluation of stress- and immune-response biomarkers in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., fed different levels of genetically modified maize (Bt maize), compared with its near-isogenic parental line and a commercial suprex maize. *J. Fish Dis.* 30:201-212.
- Sanden M, Berntssen MHG, Krogdahl Å et al. (2005) An examination of the intestinal tract of Atlantic salmon, *Salmo salar* L., parr fed different varieties of soy and maize. *J. Fish Dis.* 28(6): 317–330. doi:10.1111/j.1365-2761.2005.00618.x.
- Sanden M, Krogdahl Å, Bakke-Mckellep AM et al (2006) Growth performance and organ development in Atlantic salmon, *Salmo salar* L. parr fed genetically modified (GM) soybean and maize. *Aquacult. Nutr.* 12(1): 1–14. doi:10.1111/j.1365-2095.2006.00367.
- Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Murphy R, Wood RA, Sampson HA (2003) Symposium: Pediatric food allergy. *Pediatrics*, 111, 1591-1594.
- Sissener NH, Johannessen LE, Hevrøy EM. et al. (2011a) Genetically modified plants as fish feed ingredients. *Br. J. Nutr.* 103: 3–15. doi:10.1017/S0007114509991401.
- Sissener NH, Hemre GI, Lall SP. et al. (2011b) Are apparent negative effects of feeding GM MON810 maize to Atlantic salmon, *Salmo salar*, caused by confounding factors? *Br. J. Nutr.* 106: 42–56.
- Vazquez RIL, Moreno-Fierro L, Neri-Bazan L, De La Riva, GA & Lopez-Revilla R (1999a) *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac protoxin is a potent systemic and mucosal adjuvant. *Scand. J. Immunol.* 49:578-584.
- Vazquez-Padron, RI, Moreno-Fierros L, Neri-Bazan L, De La Riva, GA & Lopez-Revilla R (1999b) Intragastric and intraperitoneal administration of Cry1Ac protoxin from *Bacillus thuringiensis* induces systemic and mucosal antibody responses in mice. *Life Sciences* 64(21):1897-1912.
- Vazquez-Padrón RIJ, Moreno-Fierros L, Neri-Bazan AF et al. (2000a) Characterization of the mucosal and systemic immune response induced by Cry1Ac protein from *Bacillus thuringiensis* HD 73 in mice. *Brazilian J. Med. Biol. Research* 33:147-155.
- Vázquez-Padrón, RIJ, González-Cabrera C, García-Tovar L et al. (2000b) Cry1Ac Protoxin from *Bacillus thuringiensis* sp. *kurstaki* HD73 Binds to Surface Proteins in the Mouse Small Intestine. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 271:54-58.
- Vikse R (2008) Betydning av mais i kostholdet i Norge. Rapport utarbeidet for VKM i 2008.
- Walsh M C, Buzoianu SG, Gardiner GE et al. (2011) Fate of transgenic DNA from orally administered Bt MON810 maize and effects on immune response and growth in pigs. *PLoS ONE* 2011, 6. <http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0027177>
- Wuthrich B (2000) Lethal or life-threatening allergic reactions to food. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 10, 59-65.