



**Vitenskapskomiteen  
for mat og miljø**  
Norwegian Scientific Committee  
for Food and Environment

# **Genomredigering i mat- og fôrproduksjon**

**Vitenskapelig uttalelse fra Vitenskapskomiteen for mat og miljø**

Tittel: *Genomredigering i mat- og fôrproduksjon*

ISBN: 978-82-8259-372-4

ISSN: 2535-4019

VKMs hovedkomité, ansvarlig for denne rapporten, er funnet i helversjonen: <https://bit.ly/crisprVKM>.

#### Bilder:

**Colourbox:** sider 1 (DNA), 2 (poteter), 10, 19, 22 (mais), 29, 30 (jenta), 34 (kjøtt), 38 (melkeprodukter).

**iStock:** sider 1 (corn), 4 (jordbær), 22 (poteter), 23 (raps), 26 (mapper), 40 (gutt), 42 (gutter).

**MostPhotos:** side 16 (fisk).

**Shutterstock:** side 21 (gjær).

**Public domain:** sider 22 (soya), 24 (fisk), 31 (kurv jordbær).

**NMBU/Håkon Sparre:** s.16 (kalver), s.18 (raps), s.20 (griser), s.23 (tomater, epler), s.24 (ku, kalve), s.25 (griser), s.30 (kyr), s.34 (ku), s.35 (sauer).

**NIBIO:** Lars Sandved Dalen, s. 32, G.H. Strand, s. 37.

**Havforskningsinstituttet:** Kjartan Mæstad, s.36.

**Hans-Petter Fjeld,** Laks (CC BY-SA 2.5), s.24.

**EFSA:** side 14.

**Kitchn:** sider 6, 7.

**VKM:** sider 1, 27, 28.

#### Prosjektmedlemmer:

**Alsheikh, Muath.** Ekstern ekspert, Graminor AS

**Basic, Dean.** Prosjektleder, VKMs sekretariat

**Bodin, Johanna.** Medlem av VKMs faggruppe for GMO, og prosjektets faglige leder

**Brudvik, Rolf.** Ekstern ekspert, Havforskningsinstituttet

**Dalen, Knut Tomas.** Medlem av VKMs faggruppe for ernæring, dietetiske produkter, ny mat og allergi

**Das Neves, Carlos.** Ekstern ekspert, Veterinærinstituttet

**Duale, Nur.** Medlem av VKMs faggruppe for GMO

**Eklo, Ole Martin.** Medlem av VKMs faggruppe for mikrobiell økologi

**Ergon, Åshild.** Ekstern ekspert, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

**Ganes Jevnaker, Anne Marthe.** Prosjektleder, VKMs sekretariat

**Hindar, Kjetil.** Medlem av VKMs faggruppe for biologisk mangfold og handel med truede dyrearter (CITES)

**Håvarstein, Sigve.** Ekstern ekspert, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

**Malmstrøm, Martin.** Prosjektleder, VKMs sekretariat

**Nielsen, Kaare Magne.** Medlem av VKMs faggruppe for mikrobiell økologi

**Olsen, Siri Lie.** Ekstern ekspert, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

**Rueness, Eli.** Medlem av VKMs faggruppe for biologisk mangfold og handel med truede dyrearter (CITES)

**Sanden, Monica.** Medlem av VKMs faggruppe for GMO

**Sipinen, Ville Erling.** Prosjektleder, VKMs sekretariat

**Thorstensen, Tage.** Medlem av VKMs faggruppe for GMO

**Vikse, Rose.** Medlem av VKMs faggruppe for GMO

**Von Krogh, Kristine.** Ekstern ekspert, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet og Den nasjonale forskningsetiske komité for naturvitenskap og teknologi

**Våge, Dag Inge.** Ekstern ekspert, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet

**Wargelius, Anna.** Ekstern ekspert, Havforskningsinstituttet

**Wendell, Micael.** Prosjektleder, VKMs sekretariat

**Yazdankhah, Siamak.** Prosjektleder, VKMs sekretariat

# Innholdsfortegnelse

<b>Bakgrunn og introduksjon</b>	<b>4</b>
Bruk av genteknologi i mat- og fôrproduksjon	4
Reguleringen av genteknologi i mat- og fôrproduksjon	10
Aktuell debatt om regulering av GMO i EU og Norge	13
Risikovurderingsprosessen for GMO i mat- og fôrproduksjon i VKM og EFSA	14
Er EFSAAs veiledning for GMO adekvat for risikovurdering av genomredigerte organismer?	15
Bruk av genomredigering i mat- og fôrproduksjon	16
Genomredigering i planter	18
Genomredigering i dyr	20
Genomredigerte dyr	24
<b>Risikovurdering av genomredigerte organismer</b>	<b>26</b>
Er EFSAAs veiledning egnet?	26
Risikovurdering av genomredigerte planter	28
Risikovurdering av genomredigerte dyr	33
Risikovurdering av genomredigerte mikroorganismer	38
<b>Konklusjon</b>	<b>39</b>
<b>Referanser</b>	<b>44</b>

# Bakgrunn og introduksjon

## Bruk av genteknologi i mat- og fôrproduksjon

Denne rapporten er en forkortet versjon av rapporten «Genome editing in food and feed production - implications for risk assessment» som VKM publiserte i november 2021 (VKM, 2021). VKM tok initiativ til prosjektet i 2018, formålet er definert i mandatet (se side 13).

VKM har vurdert implikasjoner knyttet til risikovurdering av genomredigerte organismer til bruk som mat og fôr. Mer spesifikt reiser rapporten spørsmålet om EFSA's veiledning for risikovurdering av genmodifiserte organismer til bruk som mat og fôr er

tilstrekkelige for å vurdere helse- og miljørisiko knyttet til genomredigerte planter, dyr og mikroorganismer.

I mer enn 10 000 år har mennesket domestisert dyr og planter for å gjøre dem mer egnet til sine formål. Mennesker har påvirket arvestoffet, DNAet, til ulike arter gjennom selektiv jakt og høsting, og gjennom husdyravl og planteforedling. I dag er verdens matvareforsyning i stor grad avhengig av et fåtall arter av husdyr og kulturplanter. De siste tiårene er det utviklet nye metoder innen

genteknologi som har utvidet mulighetene i foredlings- og avlsarbeidet. Genteknologi har gjort det mulig å flytte arvemateriale mellom arter, endre sammensetningen av arvemateriale og utvikle organismer med nye egenskaper, for eksempel genmodifiserte organismer. De første genteknologiske metodene som ble tatt i bruk, og som fremdeles brukes, er teknisk krevende og upresise, fordi det er tilfeldig hvor i arvestoffet det blir endringer. Nå er det utviklet nye metoder, kalt genomredigering, som er enklere, rimeligere og mer presise. Genomredigering er først og fremst basert på bruk av målrettede nukleaser (SDN-er). Nukleaser er enzymer som klipper DNA. Ved hjelp av genomredigering kan man derfor gjøre målrettede endringer (redigeringer) av gener eller sette inn DNA-sekvenser på bestemte steder i arvestoffet (Friedrichs et al., 2019; Grohmann et al., 2019). Genomredigering er en effektiv måte for å introdusere spesifikke endringer i arvestoffet til en målorganisme, og gi organismen nye ønskede egenskaper. I genomredigering benyttes ulike typer nukleaser, for eksempel meganukleaser (MN), sinkfingernukleaser (ZFN), transkripsjonsaktivator-like effektornukleaser (TALEN), og clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)-assosierte protein (en del av CRISPR/Cas-systemet). Per i dag er de SDN-baserte metodene CRISPR, TALEN og ZFN mest brukt innen genomredigering (Figur 1 og Boks 1).

CRISPR/Cas-systemet (også kalt «gensaksen») er i dag den mest brukte metoden for genomredigering. CRISPR/Cas-systemet finnes naturlig i bakterier og fungerer som et

forsvarssystem mot virus. Genomredigering ved bruk av CRISPR/Cas har blitt benyttet til å endre arvestoffet i mange ulike organismer. I 2020 ble Nobelprisen i kjemi tildelt Emmanuelle Charpentier og Jennifer Doudna for deres utvikling av genredigeringsverktøyet CRISPR/Cas9 (Doudna og Charpentier, 2014). Det kongelige svenske vitenskapsakademiet uttalte at prisen ble tildelt for oppdagelsen av «en av genteknologiens skarpeste redskaper: CRISPR/Cas9-gensaksen» som kan brukes «til å endre DNAet til dyr, planter og mikroorganismer med ekstremt høy presisjon».

I tillegg til CRISPR, TALEN og ZFN er oligonukleotid-dirigert mutagenese (ODM) en metode som er mye brukt. (Figur 2, Boks 1). Alle disse metodene benytter seg av enzymenes evne til å kutte presist i arvestoffet, kombinert med cellenes egne DNA-reparasjonssystemer, for å oppnå ønskede endringer. CRISPR, TALEN og ZFN er mindre ressurskrevende, både når det gjelder tid, arbeidsmengde og kostnader, enn andre genteknologiske metoder, og har derfor endret genomredigering fra å være en nisjemetode til å bli den viktigste genteknologiske metoden innen grunnforskning og anvendt forskning (Pramanik et al., 2021).

CRISPR/Cas9 ble utviklet som en genteknologisk metode i 2012, nesten 50 år etter oppdagelsen av at arvemateriale fra en bakterie kan klippes ut og settes inn i en annen bakterie. Disse bakteriene var de første genmodifiserte organismene (GMO). Kort tid etter ble genmodifisering også brukt i planter og dyr. Bruk av genmodifisering har vært



særlig utbredt innen planteforedling, ved at planter har fått tilført nytt arvemateriale som har gitt dem egenskaper det er umulig å oppnå med konvensjonell foredling.

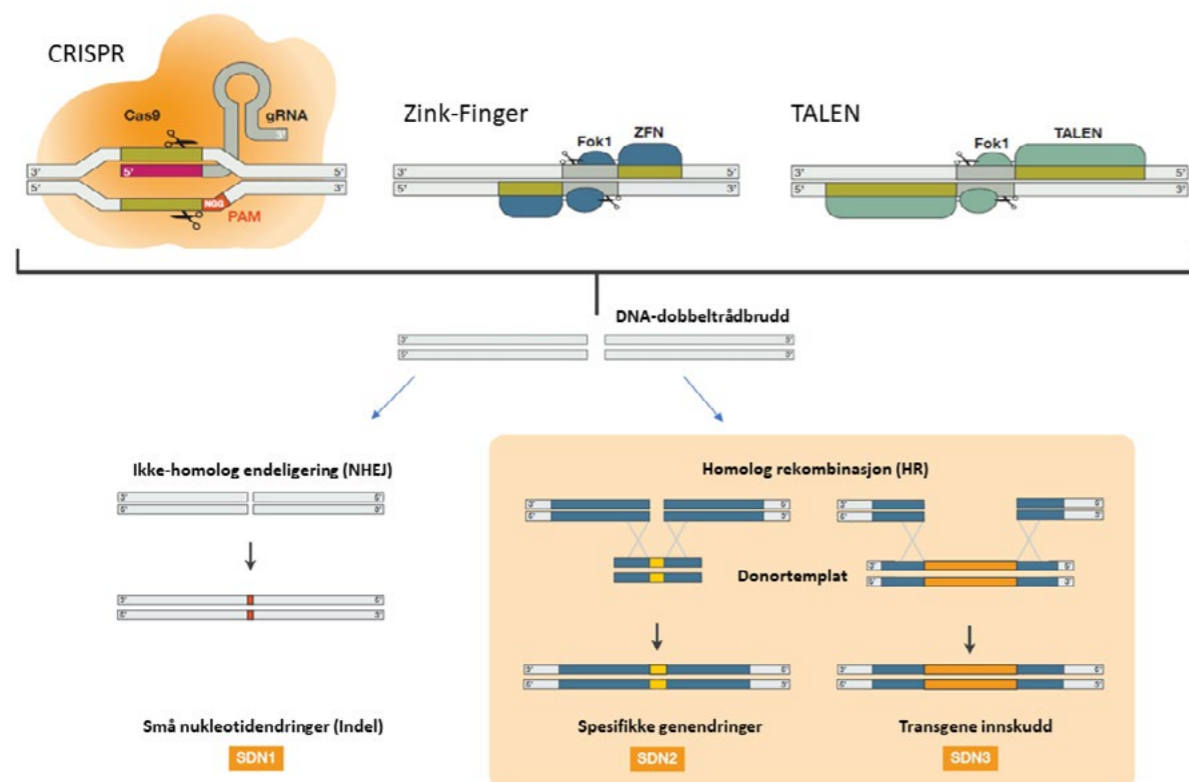
Til forskjell fra genmodifisering, som i stor grad bygger på innsetting av arvemateriale fra ubeslektede arter, blir genomredigering i første rekke brukt til å redigere i organismens eget

arvemateriale. Det vil si redigering av noen få nukleotider (byggesteinene i arvestoffet) ved å sette inn, bytte eller slette nukleotider. Nye egenskaper kan også tilføres uten å endre nukleotider, såkalt epigenetisk endring. Repertoaret til metodene for genomredigering inkluderer også innsetting av arvemateriale fra ubeslektede arter på samme måte som ved genmodifisering (Pramanik et al., 2021). Det er

derfor vanskelig å definere skillelinjene mellom genmodifisering og genomredigering. Det er heller ikke lett å gi en enkel og presis definisjon av organismer som er utviklet ved hjelp av genomredigering (Pramanik et al., 2021).

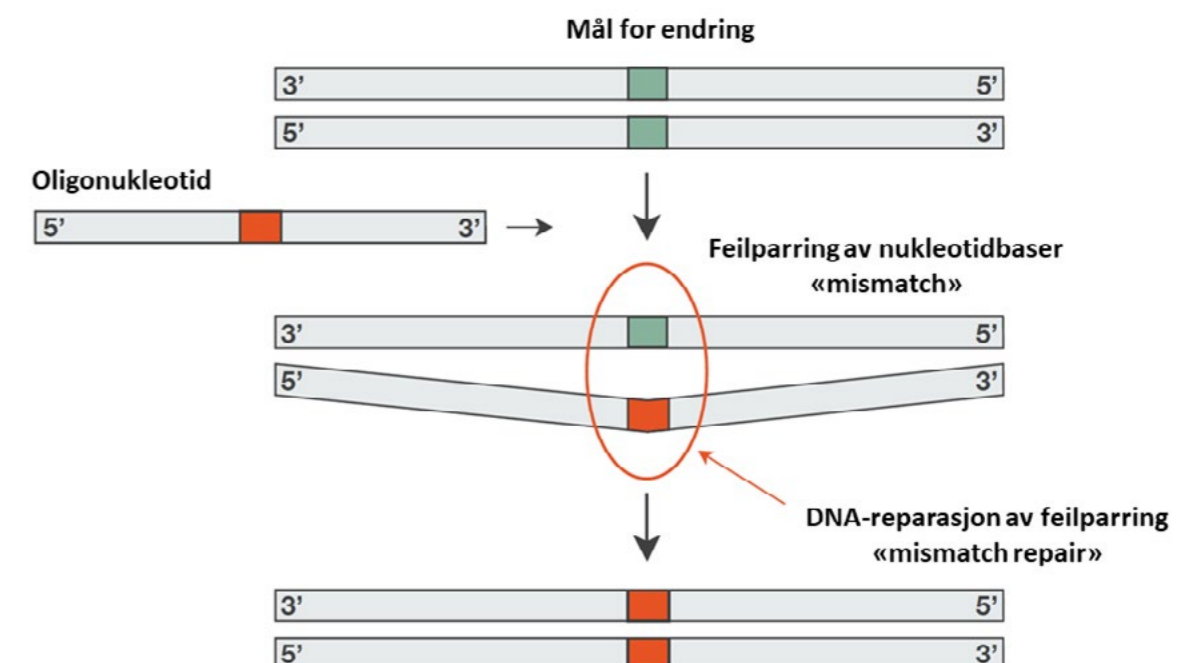
Mulighetene som genomredigering gir, kan utgjøre en risiko for helse og miljø, fordi det kan oppstå ubalanse mellom rask teknologisk

utvikling og mulige effekter på helse og miljø. Det er derfor viktig å etablere retningslinjer for hvordan man skal vurdererisiko slik at man sikrer biologisk mangfold, mat- og fôrtrygghet, og et bærekraftig jordbruk og havbruk.



**Figur 1. De genetiske endringene som oppnås ved bruk av målrettede nukleaser, f.eks. CRISPR, ZFN og TALEN, kan deles inn i tre kategorier (SDN1-3).** Felles for nukleaser som brukes innen genomredigering er at de kutter DNA-tråden spesifikt der nukleasene binder seg, og at de lager et dobbeltråddbrudd (DSB) i DNA-tråden som aktiverer DNA-reparasjonsapparatet. Uten donortemplat, blir bruddet reparert ved ikke-homolog endeligering (NHEJ), og endringen kategoriseres som SDN1. Hvis et donortemplat med en eller flere enkeltmutasjoner er tilgjengelig, vil bruddet kunne repareres ved homolog rekombinasjon (HR) og det oppnås en spesifikk endring i genet. Denne endringen kategoriseres som SDN2. Hvis donortemplet inneholder et lengre DNA-segment, f.eks. et transgen, omgitt av sekvenser som er homologe til målområdet i organismens DNA, kan transgenet settes inn enten med HR, eller med NHEJ. Denne endringen kategoriseres som SDN3. Baseredigering (BE) og 'CRISPR-prime' redigeringsmetoder (ikke vist i denne figuren) bruker modifisert Cas9-protein (nCAs9-nikase) og redigerer DNA uten å introdusere et DSB.

## Oligonukleotid-spesifikk mutagenese (ODM)



**Figur 2. Genomredigering ved hjelp av oligonukleotid-dirigert mutagenese (ODM).** Et kort DNA-fragment (oligonukleotid; <200 nukleotider langt) homologt til målsekvensen i organismens arvestoff, med unntak av en mutasjon, blir midlertidig introdusert i organismens celler. Oligonukleotidet med den ønskede mutasjonen binder seg til den homologe sekvensen i cellens arvestoff. Etter binding vil cellens DNA-reparasjonsapparat oppdage mutasjonen og endre arvestoffet. ODM kan brukes til å bytte ut, sette inn, eller fjerne en eller flere nukleotider.

## Boks 1. Nøkkelbegreper som brukes i rapporten

### Genmodifisering

Prosessen med å sette inn nytt DNA/gener fra samme eller fremmed art, eller å fjerne gener. Prosessen betinger bruk av rekombinant DNA-teknologi. Rekombinant DNA lages ved å kutte og skjøte biter av DNA for å oppnå nye kombinasjoner ved hjelp av bestemte enzymer.

### Genomredigering

Redigering av DNA ved bruk av metoder som CRISPR, ZNF og TALEN for å oppnå målrettede genetiske endringer i en organismes arvestoff. Ofte brukt for å redigere enkelt nukleotider, eller sette inn/fjerne korte nukleotidsekvenser (indels).

### Målrettede nukleaser (SDN)

En gruppe enzymer som er i stand til å gjenkjenne og klippe bestemte områder i arvestoffet. Eksempler på slike nukleaser er ZFNs, TALENs og Cas fra CRISPR/Cas-systemet (Figur 1). Nukleaser finnes naturlig i bakterier og modifiseres i laboratoriet. De genetiske endringene som oppnås ved bruk av nukleaser kan deles inn i tre kategorier (EFSA, 2012a).

SDN1; ett eller noen få nukleotider er endret etter tilfeldig reparasjon av målrettet dobbeltrådbrudd i arvestoffet.

SDN2; basepar endringer etter reparasjon av målrettede dobbeltrådbrudd i arvestoffet.

SDN3; lengre DNA-fragmenter er satt inn ved målrettede dobbeltrådbrudd i arvestoffet. Denne redigeringen kan ligne på genmodifisering, men unngår utilsiktede effekter av tilfeldig innsetting av DNA i arvestoffet.

### Oligonukleotid-dirigert mutagenese (ODM)

Oligonukleotid-dirigert mutagenese kan brukes til å gjøre mindre redigeringer i nukleotidsekvensen (Figur 2). Det er utviklet flere versjoner av ODM. I planteforedling er det ofte referert til som Rapid Trait Development System (RTDS) teknologi.

### Baseredigering (BE)

Prosess for å gjøre endringer i enkelt nukleotider uten å lage dobbeltrådbrudd (DSB) i DNA. Metoden kan også brukes til å gjøre målrettede endringer i det epigenetiske mønsteret (f. eks. metylering).

### Endringer i DNA utenfor målområdet (off-target effects)

Bruk av målrettede nukleaser kan i noen tilfeller føre til at DNA klippes utenfor målområdet. Slike utilsiktede kutt kalles «effekter utenfor målområdet» (off-target effects). Forekomsten av slike kutt avhenger av metoden som brukes. De enzymatiske egenskapene til nukleasen og «klippemaskineriets» evne til å gjenkjenne sekvenser i DNA, vil være avgjørende for omfanget av slike endringer utenfor målområdet (Modrzejewski et al., 2020).

### Cisgen, intragen og transgen

En cisgen organisme er en organisme hvor det er satt inn gen(er) fra samme art, eller nært beslektet art, ved hjelp av genmodifisering. En intragen organisme har fått endret eget arvestoff ved genmodifisering. En transgen organisme er en organisme som har fått satt inn gen(er) fra en annen art (EFSA 2012b).

### Ordet «veiledning» i denne rapporten

EFSA har publisert flere veiledningsdokumenter for risikovurdering av GMO og avledete produkter. Disse veiledningsdokumentene er utviklet av EFSA's GMO-panel og er et sett av både krav og anbefalinger til eksperimentelle data som kan være nødvendig for å vurdere risiko ved GMO i mat- og fôrproduksjon.

Områdene som vurderes (areas of concern) i disse veiledningsdokumentene inkluderer molekylær karakterisering, toksisitet, allergifremkallende egenskaper, ernæring og miljørisikovurdering. I VKMs rapport er fem av de viktigste veiledningsdokumentene fra EFSA for risikovurdering av GMO vurdert ; 1) Veiledning for risikovurdering av mat og fôr fra genmodifiserte planter, 2) Veiledning for risikovurdering av mat og fôr fra genmodifiserte dyr og om dyrehelse og velferdsaspekter, 3) Veiledning for miljørisikovurdering av genmodifiserte planter, 4) Veiledning for miljørisikovurdering av genmodifiserte dyr, og 5) Veiledning for risikovurdering av genmodifisert mikroorganismer og deres produkter beregnet til bruk i mat og fôr. Dette er de mest sentrale veiledningene fra EFSA, og de veiledningene det hovedsakelig refereres til i denne rapporten. VKM understreker i sin rapport at veiledningsdokumentene kontinuerlig blir oppdatert og forbedret ved publisering av tilleggsdokumenter (Opinions) og tekniske notater fra EFSA. Per oktober 2021 har EFSA publisert mer enn 20 veiledningsdokumenter (EFSA, 2021a).

### Sak-til-sak vurdering

Et grunnleggende prinsipp i EFSA's veiledningsdokumenter er en sak-til-sak (case-by-case) tilnærming. En slik tilnærming gjør det mulig å foreta spesifikke vurderinger for hver enkelt sak slik at data fremstilles og benyttes i henhold til behov. Ved risikovurdering av genmodifiserte eller genomredigerte organismer kan organismene, de avledede produktene og den tiltenkte bruken variere betydelig. Det er derfor ikke realistisk å utvikle én detaljert veiledning som kan dekke alle mulige produkter og bruksområder. Derfor er det nødvendig at veiledningen forblir generisk. De ulike områdene (areas of concern) som presenteres i veiledningen, kan dermed vurderes ut fra relevans fra sak til sak.

De sakspesifikke vurderingene gjelder for alle aspekter ved organismen, for eksempel arter, modifisering/redigering, egenskaper, og bruksområder, m. m.

### Komparator

Den ikke-modifiserte, konvensjonelle motpart (nærmeste genetisk beslektede versjon av samme art) som benyttes som kontroll ved risikovurdering av en genmodifisert organisme. Komparatoren benyttes for å karakterisere forskjeller mellom den umodifiserte og modifiserte organismen.

## Reguleringen av genteknologi i mat- og fôrproduksjon



I 2018 besluttet EU-domstolen at alle genomredigerte organismer skulle defineres som GMO og dermed falle inn under EUs GMO-regelverk, og forpliktelsene som er nedfelt i dette. Det utløste en internasjonal debatt om hvorvidt det eksisterende GMO-regelverket er tilpasset organismer utviklet med genomredigeringsteknikker, eller om bruk av genomredigerte organismer trenger en annen regulatorisk tilnærming (Van der Meer et al. 2021).

I EU blir alle nye GMO-produkter for import og bearbeiding, mat, fôr og dyrking vurdert av Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (EFSA). EFSA's faggruppe for genmodifiserte organismer gir

vitenskapelige uttalelser til EU-kommisjonen basert på en sak-til-sak-tilnærming om helse- og miljørisiko ved GMO. EFSA har utarbeidet flere veiledningsdokumenter om risikovurdering av GMO.

I Norge utfører Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) risikovurderinger av GMO for Mattilsynet og Miljødirektoratet. Som svar på den raske utviklingen innen genomredigering og utfordringer knyttet til vurdering av risiko, tok VKM initiativ til rapporten «Genome editing in food and feed production - implications for risk assessment» i 2018. Formålet med prosjektet er definert av mandatet, formulert av VKM.

### Mandat

Beskrive de ulike metodene som til sammen utgjør genomredigeringsteknologiene. Beskriv de ulike metodene og teknologiene de er basert på, inkludert forskjellene mellom dem, og de genetiske endringene som metodene kan resultere i.

Beskriv genomredigeringsteknologiene som brukes, inkludert et fremtidig perspektiv. Beskriv de viktigste bruksområdene for genomredigering innen planteforedling, dyreavl (inkludert fiskeoppdrett), og mikroorganismer. Eksempler som er relevante for Norge fremheves.

Diskuter implikasjoner for risikovurdering av genomredigerte organismer. Vurder og beskriv mulige utfordringer ved bruk av EFSA's veiledning for risikovurdering av genmodifiserte organismer til risikovurdering av genomredigerte organismer og avledete produkter.

Diskuter mulige implikasjoner for biologisk mangfold i Norge. Diskuter mulige følger av eventuell spredning og etablering i norsk natur ved bruk eller produksjon av genomredigerte organismer. *In considering the ToR, VKM decided not to include assessment of insects for food and feed production. Insects for food and feed production are not expected to have any substantial impact on the Norwegian market within the next ten years. There are a few examples of market-ready genome-edited insects for food and feed uses (Xu et al., 2019).*

Insekter som mat og fôr forventes ikke å ha vesentlig innvirkning på det norske markedet de neste ti årene, selv om det finnes eksempler på markedsklare genomredigerte insekter til mat- og fôrbruk (Zhan et al., 2019). Vurdering av insekter til bruk i mat og fôr er derfor ikke en del av denne rapporten.

## Boks 2. Regulering av GMO i EU og Norge

Det europeiske og norske regelverket regulerer produksjon, import og salg av mat og fôr som inneholder, består av eller er produsert fra GMOer, og utsetting av GMOer i miljøet. Det juridiske rammeverket for GMOer sikrer at ingen GMO eller produkter fra GMO kan markedsføres før det er godkjent. Alle rammeverkene er prosessinitierte og avhengig av hverandre. Bruk av visse genteknologier for å utvikle et produkt vil utløse regelverket og den regulerte statusen, blant annet at godkjenning (autorisasjon) er nødvendig før produktet kan markedsføres. EU-domstolen besluttet i 2018 at organismer som er produsert ved genomredigeringsteknikker også defineres som GMOer (EU, 2018). Organismer som er utviklet ved bruk av nye genomredigeringsteknikker er derfor også underlagt kravene som er fastsatt av EUs regulatoriske rammeverk.

Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (EFSA, fra engelsk European Food Safety Authority) vurderer risiko ved hver enkelt GMO fra sak-til-sak før de eventuelt godkjennes til bruk som mat eller fôr og/eller for import og prosessering, eller dyrkning i EU. EFSA gjennomfører en vitenskapelig risikovurdering i samarbeid med medlemsstatenes vitenskapelige organer. EU-kommisjonen gir godkjenning / autorisasjon for en tiårsperiode gjennom en sentralisert prosedyre i henhold til forordning nr. 1829/2003 (EC, 2003a), som regulerer genmodifisert mat og fôr, eller direktiv 2001/18/EF (EC, 2001) ved utsetting

av genmodifiserte organismer i miljøet. Rammeverkene regulerer genmodifiserte planter, mikroorganismer og dyr. GMOer tildeles en unik identifikasjon. Mat eller fôr som består av, inneholder eller er produsert fra GMO, må merkes for å sikre sporbarhet og for at forbrukere skal kunne ta informerte valg i samsvar med forordning 1830/2003 (2003b).

I Norge er bruk av GMO og avledet mat eller fôr regulert etter genteknologiloven (Government.no, 1993) og matloven (Government.no, 2003). Hensikten med genteknologiloven er å sikre at produksjon og bruk av GMOer og produksjon av klonede dyr skjer på en etisk forsvarlig og sosialt akseptabel måte, i samsvar med prinsippet om bærekraftig utvikling, og uten uheldige effekter på helse og miljø. Lovens bestemmelser gjelder også for stoffer og produkter som består av eller inneholder GMOer. I tillegg er det krav om GMO-merking og sporbarhet.

Formålet med matloven er å sikre trygg og sunn mat, fremme helse-, kvalitets- og forbrukerhensyn langs hele produksjonskjeden, og sørge for bærekraftig produksjon. Bearbejdede og avledede genmodifiserte produkter til bruk i mat og fôr er regulert av ulike bestemmelser som bygger på matloven. Bestemmelsene gir krav til godkjenning og merking, der merkingskravene gjelder både avledede og levende GMOer for mat og fôr.

EU-direktivet 2001/18/EF er iverksatt i EØS-avtalen (European Economic Area Agreement) og overført til den norske genteknologiloven. Norge er derfor tilknyttet GMO-autorisasjonsprosessen i EU for søknader som sendes inn under direktivet (hovedsakelig andre produkter enn mat og fôr). Forordningen 1829/2003/EF er per i dag ikke en del av EØS-avtalen. Som forberedelse til en juridisk implementering av forordningen i norsk lov, slutter Norge seg til EU-prosedurene for GMO-søknader.

### Aktuell debatt om regulering av GMO i EU og Norge

EU-domstolens avgjørelse i 2018 (Van der Meer et al., 2021), som definerte genomredigerte organismer som GMO, satte i gang en debatt om egnetheten og fortsatt bruk av reguleringssystemet for GMOer. Debatten viser ulike perspektiver knyttet til egnetheten av prosess kontra produktbaserte tilnærminger til risikovurdering. I tillegg har mangelen på internasjonal harmonisering ført til nasjonale beslutninger med ulike vurderingsgrunnlag i for eksempel USA, Japan, Argentina, Australia, og andre land (Menz et al., 2020; Thygesen, 2019; Van der Meer et al., 2021). Kombinasjonen av et heterogent landskap med regulatoriske tilnærminger bestemt på nasjonalt nivå, en teknologi i rask utvikling, nye kommersielle muligheter, og mangel på standardiserte terminologier for nye produktkategorier, representerer i dag en betydelig usikkerhet

for utviklere, produsenter og forbrukere. Internasjonal handel baseres på åpenhet og konsistente forskrifter. I denne konteksten la Bioteknologirådet i 2018 fram, på eget initiativ, et forslag på hvordan GMOer kunne reguleres (Bioteknologirådet, 2018). Bioteknologirådet foreslo at kravene til risikovurdering og godkjenning kunne differensieres i et nivådelte system basert på omfanget av genetiske endringer som er gjort i en organisme. Imidlertid ble ikke detaljene som muliggjør utvikling av en forskriftsmessig kategorisering, og andre temaer, som forholdet til EU-lovgivning, definisjoner og vilkår, og risikovurdering, ikke fullt ut behandlet i forslaget.

Prinsippene for regulering av GMO i både EU og Norge ble utviklet på 1990-tallet (Van der Meer et al., 2021). Per i dag er det pågående prosesser for å vurdere mulige forskriftsendringer i GMO-rammeverkene, både i EU og i Norge. I desember 2020 opprettet Klima- og miljødepartementet et offentlig utvalg for å vurdere spørsmål knyttet til genteknologi. Utvalgets mandat er å utarbeide et oppdatert kunnskapsgrunnlag innen genteknologi, og vurdere endringer i de nasjonale regulatoriske rammene. Rapporten forventes i juni 2023 (Government.no, 2020)F. I slutten av april 2021 informerte EU-kommisjonen om at prosesser for å diskutere et nytt regulatorisk rammeverk for nye genomredigeringsteknikker vil bli satt i gang (EC, 2021a).

## Risikovurderingsprosessen for GMO i mat- og fôrproduksjon i VKM og EFSA

EFSA ble opprettet for å bistå EU-landene med uavhengige faglige vurderinger og risikokommunikasjon knyttet til mat- og fôrkjeden. Det er EFSA's GMO-panel som utarbeider EFSA's helse- og miljørisikovurderinger av GMO, som er søkt godkjent til mat- og fôr i EU.

I samarbeid med EUs medlemsland vurderer EFSA mulig risiko knyttet til bruk av GMOer som mat og fôr, og utsetting til miljøet. EFSA's risikovurdering av en GMO baseres på vitenskapelig dokumentasjon fra produsenten, og annen relevant vitenskapelig litteratur. EFSA har utarbeidet flere veiledningsdokumenter for risikovurdering av GMO (EFSA, 2021a).

EFSA følger kriteriene som er nedfelt i EU-regelverket som omhandler risikovurdering av GMO. En risikovurdering av GMO skal blant annet dekke følgende aspekter: molekylær karakterisering, komparative analyser, toksisitet og allergenisitet, og miljøeffekter. Ifølge regelverket må søknader om godkjenning for import og prosessering, dyrkning eller oppdrett av GMO også inneholde en miljøovervåkningsplan (PMEM, post market environmental monitoring). Planen skal beskrive hvordan man skal kunne avdekke mulige uønskede miljøeffekter i tiden etter en godkjenning og GMOen er tatt i bruk. Til sammen utgjør miljørisikovurdering og PMEM viktige tiltak for å beskytte miljøet. Produsenten må også



dele en validert protokoll for deteksjon av GMOen og sende referansemateriale til EUs referanselaboratorium for GMO i mat og fôr (EC, 2021b).

I Norge er det VKM som utfører helse- og miljørisikovurderinger av alle GMO-er og avledete produkter som søkes godkjent i EU, under Direktivet 2001/18/EC og forordningen 1829/2003/EC. Risikovurderingene blir utført på oppdrag for Mattilsynet og Miljødirektoratet (VKMs oppdragsbrev 2020). Vurderingene fra VKM er en viktig del av den nasjonale godkjenningsprosessen for GMO (kun for GMO omsøkt under utsetningsdirektivet, da forordningen 1829/2003 ennå ikke er implementert).

Etikk, samfunnsnytte og bærekraft er ikke del av VKMs mandat, men vurderes av Bioteknologirådet i henhold til den norske genteknologiloven.

VKM's faggruppe for GMO vurderer hver enkelt GMO som det søkes godkjenning for i henhold til tiltenkt bruksområde i EU og ifølge prinsippene som er beskrevet i gjeldende nasjonale og europeiske regelverk. VKM baserer sine helse- og miljørisikovurderinger på prinsippene som er beskrevet i EFSA's veiledningsdokumenter og i andre støttende dokumenter fra EFSA (2021b). I denne rapporten har fem av hoveddokumentene i EFSA's veiledning blitt vurdert:

1. Veiledning for risikovurdering av mat og fôr fra genmodifiserte planter (EFSA, 2011a)
2. Veiledning for miljørisikovurdering av genmodifiserte planter (EFSA, 2010).
3. Veiledning for risikovurdering av mat og fôr fra genmodifiserte dyr (EFSA, 2012a).
4. Veiledning for miljørisikovurdering av genmodifiserte dyr (EFSA, 2013).
5. Veiledning for risikovurdering av genmodifiserte mikroorganismer og avledede produkter til bruk i mat og fôr (EFSA, 2011d).

Veiledningsdokumentene beskriver trinnene i en risikovurdering, inkludert identifisering og vurdering av særskilt sårbare områder, arter, befolkningsgrupper (f.eks. allergikere), og eventuelle andre forhold. For å vurdere om EFSA's veiledning egner seg til risikovurdering av genomredigerte organismer, har VKM brukt de fem hovedveiledningsdokumentene og eksempler på genomredigerte organismer (Boks 3) som er relevante for Norge.

## Er EFSA's veiledning for GMO adekvat for risikovurdering av genomredigerte organismer?

Dagens diskusjon om hvordan metoder for genomredigering bør reguleres mangler en vurdering av gjeldende veiledningsdokumenter for risikovurdering av GMO, og om disse egner seg til å vurdere organismer utviklet med genomredigering. Hensikten med VKM's rapport er å gi en oversikt over metodene og vurdere om gjeldende risikovurderingsmetodikk er tilstrekkelig for å vurdere mulig risiko ved organismer som er utviklet ved hjelp av genomredigering.

Mer spesifikt reiser rapporten spørsmålet om EFSA's veiledninger for GMO er tilstrekkelige for å vurdere helse- og miljørisiko knyttet til genomredigerte planter, dyr og mikroorganismer. Mulige utfordringer knyttet til norsk biologisk mangfold blir også diskutert.

I tillegg beskriver rapporten flere temaer og prinsipper hvor det vil være nyttig med en felles forståelse i fremtidige diskusjoner og beslutninger, når det gjelder risikovurdering av genomredigerte organismer.



## Bruk av genomredigering i mat- og fôrproduksjon



De nye metodene for genomredigering kan benyttes i de fleste organismer, inkludert organismer som er av kommersiell interesse. VKMs rapport presenterer et utvalg av genomredigerte planter, dyr og mikroorganismer, som kan brukes innen mat- og fôrproduksjon.

Genomredigeringsteknikker har blitt brukt innen forskning i flere år. Hovedsakelig har genomredigering blitt brukt til å «slå ut» gener for å studere funksjonene til genene. Fremgangen innen genomredigering, i kombinasjon med økt forståelse for biologiske prosesser, har gitt flere og nye muligheter - også innen utvikling av mat- og fôrprodukter. De fleste organismene som er under utvikling til mat og fôrproduksjon, har fått endret arvestoffet ved såkalte punktmutasjoner eller små endringer i arvestoffet (SDN1). En mye mindre andel har fått satt inn nye hele gener (SDN3) (Menz et al., 2020). Ved hjelp av genomredigering er forskere i Norge nå i gang med å utvikle blant annet poteter og jordbær som er resistente mot sykdomsfremkallende sopp.

Genomredigering av dyr som brukes i produksjon av mat har et stort potensial. Både dyrehelse og -velferd, i tillegg til produksjon, kan bli bedre. Genomredigering har blitt brukt for å endre aktiviteten til gener, enten ved økt aktivisering eller inaktivering. Begge deler er brukt innen forskning, men også innen produksjon av mat (Van Eenennaan, 2017).

Fisk er en viktig marin kilde til flerumettede fettsyrer for mennesker, og genomredigering kan øke produksjonen av flerumettede fettsyrer i oppdrettslaks (Boks 3). Rømt oppdrettslaks er en stor utfordring for oppdrettsnæringen. Oppdrettslaksen vandrer opp i vassdragene og parer seg med villaks, og resulterer i genetisk påvirkning på ville laksebestander/introdusere uønskede egenskaper i villakspopulasjonen (Bolstad et al. 2017). Derfor brukes genomredigering for å lage steril oppdrettslaks (Boks 3). Produksjon av fisk som er steril åpner også muligheter for genomredigering av andre egenskaper.

Genomredigering kan også brukes til å endre gener som koder for spesifikke proteiner, som for eksempel prioner. Prioner er små proteiner som fins naturlig hos alle pattedyr, men som kan omformes og gi alvorlig, livstruende sykdom. I storfe er genomredigering blitt brukt til å endre et gen som koder for et prion. Prionet er involvert i utviklingen av kugalskap (bovin spongiform encefalopati (BSE)) (Bevacqua et al., 2016). Ved hjelp av genomredigering kan også melkekvaliteten forbedres, for eksempel bli fri for allergener, (for eksempel Sun et al., 2018). Egg er en viktig proteinkilde, og genomredigering kan brukes for å produsere allergenfrie eller allergenreduerte egg (Oishi et al., 2016).

Bruk av bakterier og gjær i fermentert mat er vanlig over hele verden og i denne sammenhengen gjør genomredigering det mulig å raskere utvikle probiotika og startkulturer til mat- og fôrproduksjon.

## Genomredigering i planter



Genomredigering har i flere år blitt brukt til forskning på modellplanten *Arabidopsis thaliana* (vårskrinneblom), og både forskere og kommersielle aktører har gjort målrettede endringer i mange av genene i planten for å skape mutante varianter raskt og billig.

Genomredigering har ført til utvikling av nye sorter innen planteforedling. Det er publisert mer enn 20 studier på ulike kulturplanter som er utviklet med genomredigering (Ricroch et al., 2017), og flere planter er under utvikling. Det gjelder også planter som det er vanlig å dyrke i Norge, for eksempel potet, oljeraps, tomat og oljedodre (oljevekst i korsblomstfamilien).

Men mange varianter av genomredigerte planter er ikke relevante for dyrking i Norge. Dette er fordi dyrking vil avhenge av plantens vekstkrav. Soyabønner, ris og mais er for eksempel ikke tilpasset norsk klima. Andre genomredigerte planter har egenskaper som ikke er relevante, som for eksempel resistens mot sykdom eller skadedyr som ikke finnes i Norge. Genomredigerte planter som ikke er tilpasset dyrking i Norge kan likevel være aktuelle for import om de nye egenskapene medfører fordeler, som for eksempel bedre smak eller næringsinnhold, eller økt fôr kvalitet. Eksempelene som diskuteres i rapporten er presentert i Boks 3. and camelina. Case examples discussed in the report are presented in Box 3.



## Genomredigering i dyr

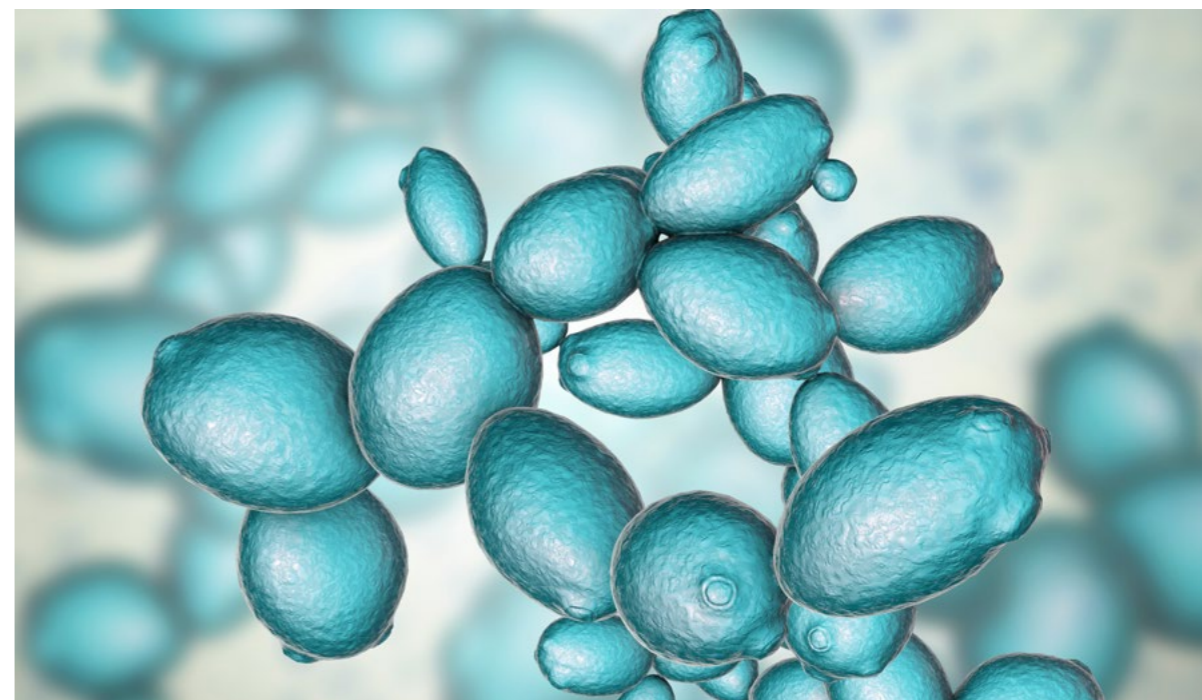


Selektiv avl har resultert i produksjonsdyr som er mer resistente mot sykdommer, vokser raskere og har bedre kjøttkvalitet, eller produserer flere avkom. Selektiv avl av husdyr er tradisjonelt avhengig av observasjon og karakterisering av ønskede egenskaper i mindre grupper av eliteindivider og deres avkom (avkomstesting). Innen akvakultur samles informasjon fra søsken til det aktuelle dyret og også fra andre nære slektninger i slektstreet. Prosessen med å få frem produksjonsdyr fra denne elitepopulasjonen blir begrenset av flere faktorer, som for eksempel muligheten til å presist identifisere individer med høy verdi til videre seleksjon, seleksjonsintensitet, generasjonstid for arten, bevaring av den eksisterende genetiske diversiteten og konvertering av genetisk variasjon til faktisk genetisk utbytte (Gonen et al., 2017; Lillico, 2019).

Genomredigering kan brukes til å gjøre genetiske endringer uten at det er behov for flere tilbakekryssinger eller utkryssning (Van Eenennaan, 2017). Genomredigering kan brukes sammen med konvensjonelle avlsmetoder.

De fleste kommersielt interessante egenskapene innenfor husdyravl er karakterisert som polygene egenskaper. Det vil si egenskaper som styres av et høyt antall gener, men hvor hvert gen for seg har liten effekt. De fleste slike gener er fremdeles ikke identifiserte, og er derfor ikke tilgjengelige for genomredigering. Derimot er noen enkeltgener med stor effekt på spesifikke egenskaper kjente, og disse er derfor typiske kandidater for genomredigering. Flere genomredigerte dyr er relevante for Norge, for eksempel atlantisk laks, kyr, gris, kylling og sau. Eksemplene som diskuteres i rapporten er presentert i Boks 3.

## Genomredigering i mikroorganismer



I tusenvis av år har vi mennesker spist mat som er utviklet ved hjelp av mikroorganismer, f.eks. brød, meieriprodukter, fermenterte kjøttprodukter og fermenterte drikkevarer som øl og vin. I dag blir bakterier og gjær også benyttet i fremstilling av diverse legemidler og kosmetikk. Valget av en spesifikk stamme eller art av mikroorganisme til industriell bruk har ofte en historisk bakgrunn, snarere enn en vitenskapelig. Genomredigering kan benyttes i mange ulike typer av bakterier og gjær (Stout et al., 2017).

Det har vært mulig å gjøre målrettede endringer i arvestoffet til mikroorganismer lenge før de nye genomredigeringsteknikkene. Derfor har de nye teknikkene kanskje ikke like stor praktisk betydning for mikroorganismer som for høyere organismer. Derimot kan genomredigeringsteknikkene føre til at flere arter av mikroorganismer benyttes, noe som

igjen kan gi økt effektivitet og flere produkter, for eksempel ved bruk av en større andel av gjærarter og andre eukaryote mikroorganismer inkludert fyttoplankton (Cai et al., 2019). Genomredigering blir benyttet i utvikling av probiotika og starterkulturer/stammer i mat- og fôrindustri. Mikroorganismer til innesluttet bruk har vanligvis omfattende genetiske forandringer for å optimalisere spesifikke produksjonsmål, og kan passe inn under konseptet syntetisk biologi (EFSA, 2020a). Syntetisk biologi er et stort og raskt voksende felt, spesielt innen modell- og vertssystemer som *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli*, and *Bacillus subtilis*. Genomredigering kan mest sannsynlig også gjøre det mulig for industriell bioteknologi å benytte seg av ikke-konvensjonelle mikroorganismer for mer kostnadseffektiv produksjon av små molekyler og proteiner. Genomredigerte mikroorganismer forventes ikke at bli en del av den norske matkjeden i nær fremtid.

### Boks 3

#### Genomredigerte planter og dyr brukt som eksempler i denne rapporten.

##### Genomredigerte planter

**Eksempel 1** er en genomredigert potet (*Solanum tuberosum* L.) som er utviklet ved hjelp av CRISPR/Cas9. Den genetiske endringen er kategorisert som en SDN1-endring (Andersson et al., 2017). Poteten har endret sammensetning av stivelse. Genet som er endret og fenotypen som er oppnådd, er den samme som for den genmodifiserte potetvarianten Amflora, som er utviklet av BASF (<https://basf.com/>).



**Eksempel 2** er en genomredigert soya (*Glycine max* (L.) Merr.) som er utviklet ved hjelp av CRISPR/Cas9. Den genetiske endringen er kategorisert som en SDN2-endring (Li et al., 2015). Soyaen er tolerant mot ugressmiddelet klorsulfuron. I konvensjonelle soyaplantar vil klorsulfuron blokkere syntesen av aminosyrer ved å inaktivere et enzym, noe som fører til at planten dør.



**Eksempel 3** er en genomredigert mais (*Zea mays* L.) som er utviklet ved hjelp av CRISPR/Cas9. Den genetiske endringen er kategorisert som en SDN3-endring (Shi et al., 2017). Maisen er tolerant for tørke.



**Eksempel 4** er en genomredigert oljeraps (*Brassica napus* L.) som er utviklet ved hjelp av oligonukleotid-drevet mutagenese (ODM) (Songstad et al., 2017). Rapsen er tolerant for sulfonylurea og imidazolinone ugressmidler. I vanlig raps vil sulfonylurea og imidazolinone blokkere syntesen av aminosyrer og føre til at planten dør.



**Eksempel 5** er en genomredigert tomat (*Solanum lycopersicum* L.) og en genomredigert potet (*Solanum tuberosum* L.) som er utviklet ved hjelp av baseendring (baseediting, BE) (Veillet et al., 2019). Plantene er tolerante for ugressmiddelet klorsulfuron. I vanlige tomater og poteter vil sulfonylurea og imidazolinone blokkere syntesen av aminosyrer og føre til at planten dør.



**Eksempel 6** er et genomredigert epletre (*Malus domestica* (Suckow) Borkh.) som er utviklet ved hjelp av CRISPR/Cas9. Den genetiske endringen kategoriseres som en SDN1-endring (Pompili et al., 2019). Epletreet har redusert mottakelighet for pærebrann (fire blight infection). Pærebrann er en smittsom sykdom som angriper eple- og pæretrær. Sykdommen skyldes bakterien *Erwinia amylovora*.



*Eksempel 2, 4 og 5 representerer genomredigerte planter (soya, raps, tomat og potet) som er laget ved hjelp av CRISPR/Cas9, ODM eller baseendring. Til tross for at det er benyttet ulike genomredigeringsteknikker har alle fire plantene endringer i det samme genet. Endringene i dette genet gir økt toleranse for sulfonylurea og andre relaterte ugressmidler. Potet, oljeraps, tomat og eple (eksempel 1 og 4-6) er valgt fordi artene dyrkes i Norge. Soya og mais (eksempel 2 og 3) er valgt fordi både soya og mais er viktige importvarer.*

## Genomredigerte dyr

**Eksempel 1** er to typer genomredigert atlantehavslaks (*Salmo salar* L.) som er utviklet ved hjelp av CRISPR/Cas9. De genetiske endringene er kategorisert som SDN1-endringer (Datsomor et al., 2019a; Datsomor et al., 2019b). I begge eksemplene er gener som inngår i produksjonen av flerumettede fettsyrer (PUFA) endret. Dette fører til endret fettsyresammensetning i oppdrettslaksen.



**Eksempel 2** er en genomredigert atlantehavslaks (*Salmo salar* L.) som er utviklet ved hjelp av CRISPR/Cas9. Den genetiske endringen kategoriseres som en SDN1-endring (Wargelius et al., 2016). Den genetiske endringen gjør laksen steril.

**Eksempel 3** er en genomredigert Kanal steinbit (*Ictalurus punctatus*) som er utviklet ved hjelp av CRISPR/Cas9. Den genetiske endringen kategoriseres som en SDN1-endring (Khalil et al., 2017). Endringen fører til at fisken vokser raskere.



**Eksempel 4\*** er genomredigert storfe (*Bos taurus*) som er utviklet ved hjelp av TALEN. Den genetiske endringen kategoriseres som en SDN3-endring (Carlson et al., 2016). Endringen fører til at storfeet ikke utvikler horn. Det endrede genet er identisk med en variant som har oppstått naturlig i storfe av keltisk opprinnelse (Polled Celtic, PC POLLED). Denne varianten av keltisk storfe utvikler ikke horn.



\* Dette eksempelet illustrerer også et tilfelle av uønskede effekter ved genomredigering. Uavhengige analyser av sekvenseringsdata som er frigitt av de som utviklet den alternative storfe-varianten, avslørte at en fremmed vektorsekvens var satt inn i genomet. FDA (U.S. Food and Drug Administration) oppdaget en sekvens av bakterielt DNA som inneholdt flere gener som koder for resistens mot antibiotika. Den uønskede integreringen av dette DNA-fragmentet har mest sannsynlig skjedd parallelt med den ønskede genomredigeringen (Norris et al., 2020).

**Eksempel 5** er en genomredigert gris (*Sus scrofa domestica*) som er utviklet ved hjelp av CRISPR/Cas9. Den genetiske endringen kategoriseres som en SDN1-endring (Burkard et al., 2017; Burkard et al., 2018). Grisene er resistente mot 'porcine reprodutivt og respiratorisk syndrom' (PRRS).



Eksemplene med oppdrettslaks, storfe og gris (eksempel 1-2 og 4-5) ble valgt fordi de er relevante for avl og produksjon i Norge. Kanal steinbit (eksempel 3) ble valgt fordi endringen påvirker muskelvekst, noe som kan være relevant for husdyr.

Eksemplene over representerer dyr i et innesluttet miljø, og som lever i nær kontakt med mennesker. Pr i dag finnes det få eksempler på genomredigerte eller genmodifiserte dyr som er tiltenkt utsetting, dvs. dyr som kan bevege seg fritt i naturen. Et unntak er utsetting av genmodifisert mygg, utviklet av Oxitec ([www.oxitec.com](http://www.oxitec.com)). Denne sykdomsbærende myggen er sluppet fri i isolerte områder ulike steder i verden i den hensikt å begrense populasjoner av myggen. Det er foreslått å bruke gendrivere ('Gene drive') ved hjelp av CRISPR-Cas9 genomredigering på tilsvarende måte for å endre egenskaper hos andre insekter, for å få populasjonen av disse under kontroll ([www.targetmalaria.org](http://www.targetmalaria.org)). Eksempler på gendrivere er ikke diskutert i denne rapporten. Bruk av EFSA's veiledning til risikovurdering av gendrivere i insekter ble nylig publisert av EFSA (EFSA, 2020b).

Flere av eksemplene som er nevnt over har blitt utviklet i en to-trinns prosess. Dvs. at CRISPR-komplekset først settes inn i organismens genom, deretter introduserer CRISPR-komplekset de ønskede genetiske endringene, før komplekset fjernes fra genomet ved påfølgende avl (utkrysning). Graden av genomredigering avgjør hvilken SDN-kategori en organisme skal inngå i.

# Risikovurdering av genomredigerte organismer

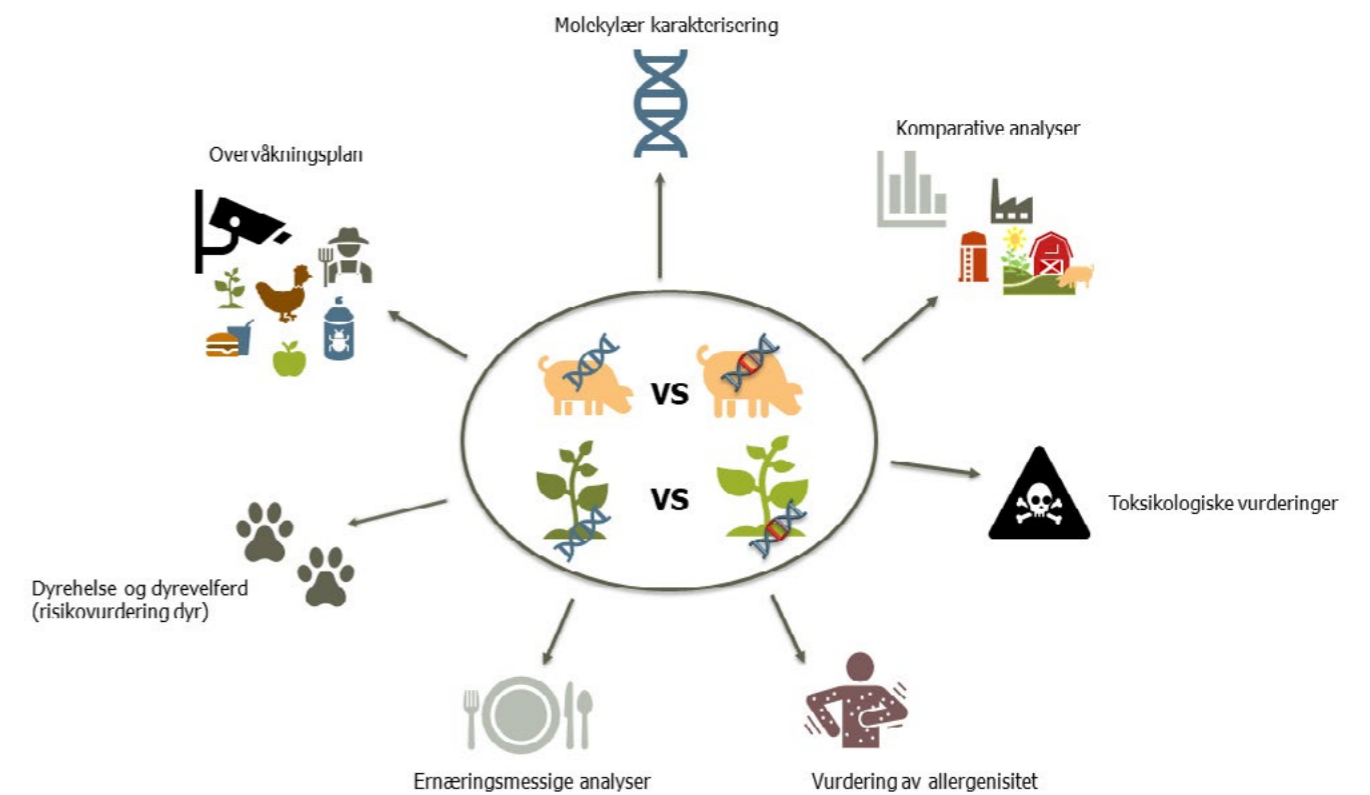
## Er EFSAAs veiledning egnet?



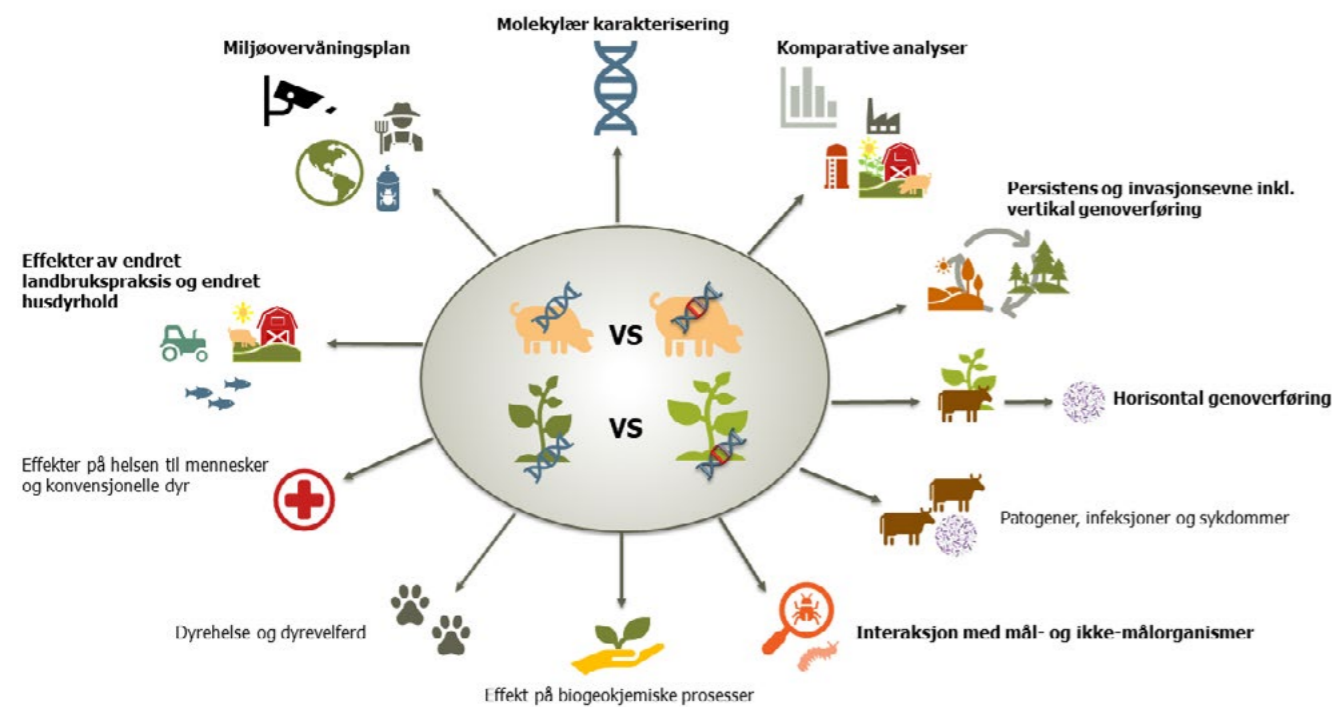
Seks genomredigerte planter og fem genomredigerte dyr ble valgt som eksempler for å vurdere hvor godt EFSAAs veiledning egner seg til risikovurdering av genomredigerte organismer (boks 3). Eksemplene ble valgt basert på hvilken metode for genomredigering som ble benyttet, hvilke(n) type genetisk(e) endring(er) som ble introdusert, og relevans for bruk i norsk mat- og fôrproduksjon. De genetiske endringene i de valgte organismene ble delt inn i tre kategorier basert på omfanget av endring (figur 1 og 2 og boks 1). For vurdering av EFSAAs veiledning for mikroorganismer ble det gjort en mer generell tilnærming.

Potet, raps, tomat og eple (eksemplene 1 og 4-6) ble valgt fordi de er relevante for dyrking i Norge, mens soyabønner og mais (eksemplene 2-3) ble valgt fordi de er relevante som importert mat og fôr. Oppdrettslaks, storfe og gris (eksemplene 1-2 og 4-5) ble valgt fordi de er relevante for avl og produksjon i Norge. Kanal steinbit (eksempel 3) ble valgt fordi den genetiske endringen påvirker muskelvekst, noe som kan relevant for andre husdyr.

Ifølge EFSAAs veiledning bør helse- og miljørisikovurderinger av genmodifiserte planter og dyr baseres på vitenskapelig informasjon innen bestemte fagområder (figur 3 og 4).



**Figur 3.** Sentrale fagområder innen helse- og miljørisikovurdering av GMO. En forenklet beskrivelse av fagområdene i EFSAAs veiledning, som bør vurderes og vektles i hver enkelt helse- og miljørisikovurdering (sak-til-sak vurdering) av genmodifiserte planter og dyr tiltenkt mat- og fôrproduksjon. Avhengig av typen organisme, nye introduserte egenskaper, og tiltenkte bruksområder, kan ulike deler av veiledningen Figur 3. Sentrale fagområder innen helse- og miljørisikovurdering av GMO. En forenklet beskrivelse av fagområdene i EFSAAs veiledning, som bør vurderes og vektles i hver enkelt helse- og miljørisikovurdering (sak-til-sak vurdering) av genmodifiserte planter og dyr tiltenkt mat- og fôrproduksjon. Avhengig av typen organisme, nye introduserte egenskaper, og tiltenkte bruksområder, kan ulike deler av veiledningen variere i betydning for en risikovurdering. For detaljert informasjon om den trinnvise prosedyren i veiledningen, se hovedrapporten (VKM, 2021).



\* Risk assessment of genetically modified animals, \*\* Risk assessment of genetically modified plants.

**Figur 4.** Sentrale fagområder i miljørisikovurdering av GMOer. En forenklet beskrivelse av fagområdene i EFSA's veiledning, som bør vurderes og vektas for hver enkelt miljørisikovurdering av genmodifiserte planter og dyr tiltenkt mat- og fôrproduksjon. Avhengig av type organisme, nye introduserte egenskaper, og tiltenkte bruksområder, kan ulike deler av veiledningen variere i betydning for en risikovurdering. For detaljert informasjon om den trinnvise prosedyren i veiledningen, se hovedrapporten (VKM, 2021).

## Risikovurdering av genomredigerte planter

Bruk av genomredigering gir nye muligheter for foredling og kan bidra til nye typer planter, fra planter med små genetiske endringer tilsvarende de som er utviklet ved konvensjonell foredling, til planter med større genetiske endringer tilsvarende planter som er utviklet ved genmodifisering. Hvor godt EFSA's veiledning for genmodifiserte planter egner seg til risikovurdering av genomredigerte planter, har blitt vurdert ved hjelp av utvalgte eksempler av genomredigert soya, potet, mais, raps, tomat og eple (boks 3).

Helserisikovurdering av en genomredigerte plante bør inneholde informasjon om metoden som er benyttet, hvilke genetiske endringer som faktisk er gjort, potensiell likhet mellom eventuelle nye proteiner i planten og kjente toksiner og allergener, om planten har endrede fenotypiske og agronomiske egenskaper, eventuelle endringer av betydning for prosessering og lagring, innhold av næringsstoffer og antinæringsstoffer, eksponeringsberegninger, og til slutt en vurdering av behovet for

## Molekylær karakterisering og komparativ vurdering av genomredigerte planter

en overvåkingsplan ved en eventuell godkjenning av GMO-en.

Miljørisikovurdering av en genmodifisert plante fokuserer på mulig risiko knyttet til introduserte egenskaper, og hvorvidt disse har innvirkning på plantenes konkurransevne, dvs. evne til reproduksjon, etablering og videre spredning. Potensiale for hybridisering med beslektede arter vurderes også. I miljørisikovurderingen blir også mulige effekter på økosystemer og biologisk mangfold i berørte områder vurdert.

EFSA's veiledning for molekylær karakterisering kan helt eller delvis benyttes for planter som er utviklet ved genomredigering. Den kan brukes i sin helhet ved vurdering av den genomredigerte maisen i eksempel 3 (SDN3), der et relativt stort DNA-fragment (et helt gen) er satt inn i maisens arvestoff. Veiledningen kan derimot ikke benyttes i sin helhet ved vurdering av planter i eksemplene 1 (SDN1), 2 (SDN2), 4 (ODM) og 5 (BE), siden disse ikke har fått satt inn tilsvarende store DNA-fragmenter i sitt

arvestoff. Det vil like fullt være krav om en nøyaktig karakterisering av faktiske endringer i arvestoffet til disse plantene/eksemplene også. Avhengig av metoden som har blitt brukt til genomredigering, må også fraværet av vektorsekvenser anskueliggjøres. En vektor er en liten ring av arvestoff som man kan bruke til overføring av et eller flere DNA-fragmenter/gener til andre celler.

Når det gjelder komparative analyser vil veiledningen fungere i sin helhet, og alle analyser i veiledningen er relevante for genomredigerte organismer.

VKM bemerker at supplerende informasjon som er oppnåelig ved såkalte "omics"-baserte metoder, i noen tilfeller vil kunne forbedre den komparative og molekylære analysen og dermed risikovurderingen av både genmodifiserte og genomredigerte planter. «Omics» inkluderer metoder hvor man på cellenivå kan måle og sammenlikne trender eller mønster av gener som uttrykkes, og hvordan proteiner fordeles, med mer.



## Risikovurdering av mat og fôr fra genomredigerte planter

En helserisikovurdering av en genomredigert plante vil kreve varierende mengder data, alt etter hva slags genetiske endringer, introduserte egenskaper og art det er snakk om. Dette er en fleksibilitet som allerede er innebygd i veiledningen.

Den toksikologiske veiledningen kan brukes for genomredigerte planter. Noen av analysene som er beskrevet i veiledningen er imidlertid ikke egnet til bruk på genomredigerte planter som ikke har fått satt inn relativt store DNA-sekvenser (f.eks. et transgen). Foruten mais-eksempelet i Boks 3 (eksempel 3 (SDN3)), er de øvrige eksemplene kategorisert som SDN1-2, eller de er utviklet ved ODM eller BE (base editing). Trolig vil disse eksemplene dermed kreve færre toksikologiske analyser enn maisen. Avhengig av hvilke endringer som er introdusert, kan alle deler ved den toksikologiske vurderingen som er beskrevet i veiledningen gjennomføres for planter tilhørende SDN3-kategorien. Dersom den ernæringsmessige sammensetningen i den aktuelle genomredigerte planten og dens konvensjonelle uredigerte motpart (komparatoren) er avvikende, kan det være relevant med fôringsstudier. Behovet vurderes fra sak til sak.



Veiledningen kan brukes til å vurdere potensialet for å fremkalle allergiske reaksjoner. Testing for allergifremkallende evne er angitt i veiledningen for nye introduserte proteiner (eller andre molekyler). Dette vil derfor hovedsakelig gjelde planter hvor den genetiske endringen kategoriseres som SDN3.

Uavhengig av omfanget av genetisk endring (SDN1-3) er en vurdering av allergent potensiale av spesiell betydning dersom den konvensjonelle sorten av planten produserer allergener (f.eks. hvete eller soya). Dette gjøres for å kontrollere at nivået av allergener ikke utilsiktet øker som følge av den genetiske endringen.

Veiledningen er egnet for ernæringsmessig vurdering av genomredigerte planter. I planter hvor den ernæringsmessige sammensetningen er endret, bør det utføres en fôringsstudie. Dette gjelder også hvis det dokumenteres utilsiktede effekter i den molekylære karakteriseringen eller den komparative analysen. Veiledningen spesifiserer at genmodifiserte planter med bestemte egenskaper, for eksempel ugressmiddeltoleranse og insektresistens, krever egnede feltforsøk for komparative analyser. Dette er relevant for de genomredigerte plantene i eksemplene 2, 4 og 5.

## Miljørisikovurdering av genomredigerte planter

Avhengig av genetiske endringer, introduserte egenskaper og art vil en miljørisikovurdering av en genomredigert plante kreve varierende mengder data. Vurderingene som gjøres under de ulike fagområdene utgjør nøkkelinformasjon som vil være nødvendig for å gjennomføre en risikovurdering. Dette gjelder også for risikovurdering av genomredigerte planter.

Hvilke data som kreves, avhenger av planten; det trengs mer og tematisk bredere data når planten har potensiale til å spre seg til naturlige økosystemer eller hybridisere med naturlig tilstedeværende arter. Soyabønner og mais (eksemplene 2 og 3) regnes for eksempel ikke som miljøtrusler under dagens klimaforhold i Norge, mens raps og eple (eksemplene 4 og 6) har ville slektninger og derfor potensiale til å hybridisere og/eller spre seg i miljøet. Det vil derfor være behov for mer data ved miljørisikovurdering av de to sistnevnte plantene. Risiko for truede arter eller nøkkelarter og truede naturtyper må vurderes i norsk sammenheng.

Når det gjelder konsekvenser av spesifikke dyrknings-, drifts- og høsteteknikker, kan veiledningen også brukes til risikovurdering av genomredigerte planter. Tilsvarende som for genmodifiserte planter, kan introduksjon av genomredigerte planter til dyrkning føre til endringer i drifts- og produksjonssystemer. Veiledningen kan brukes til å vurdere genomredigerte planters effekter på biogeokjemiske prosesser. Veiledningen for risikovurdering av effekter på menneskers og dyrs helse vil også omfatte genomredigerte planter, i samsvar med risikovurderingen for mat- og fôrprodukter.

Veiledningen for miljøovervåking av produkter brakt i omsetning, kan også benyttes for genomredigerte planter. Behovet for overvåking vil variere fra sak til sak som et resultat av miljørisikovurderingen. Det kan være tekniske problemer i overvåkningsarbeidet, avhengig av omfanget av og typen genomredigeringer som er introdusert. For eksempel vil man måtte være nøye med utformingen av en spesifikk





overvåkingsplan hvis miljørisikovurderingen har avdekket risiko for spredning eller kryssning med andre arter. Når det gjelder soyabønner, mais, poteter og tomater (eksemplene 1, 2, 3 og 5), vil overvåking antakelig kunne begrenses til generell overvåking med tanke på uforutsette virkninger, mens raps og eple (eksemplene 4 og 6) kanskje vil kreve spesifikk overvåking i tråd med de mulige miljøvirkningene som er identifisert i miljørisikovurderingen. Det bemerkes at overvåking av enkelte genomredigerte planter, alt etter hvor omfattende de introduserte endringene er (og plasseringen i kategoriene SDN1-3), kan være teknisk utfordrende. Det vil for eksempel

kunne være vanskelig å skille mellom konvensjonelle, naturlig forekommende mutanter og genomredigerte planter på molekylært nivå.

Veiledningen anses egnet for alle trinn i risikovurderingen av genomredigerte planter. Behovet for data og vektning av dataene vil imidlertid avhenge av den genomredigerte planten og tiltenkt bruk. For risikovurdering av genomredigerte planter hvor det ikke er introdusert fremmed DNA, vil ikke alle krav til data i veiledningen anses som relevante. Behovet for data må derfor fastslås i hvert enkelt tilfelle.



## Risikovurdering av genomredigerte dyr

Det er et stort antall mulige bruksområder for genomredigering innen husdyr- og fiskeoppdrettsnæringen. De genomredigerte dyrene kan være bedre tilpasset forholdene de holdes under og man kan dermed oppnå forbedringer når det gjelder motstand mot sykdom, fruktbarhet, tilvekst og dyrevelferd.

For å vurdere hvor godt EFSA's veiledning egner seg for risikovurdering av genomredigerte dyr ble følgende eksempler benyttet: steril laks og laks med endret sammensetning av fettsyrer, maller med forsterket muskulutvikling, hornløse kyr og griser som er motstandsdyktige mot sykdom.

### Molekylær karakterisering og komparativ vurdering av genomredigerte dyr

Kravene til molekylær karakterisering i EFSA's veiledning kan helt eller delvis benyttes til risikovurdering av genomredigerte dyr. Ved en del tilfeller vil genomredigering medføre små genetiske endringer i organismer. Hvis det ikke er satt inn fremmed DNA i dyrets arvestoff, vil ikke de delene av veiledningen som forutsetter dette være relevante. Det gjelder f.eks. dyrene i eksemplene 1-3 og 5 (SDN1). Kravene til informasjon ved en tilsiktet innsetting av fremmed DNA, det vil si forekomst av deler av fremmed DNA i dyrets eget arvestoff, vil dermed ikke være direkte relevante for genomredigerte dyr av typen SDN1. Fravær av utilsiktede fremmede DNA-fragmenter/sekvenser i arvestoffet til genomredigerte organismer som faller inn under kategoriene SDN2 og 3, må derimot dokumenteres. Det er fordi det under fremstillingen av disse settes inn fremmed DNA i organismens arvestoff. Fravær av fremmed DNA i det genomredigerte dyret må kunne dokumenteres for alle tilfeller der vektor-DNA har blitt benyttet i prosessen.

Kravene til molekylær karakterisering i veiledningen kan i sin helhet benyttes for eksempel 4 (SDN3) der fremmed DNA er blitt satt inn ved homolog rekombinasjon.

Det er spesifisert i veiledningen at en viktig del av risikovurderingen innebærer å gjøre komparative analyser av det genmodifiserte dyret og tilsvarende dyr avlet frem ved konvensjonelle (tradisjonelle) metoder (komparator). Analysene omfatter fysiologiske variabler og helseindikatorer. Konklusjonen etter gjennomgang av eksemplene 1-5 er at den komparative vurderingen beskrevet i veiledningen også vil kunne benyttes for genomredigerte dyr.

## Risikovurdering av mat og fôr fra genomredigerte dyr og vurdering av dyrehelse- og dyrevelferd



Kravet til mengden data som er nødvendig for risikovurdering av dyrehelse vil avhenge av typen genetisk(e) endring(er) som er introdusert, egenskapen(e) som er endret og hvilken dyreart det gjelder. Denne fleksibiliteten er allerede innebygget i veiledningen.

Veiledningen for toksikologiske analyser kan også benyttes for genomredigerte dyr. I tilfeller der det ikke produseres nye proteiner, eller er avvik i vurderingen av helse- og velferd, og den molekylære og ernæringsmessige sammensetningen er lik, er det ifølge veiledningen ikke behov for å utføre dyreforsøk. Dette må vurderes for hvert tilfelle.

Veiledningen for å vurdere mulige allergifremkallende effekter kan også benyttes for genomredigerte dyr. Dersom den genetiske endringen fører til at maten får endrede allergifremkallende egenskaper, må det allergifremkallende potensialet av maten undersøkes ytterligere. Hvor omfattende undersøkelser som er nødvendig må avgjøres for hvert enkelt tilfelle.

Veiledningen kan videre brukes til ernæringsmessige vurderinger av genomredigerte dyr. Med mindre det påvises relevante forskjeller mellom ernæringsverdien av det genomredigerte dyret og dets komparator, eller den introduserte endringen påvirker dyrets ernæringsmessige egenskaper direkte, vil det ikke være nødvendig med ytterlige ernæringsmessige analyser. Hvis det forekommer ernæringsmessige ulikheter, kan man gjøre ytterligere undersøkelser.

Veiledningen for vurdering av helse og velferd for genmodifiserte dyr kan også benyttes for genomredigerte dyr. Vurderingen utføres ved å studere dyrets evne til å fungere i et gitt miljø.



## Miljøriskovurdering av genomredigerte dyr



Mengden data som kreves for å utføre en miljørisikovurdering av genomredigerte dyr vil avhenge av den genetiske endringen og hvilken art som benyttes. Veiledningen beskriver generelle krav til informasjon som er nødvendig for å kunne vurdere risiko ved et genmodifisert dyr. Dette er en trinnvis prosess. De generelle kravene kan også benyttes for risikovurdering av genomredigerte dyr. Hvilken informasjon som vil være nødvendig for å gjennomføre miljørisikovurderingen utredes for hvert enkelt tilfelle i løpet av den trinnvise prosessen.

Ved fiskeoppdrett i åpne merder vil samspillet mellom de genomredigerte fiskene og de biologiske komponentene, og prosessene i omgivelsene, være noe av det mest komplekse å vurdere. Vurderingen omfatter mulig genetisk påvirkning av ville bestander av samme art, krysning med nært

beslektede arter, økologisk påvirkning på andre fiskearter, økologisk påvirkning på arter i andre trofisknivåer og på det biologiske mangfoldet, og på økosystemtjenester (IPBES, 2019).

EFSAs veiledning kan brukes for miljørisikovurdering av fisk. Overføring av smittestoffer mellom oppdrettsfisk og ville fiskebestander vil være et sentralt punkt i risikovurderingen. Veiledningen er også egnet til å vurdere samspillet mellom oppdrettsfisk og det abiotiske miljøet.

Teknikkene som benyttes, både ved konvensjonell akvakultur og til genmodifisert fisk, har vært mye diskutert. Dette belyses i EFSAs veiledning, som beskriver prosedyrer for å frembringe og oppbevare oppdrettsfisk. Veiledningen for vurdering av effekt på helsen til mennesker og dyr kan også

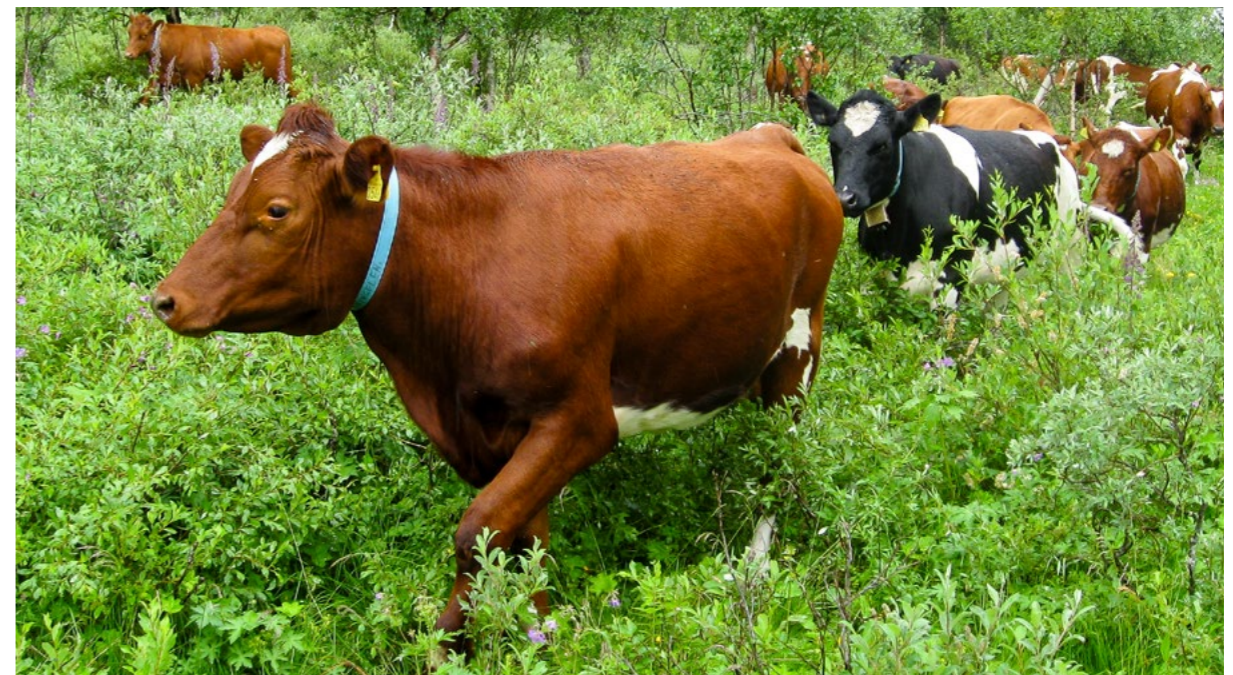
benyttes for genomredigerte fisk, i tråd med risikovurderingen av mat og fôr.

Veiledningen beskriver potensialet genmodifiserte pattedyr og fugler har til å spre seg og krysse seg med ikke-modifiserte slektninger. Det er ulike krav til pattedyr og fugler avhengig av i hvor stor grad de holdes avstengt fra omgivelsene. Disse kravene kan også benyttes for genomredigerte pattedyr og fugler.

Veiledningen for vurdering av smitte kan også benyttes for genomredigerte pattedyr og fugler. Det samme gjelder veiledningen for vurdering av samspill med målorganisme (som viruset i eksempel 5). EFSAs veiledning for risikovurdering av samspill mellom genmodifiserte pattedyr og fugler og andre organismer (ikke-målorganismer) berører mange ulike aspekter. De samme aspektene er relevante for risikovurdering av genomredigerte pattedyr og fugler.

Siden økosystemer er (iboende) komplekse vil det allikevel ikke være mulig å oppnå en risikovurdering som dekker alle aspekter. Derfor er det, som fremhevet i EFSAs veiledning svært viktig å vektlegge beskrivelsen av kunnskapshull og usikkerhet og risikoreducerende tiltak. Også når det gjelder vurdering av samspillet mellom pattedyr og fugler og deres abiotiske omgivelser, kan veiledningen benyttes for risikovurdering av genomredigerte pattedyr og fugler.

EFSAs veiledningen beskriver tilfeller der genmodifiserte dyr vil trenge tilpasset håndtering. Dette vil også være relevant for genomredigerte dyr. Kravet om å vurdere organismen med hensyn til helse og velferd vil gjelde både for genmodifiserte og genomredigerte pattedyr og fugler. Kravene som beskrives i veiledningen for risikovurdering av genmodifiserte pattedyr og fugler til bruk som mat og fôr, vil også kunne benyttes for genomredigerte pattedyr og fugler.



Prinsippene som beskrives i veiledningen for overvåkning av mulige negative effekter på miljøet vil kunne benyttes til vurdering av genomredigerte dyr, inkludert pattedyr, fugler og fisk. Avhengig av utfallet av miljørisikovurderingen vil det i ulike tilfeller stilles ulike metodiske krav til miljøovervåkning. Kravene vil variere etter type genomredigering og av hva slags miljø det genomredigerte dyret blir satt ut i. Det vil derfor stilles ulike krav til miljøovervåking i de fem eksemplene som er benyttet i rapporten. Det må lages en plan for overvåking i tråd med veiledningen for hver type genomredigerte dyr som skal settes ut, og det bør utføres generelt tilsyn i alle tilfeller. Eksempel 1 og 2 omhandler laks, som er viktig for Norge, både som oppdrettsfisk og som vill stedegen art. Det vil være nødvendig med en miljøovervåknings plan ved hvert enkelt tilfelle av genomredigert laks som settes ut. For genomredigerte kyr og griser (eksempel 4 og 5) må kunnskapshull og usikkerheter angående mulige effekter som

dyrene kan ha på miljøet, sammenlignes med deres ikke-genomredigerte komparatorer. Her må man også inkludere kunnskapshull og usikkerheter om mulig helserisiko for mennesker og dyr. Avhengig av genomredigering (SDN1 versus SDN3) kan overvåkingen av de genomredigerte dyrene være teknisk utfordrende. Ved små genetiske endringer kan det for eksempel være vanskelig å skille molekylært mellom genomredigerte dyr og naturlig forekommende genetiske varianter.

EFSAs veiledning er (funnet) egnet for alle trinnene i miljørisikovurderingen av genomredigerte dyr. Disse trinnene omfatter identifisering og beskrivelse av mulige skadevirkninger, vurderinger av eksponeringsgrad og risikokartlegging. Hvor mye data som kreves og hvordan de vektlegges vil avhenge av det genomredigerte dyret og anvendelsesområdet det er tiltenkt.

## Risikovurdering av genomredigerte mikroorganismer



Genomredigering av mikroorganismer har et bredt spekter av mulige bruksområder, spesielt innen lukkede gjæringsystemer til produksjon av spesifikke kjemiske forbindelser, inkludert legemidler. Genomredigerte mikroorganismer brukes i mindre grad til utvikling av nye produkter tiltenkt matkjeden. EFSA's veiledning for risikovurdering av genmodifiserte mikroorganismer har blitt vurdert med hensyn til risikovurdering av genomredigerte mikroorganismer. Det regulatoriske landskapet for mikroorganismer er komplekst. På grunn av den heterogene bruken, faller reguleringen under ett direktiv og flere EU-forskrifter, og EFSA har utviklet flere veiledningsdokumenter. Produktkategoriseringen som presenteres i EFSA's veiledning (EFSA, 2011d), åpner for differensiering i mengden data som

trengs for en risikovurdering. I motsetning til genmodifiserte dyr og planter, gir kjernebegrepet «kvalifisert antakelse av 'trygt'» (qualified presumption of safety (QPS)) et veldefinert utgangspunkt for den komparative tilnærmingen ved risikovurdering av genmodifiserte mikroorganismer. Kombinert med en sak-til-sak-vurdering gir dette både struktur og fleksibilitet i risikovurderingsprosessen. Den samme fleksibiliteten gjelder også for genomredigerte mikroorganismer, innen det regulatoriske rammeverket.

EFSA's veiledning om risikovurdering av genmodifiserte mikroorganismer og avledete produkter til bruk i mat- og fôr, kan også benyttes for genomredigerte mikroorganismer.

## Konklusjon

VKM tok initiativ til denne rapporten for å vurdere i hvilken grad det vil oppstå utfordringer når organismer utviklet ved genomredigering skal risikovurderes. I 2018 bestemte EU-domstolen at genomredigerte organismer skal defineres som genmodifiserte organismer (GMO). Det betyr at organismer som er utviklet med genomredigeringsteknikker er omfattet av krav og regelverk nedfelt i EUs lovgiving for GMO. I EU skal alle GMO-produkter til mat og fôr, og til utsetting, vurderes av Den europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (EFSA). Denne rapporten vurderer i hvilken grad EFSA's veiledning for risikovurdering av genmodifiserte organismer er egnet for genomredigerte organismer.

- EFSA's veiledning har en innebygd fleksibilitet som gjør den egnet for å vurdere helse- og miljørisiko for en rekke organismer med ulike egenskaper og bruksområder. Med utgangspunkt i en sak-til-sak-tilnærming, som inkluderer fareidentifisering, kan veiledningen brukes for genomredigerte organismer. Fareidentifiseringen legger grunnlaget for typen og omfanget av data som er nødvendig for en risikovurdering. VKM's rapport har ikke identifisert nye farer ved genomredigerte organismer som faller utenfor de vurderingsområdene som er inkludert i EFSA's veiledning.
- Evalueringen av veiledningen viser at de delene som omhandler helse- og miljørisikovurdering av nye egenskaper (dvs. fenotypen) kan benyttes for risikovurdering av alle kategorier av genomredigerte organismer. Veiledningen for miljørisikovurderinger, som i stor grad tar utgangspunkt i en organismes egenskaper og dens mulige effekter på biologisk mangfold ved etablering og spredning (for eksempel i Norge), kan også benyttes.
- Evalueringen av veiledningen viser at de delene som omhandler helse- og miljørisikovurdering av de(n) genetiske endringen(e) (dvs. genotypen) kan benyttes for risikovurdering av genomredigerte organismer hvor det er satt inn kodende gener eller lange DNA-fragmenter, dvs. genomredigerte organismer kategorisert som SDN3.

Disse delene av veiledningen kan imidlertid ikke benyttes fullt ut for genomredigerte organismer med små innsetninger eller delesjoner i DNA, eller punktmutasjoner, dvs. genomredigerte organismer kategorisert som SDN1 eller SDN2, eller som er utviklet ved ODM eller BE.

VKM's konklusjon er at EFSA's veiledning for risikovurdering av genmodifiserte organismer kan fungere som et rammeverk for risikovurdering av genomredigerte organismer. VKM mener imidlertid at det vil være hensiktsmessig å tilpasse veiledningsdokumentene til ulike kategorier av genomredigerte organismer, for å sikre at produktutvikler og risikovurderer har felles forståelse av type og mengde data som er nødvendig for å gjennomføre en risikovurdering.

# Perspektiver



Ved bruk av genomredigeringsteknikker kan man oppnå genetiske endringer som spenner fra veldig små genetiske endringer til genetiske endringer tilsvarende de endringene som per i dag blir produsert ved genmodifisering. Det er utfordrende å plassere et så heterogent sett genetiske endringer inn i et regulatorisk system som er utviklet for genmodifiserte organismer. Videre er mange av definisjonene, terminologien og begrepene i veiledningen til EFSA utviklet på et tidspunkt da genmodifiserte organismer nesten var synonymt med bruk av transgene teknikker, hvor DNA fra en fremmed art settes inn på et tilfeldig sted i genomet. Bruken av slike betegnelser kan fremdeles være gyldige for noen, men ikke alle organismer utviklet ved bruk av genomredigering.

VKM har i tillegg beskrevet flere temaer og prinsipper hvor det vil være nyttig med

en felles forståelse i fremtidige diskusjoner og beslutninger om risikovurdering av genomredigerte organismer:

i) Veiledningsdokumentenes dynamiske natur. EFSA reviderer og oppdaterer kontinuerlig veiledningen for risikovurdering av genmodifiserte organismer i takt med at det kommer nye produkter og prosesser. I dag er det mer enn 20 gjeldende dokumenter. Veiledningen med tekniske notater dekker derfor også nye teknologiske utviklinger, som bruk av omics og neste generasjons sekvenseringsteknologier, og til dels også teknikker for genomredigering.

ii) Viktigheten av sak-til-sak tilnærmingen. Som nevnt ovenfor, blir veiledningsdokumentene utviklet og oppdatert for å dekke et bredt sett av

organismer, miljøer og tiltenkt bruk. Derfor vil ikke alle veiledningsdokumenter, eller deler av dem, være like viktige eller relevante for alle enkeltsaker. En sak-til-sak basert tilnærming er vanlig i dagens risikovurdering av genmodifiserte organismer, og dette vil også gjelde også for genomredigerte organismer som faller under det samme regelverket.

iii) Begrunnelsen for påstander om naturlighet. Utvikling av organismer med nye egenskaper ved hjelp av genomredigeringsteknikker vil endre fremstillingen fra å bruke fremmed DNA (innsetting av transgener) for å oppnå nye egenskaper, til kun å redigere nukleotidsekvenser som allerede eksisterer i genomet. Utvikling av teknikkene for å redigere enkelt nukleotider i genomet, har ført til uttalelser om at slike prosesser og organismer også kunne ha oppstått naturlig, implisitt påstand om at disse bør unntas regulering. Redigeringstyper og organismer som rettfærdiggjør slike påstander, må avklares ytterligere.

iv) Behov for tydelige definisjoner og harmonisert bruk av terminologi. Genomredigering baseres på spesifikke metoder og gir opphav til mange ulike resultater som har behov for entydige og harmoniserte beskrivelser. For eksempel kan det være behov for å forklare bruk av ord som «ny», «nylig» eller «nylig uttrykt» om den endrede egenskapen (endrede proteinet). Per i dag er et «nytt protein» eller «nylig uttrykt egenskap» vanligvis forstått som et protein avledet fra et nyinnsatt gen via transgen-basert teknologi.

Ved hjelp av genomredigering kan den samme nye egenskapen oppnås gjennom både transgener (gen fra fremmed art), cisgener (gen fra samme art) eller intragener (endringer i egne gener), i noen tilfeller. Derfor vil betydningen av «ny» ha ulike nyanser avhengig av metodene som er brukt. Genomredigering gjør det mulig å innføre små nukleotid-endringer på bestemte steder i genomet, for eksempel i et område som kontrollerer uttrykket av et gen av interesse (i en regulatorisk sekvens), i selve genet eller i flere gener. Disse ulike tilnærmingene vil skape fenotyper med varierende grader av oppfattet «nyhet» og krever utvikling i terminologi utover det som hittil er etablert for genetiske endringer.

v) Risikovurderingens hovedfunksjonen er å redusere usikkerhet og øke forståelsen av kunnskapsgrunnlaget. Rapporten påpeker at en sentral betraktning bak EUs regelverk og EFSA's veiledning er behovet for å utelukke utilsiktede effekter, og dermed redusere usikkerhet. Risikovurderingen strekkes derfor utover vurderingen av produsentens data ved å inkludere uavhengig vitenskapelig litteratur. For å utelukke utilsiktede effekter er vurderinger av ernæringsmessig sammensetning, toksikologiske tester, og undersøkelse av allergifremkallende egenskaper, del av dokumentasjonen i søknader om godkjenning av genmodifiserte organismer til bruk som mat og fôr. Disse aspektene strekker seg utover data om genotypen og den molekylære karakterisering av den genetiske endringen i



organismen. Det er derfor viktig å ha en bred tilnærming i en risikovurdering.

vi) Mangelen på konsistens i kategoriene SDN1 og SDN2. De genetiske endringene som oppnås ved bruk av nukleaser kan deles inn i tre kategorier (se boks 1). Organismer med genetiske endringer kategorisert som SDN1 og SDN2 er utviklet ved genomredigeringsteknikker. I mange organismer er redigeringen rettet mot ett eller noen få proteinkodende gener som gir nye egenskaper (fenotype) basert på egenskapene til de endrede proteinene (endret proteinuttrykk), inkludert funksjonstap. Dette er eksempler som gir mulighet for en tydelig karakterisering. Genetiske endringer i kategoriene SDN1 og SDN2 kan også utvikles gjennom avl og foredling. Likevel er det eksempler på genetiske endringer i SDN1-kategorien, for eksempel små endringer i tre gener samtidig, som ikke vil forekomme

gjennom tradisjonell avl i en relevant tidsramme (Sanchez-Leon et al., 2018). Videre kan noen få nukleotidsendringer i regulatoriske gener føre til store endringer i fenotypen, i proteonom (proteinuttrykket) eller i ernæringsmessig profil, osv. Derfor kan ikke en liten endring i genomet likestilles med en lineær antagelse om en liten endring i fenotypen. Risikovurdering av fenotyper i SDN-1-kategorien kan variere mye. Dette aspektet må tas hensyn til når kategorisering av genomredigerte organismer og alternativer til dagens sak-til-sak tilnærming vurderes.

vii) Behov for å definere fraværet av vektorer, og negativ segreganters regulatoriske status. Negative (null) segreganter oppstår når genmodifiserte eller genomredigerte organismer mister innsatte transgener gjennom segregering/utavl/utkryssing, som for eksempel når CRISPR-maskineriet fjernes fra genomet etter å ha oppnådd på

tidlige utviklingsstadier vil sannsynligvis ha implikasjoner og konsekvenser for risikovurderingen og kan vanskeliggjøre regulatoriske tilnærminger.

viii) Kravene for validerte deteksjonsprotokoller. For å sikre riktig merking og sporbarhet spesifiserer EUs regulering behovet for validerte deteksjonsprotokoller for sporbarhet av genmodifiserte organismer som er godkjent for markedet. Dette kravet oppnås for genmodifiserte organismer fordi alle nåværende kommersialiserte organismer har innsatte DNA-sekvenser som er unike. For noen genomredigerte organismer (for eksempel kategorisert som SDN1-2, ODM og BE), kan utviklingen av validerte deteksjonsprotokoller bli utfordrende. Disse protokollene vil også være vanskelig å anvende på organismer som inneholder flere redigeringer som ikke er genetisk koblet. Regulatoriske krav knyttet til mulighet for deteksjon, bør avklares videre. VKM bemerker likevel at muligheten til å fullføre en risikovurdering av en genomredigert organisme basert på EFSA's veiledning, sannsynligvis ikke vil avhenge av validerte protokoller. Dette er fordi risikovurderingen kun vurderer produktet og produksjonsprosessen.

ix) Fremveksten av nye metoder for datainnsamling. I en søknad til EU om godkjenning av en genmodifisert organisme er det tradisjonelt søkeren som produserer og leverer dataen som er nødvendige for risikovurdering. I dag tillater informasjonsteknologi en bredere tilnærming til datainnsamling, deling og analyser, inkludert tilnærminger basert på kunstig intelligens. Den videre utvikling av (øko)systemtilnærminger, kombinert med økt dataprosesseringskapasitet, vil sannsynligvis

bli stadig mer verdifull i miljørisikovurdering. I 2021 publiserte EFSA en miljørisikovurdering ang. bier, hvor de omtaler modellering, og anbefaler en bredere og mer holistisk miljøtilnærming innen risikovurdering (EFSA, 2021b).

x) Det presserende behovet for harmoniserte regulatoriske regelverk. Genomredigerte organismer og prosesserte produkter fra genomredigerte organismer som er tiltenkt markedet er på ulike utviklingsstadier. Det har blitt gjennomført flere feltforsøk i henhold til nasjonal lovgivning, og noen produkter har nådd et kommersialisert stadium/er klar for markedsføring/kommersialisering (Menz et al., 2020). I fravær av et harmonisert internasjonalt regelverk, har nasjonale myndigheter hatt ulike tilnærminger til vurdering og regulering, og etablert konsensus om regulatoriske status (Schmidt et al., 2020). Dette heterogene landskapet har skapt usikkerhet for produktutviklere, både når det gjelder regulatorisk status og muligheter for eksport til internasjonale markeder. Det gjelder også for det europeiske markedet, hvor nasjonale myndigheter har behandlet søknader om feltforsøk på ulike måter. SDN-baserte produkter er foreløpig ikke godkjent for EU-markedet. Det er derfor begrenset med erfaring tilgjengelig for risikovurderere, søkere og andre interessegrupper. SDN-based products are not yet authorised for the EU market. There is therefore limited harmonisation and experience available to risk assessors, applicants and other stakeholders.

# Referanser

Andersson M., Turesson H., Nicolia A., Falt A.S., Samuelsson M., Hofvander P. (2017) Efficient targeted multiallelic mutagenesis in tetraploid potato (*Solanum tuberosum*) by transient CRISPR-Cas9 expression in protoplasts. *Plant Cell Reports* 36:117-128. DOI: 10.1007/s00299-016-2062-3.

Bevacqua R.J., Fernandez-Martin R., Savy V., Canel N.G., Gismondi M.I., Kues W.A., Carlson D.F., Fahrenkrug S.C., Niemann H., Taboga O.A., Ferraris S., Salamone D.F. (2016) Efficient edition of the bovine PRNP prion gene in somatic cells and IVF embryos using the CRISPR/Cas9 system. *Theriogenology* 86:1886-1896.e1. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2016.06.010.

Bioteknologirådet. (2018) Report by The Norwegian Biotechnology Advisory Board: "Proposal for relaxation of Norwegian regulations for deliberate release of genetically modified organisms (GMO), with applicability also for EU legislation. <https://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2019/03/2019-04-16-Genteknologilovenkomplett-ENGELSK.pdf>.

Bolstad G.H., Hindar K., Robertsen G., Jonsson B., Saegrov H., Diserud O.H., Fiske P., Jensen A.J., Urdal K., Naesje T.F., Barlaup B.T., Floro-Larsen B., Lo H., Niemela E., Karlsson S. (2017) Gene flow from domesticated escapes alters the life history of wild Atlantic salmon. *Nature Ecology & Evolution* 1. DOI: ARTN 012410.1038/s41559-017-0124.

Burkard C., Lillico S.G., Reid E., Jackson B., Mileham A.J., Ait-Ali T., Whitelaw C.B.A., Archibald A.L. (2017) Precision engineering for PRRSV resistance in pigs: Macrophages from genome edited pigs lacking CD163 SRCR5 domain are fully resistant to both PRRSV genotypes while maintaining biological function. *Plos Pathogens* 13:28. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006206.

Burkard C., Opriessnig T., Mileham A.J., Stadejek T., Ait-Ali T., Lillico S.G., Whitelaw C.B.A., Archibald A.L. (2018) Pigs Lacking the Scavenger Receptor Cysteine-Rich Domain 5 of CD163 Are Resistant to Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus 1 Infection. *Journal of Virology* 92:13. DOI: 10.1128/jvi.00415-18.

Cai P., Gao J., Zhou Y. (2019) CRISPR-mediated genome editing in non-conventional yeasts for biotechnological applications. *Microb Cell Fact* 18:63. DOI: 10.1186/s12934-019-1112-2.

Carlson D.F., Lancto C.A., Zang B., Kim E.S., Walton M., Oldeschulte D., Seabury C., Sonstegard T.S., Fahrenkrug S.C. (2016) Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology* 34:479-481. DOI: 10.1038/nbt.3560.

Datsomor A.K., Olsen R.E., Zic N., Madaro A., Bones A.M., Edvardsen R.B., Wargelius A., Winge P. (2019a) CRISPR/Cas9-mediated editing of Delta 5 and Delta 6 desaturases impairs Delta 8-desaturation and docosahexaenoic acid synthesis in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Scientific Reports* 9. DOI: ARTN1688810.1038/s41598-019-53316-w.

Datsomor A.K., Zic N., Li K., Olsen R.E., Jin Y., Vik J.O., Edvardsen R.B., Grammes F., Wargelius A., Winge P. (2019b) CRISPR/Cas9-mediated ablation of elov12 in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) inhibits elongation of polyunsaturated fatty acids and induces Srebp-1 and target genes. *Scientific Reports* 9:7533. DOI: 10.1038/s41598-019-43862-8.

Doudna J.A., Charpentier E. (2014) Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPRCas9. *Science* 346:1258096. DOI: 10.1126/science.1258096.

EC. (2001) Directive 2001/18/EC of the European parliament and of the council of 12 March 2001 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02001L0018-20190726>.

EC. (2003a) Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed (Text with EEA relevance). Document 02003R1829-20210327. EUR-Lex. European Union Law. Official website of the European Council. <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1829/2021-03-27>.

EC (2003b). Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition (Text with EEA relevance). <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1831/oj>.

EC. (2021a) EC study on new genomic techniques. On 29 April 2021, the European Commission published a study regarding the status of New Genomic Techniques under Union law. [https://ec.europa.eu/food/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology/ec-study-new-genomic-techniques\\_en](https://ec.europa.eu/food/plants/genetically-modified-organisms/new-techniques-biotechnology/ec-study-new-genomic-techniques_en).

EC. (2021b) European Union Reference Laboratory for Genetically Modified Food and Feed (EURL GMFF). Performs the scientific assessment and validation of detection methods for GM Food and Feed as part of the EU authorisation procedure. It also assists National Reference Laboratories (NRL) for GMO control in the EU Member States. The EURL GMFF is supported by the ENGL, the European Network of GMO Laboratories, and hosted by the Joint Research Centre (JRC) of the European Commission. <https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/>.

EFSA. (2010) Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants. *EFSA Journal* 2010;8(11):1879.

EFSA. (2011a) Guidance for risk assessment of food and feed from genetically modified plants. *EFSA Journal* 2011;9(5):2150.

EFSA. (2011d) Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use. *EFSA Journal* 2011;9(6):2193. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2193>.

EFSA. (2012a) Guidance on the risk assessment of food and feed from genetically modified animals and on animal health and welfare aspects. *EFSA Journal* 2012;10(1):2501.

EFSA. (2012b) Scientific opinion addressing the safety assessment of plants developed through cisgenesis and intragenesis. *EFSA Journal* 2012;10(2):2561. DOI:<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2561>.

EFSA. (2013) Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals. *EFSA Journal* 2013;11(5):3200.

EFSA. (2020a) Evaluation of existing guidelines for their adequacy for the microbial characterisation and environmental risk assessment of microorganisms obtained through synthetic biology. *EFSA Journal* 2020;18(10):6263. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6263>.

EFSA. (2020b) Adequacy and sufficiency evaluation of existing EFSA guidelines for the molecular characterisation, environmental risk assessment and post-market environmental monitoring of genetically modified insects containing engineered gene drives. *EFSA Journal* 2020;18(11):6297

EFSA. (2021a) GMO applications: regulations and guidance. EU legislation and EFSA guidance documents detail how to compile GMO applications dossiers and what type of scientific data and other information must be included. <https://www.efsa.europa.eu/en/applications/gmo/regulationsandguidance>.

EFSA. (2021b) A systems-based approach to the environmental risk assessment of multiple stressors in honey bees. *EFSA Journal* 2021;19(5):6607. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6607>.

EU. (2018) Judgment by the Court of Justice of the European Union, of 25 July 2018, to include genomeedited organisms in the GMO definition. Case C 528/16. <https://curia.europa.eu/juris/document/document>.

Friedrichs S., Takasu Y., Kearns P., Dagallier B., Oshima R., Schofield J., Moreddu C. (2019) Meeting report of the OECD conference on "Genome Editing: Applications in Agriculture-Implications for Health, Environment and Regulation". *Transgenic Res* 28:419-463. DOI: 10.1007/s11248-019-00154-1.

Gonen S., Jenko J., Gorjanc G., Mileham A.J., Whitelaw C.B.A., Hickey J.M. (2017) Potential of gene drives with genome editing to increase genetic gain in livestock breeding programs. *Genetics Selection Evolution* 49. DOI: 10.1186/s12711-016-0280-3.

Government.no. (1993) Gene Technology Act. Act of 2 April 1993 No. 38 Relating to the Production and Use of Genetically Modified Organisms, etc. <https://www.regjeringen.no/en/dokumenter/gene-technologyact/id173031/>.

Government.no. (2003) The Norwegian Food Act (Matloven). The purpose of the Act is to ensure healthy and nutritious foods promoting health, quality and consumer safety along the entire production chain, as well as environmentally friendly production. The Act further promotes plant and animal health. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-19-124> (only in Norwegian).

Government.no. (2020) The Norwegian Ministry of Climate and Environment assigned a Public Committee to assess questions related to gene technology. The mandate of the Committee is to prepare an updated knowledge base in the field of gene technology, and to consider amendments to the legal national framework. The report is expected in June 2022. <https://www.genteknologiutvalget.no/> (only in Norwegian).

Grohmann L., Keilwagen J., Duensing N., Dagand E., Hartung F., Wilhelm R., Bendiek J., Sprink T. (2019) Detection and Identification of Genome Editing in Plants: Challenges and Opportunities. *Front Plant Sci* 10:236. DOI: 10.3389/fpls.2019.00236.

IPBES. (2019) Global assessment report on biodiversity and ecosystem services of the Intergovernmental Science-Policy Platform on Biodiversity and Ecosystem Services. E. S. Brondizio, J. Settele, S. Díaz, and H. T. Ngo (editors). IPBES secretariat, Bonn.

Khalil K., Elayat M., Khalifa E., Daghash S., Elasad A., Miller M., Abdelrahman H., Ye Z., Odin R., Drescher D., Vo K., Gosh K., Bugg W., Robinson D., Dunham R. (2017) Generation of Myostatin Gene-Edited Channel Catfish (*Ictalurus punctatus*) via Zygote Injection of CRISPR/Cas9 System. *Scientific Reports* 7:12. DOI: 10.1038/s41598-017-07223-7.

Li Z., Liu Z.B., Xing A., Moon B.P., Koellhoffer J.P., Huang L., Ward R.T., Clifton E., Falco S.C., Cigan A.M. (2015) Cas9-Guide RNA Directed Genome Editing in Soybean. *Plant Physiol* 169:960-70. DOI: 10.1104/pp.15.00783.

Lillico S. (2019) Agricultural applications of genome editing in farmed animals. *Transgenic Research* 28:57-60. DOI: 10.1007/s11248-019-00134-5.

Menz J., Modrzejewski D., Hartung F., Wilhelm R., Sprink T. (2020) Genome Edited Crops Touch the Market: A View on the Global Development and Regulatory Environment. *Front Plant Sci* 11:586027. DOI: 10.3389/fpls.2020.586027.

Modrzejewski D., Hartung F., Lehnert H., Sprink T., Kohl C., Keilwagen J., Wilhelm R. (2020) Which Factors Affect the Occurrence of Off-Target Effects Caused by the Use of CRISPR/Cas: A Systematic Review in Plants. *Frontiers in plant science* 11:574959-574959. DOI: 10.3389/fpls.2020.574959.

Norris A.L., Lee S.L.S., Greenlees K.J., Tadesse D.A., Miller M.F., Lombardi H.A. (2020) Template plasmid integration in germline genome-edited cattle (vol 36, pg 163, 2019). *Nature Biotechnology* 38:503-503. DOI: 10.1038/s41587-020-0467-6.

Oishi I., Yoshii K., Miyahara D., Kagami H., Tagami T. (2016) Targeted mutagenesis in chicken using CRISPR/Cas9 system. *Scientific Reports* 6:10. DOI: 10.1038/srep23980. Oxitec. Web page. Oxitec is a developer of biological solutions to control pests that transmit disease, destroy crops and harm livestock. <https://www.oxitec.com/en/home/>.

Pompili V., Dalla Costa L., Piazza S., Pindo M., Malnoy M. (2020) Reduced fire blight susceptibility in apple cultivars using a high-efficiency CRISPR/Cas9-FLP/FRT-based gene editing system. *Plant biotechnology journal* 18:845-858. DOI: 10.1111/pbi.13253.

Pramanik D., Shelake R.M., Kim M.J., Kim J.Y. (2021) CRISPR-Mediated Engineering across the Central Dogma in Plant Biology for Basic Research and Crop Improvement. *Mol Plant* 14:127-150. DOI: 10.1016/j.molp.2020.11.002.

Ricroch A., Clairand P., Harwood W. (2017) Use of CRISPR systems in plant genome editing: toward new opportunities in agriculture. *Emerging Topics in Life Sciences* 1:169-182. DOI: 10.1042/etls20170085.

Sanchez-Leon S., Gil-Humanes J., Ozuna C.V., Gimenez M.J., Sousa C., Voytas D.F., Barro F. (2018) Lowgluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol J* 16:902-910. DOI: 10.1111/pbi.12837.

Schmidt S.M., Belisle M., Frommer W.B. (2020) The evolving landscape around genome editing in agriculture: Many countries have exempted or move to exempt forms of genome editing from GMO regulation of crop plants. *EMBO Rep* 21:e50680. DOI: 10.15252/embr.202050680.



## Referanser

- Shi J., Gao H., Wang H., Lafitte H.R., Archibald R.L., Yang M., Hakimi S.M., Mo H., Habben J.E. (2017) ARGOS8 variants generated by CRISPR-Cas9 improve maize grain yield under field drought stress conditions. *Plant Biotechnol J* 15:207-216. DOI: 10.1111/pbi.12603.
- Songstad D.D., Petolino J.F., Voytas D.F., Reichert N.A. (2017) Genome Editing of Plants. *Critical Reviews in Plant Sciences* 36:1-23. DOI: 10.1080/07352689.2017.1281663.
- Stout E., Klaenhammer T., Barrangou R. (2017) CRISPR-Cas Technologies and Applications in Food Bacteria. *Annu Rev Food Sci Technol* 8:413-437. DOI: 10.1146/annurev-food-072816-024723.
- Sun Z.L., Wang M., Han S.W., Ma S.Y., Zou Z.Y., Ding F.R., Li X.R., Li L., Tang B., Wang H.P., Li N., Che H.L., Dai Y.P. (2018) Production of hypoallergenic milk from DNA-free beta-lactoglobulin (BLG) gene knockout cow using zinc-finger nucleases mRNA. *Scientific Reports* 8:11. DOI: 10.1038/s41598-018-32024-x.
- Thygesen P. (2019) Clarifying the regulation of genome editing in Australia: situation for genetically modified organisms. *Transgenic Res* 28:151-159. DOI: 10.1007/s11248-019-00151-4.
- Van der Meer P., Angenon G., Bergmans H., Buhk H.J., Callebaut S., Chamon M., Eriksson D., Gheysen G., Harwood W., Hundleby P., Kearns P., McLoughlin T., Zimny T. (2021) The Status under EU Law of Organisms Developed through Novel Genomic Techniques. *European Journal of Risk Regulation*. 2021 Jan 6. <https://doi.org/10.1017/err.2020.105>.
- Van Eenennaam A.L. (2017) Genetic modification of food animals. *Current Opinion in Biotechnology* 44:27-34. DOI: 10.1016/j.copbio.2016.10.007.
- Veillet F., Perrot L., Chauvin L., Kermarrec M.P., Guyon-Debast A., Chauvin J.E., Nogue F., Mazier M. (2019) Transgene-Free Genome Editing in Tomato and Potato Plants Using Agrobacterium-Mediated Delivery of a CRISPR/Cas9 Cytidine Base Editor. *International Journal of Molecular Sciences* 20. DOI: ARTN 40210.3390/ijms20020402.
- VKMs assignment. (2020) Assignment on scientific assessments of health and environmental risk and coexistence of genetically modified organisms and derived products applied for under Directive 2001/18/EC and Regulation 1829/2003. Commissioned to the Norwegian Committee for Food and Environment (VKM), by The Norwegian Food Safety Authority and the Norwegian Environment Agency.
- VKM (2021). Genome editing in food and feed production – implications for risk assessment. Scientific Opinion of the Scientific Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. VKM Report no: 2021:18
- Wargelius A., Leininger S., Skaftnesmo K.O., Kleppe L., Andersson E., Taranger G.L., Schulz R.W., Edvardsen R.B. (2016) Dnd knockout ablates germ cells and demonstrates germ cell independent sex differentiation in Atlantic salmon. *Scientific Reports* 6. DOI: ARTN 2128410.1038/srep21284.
- Xu J., Xu X., Zhan S., Huang Y. (2019) Genome editing in insects: current status and challenges. *National Science Review* 6:399-401. DOI: 10.1093/nsr/nwz008.



## Vitenskapskomiteen for mat og miljø

Norwegian Scientific Committee for Food and Environment

Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM)  
4404 Nydalen  
N - 0403 Oslo, Norge  
Telefon: +47 21 62 28 00  
E-post: [vkm@vkm.no](mailto:vkm@vkm.no)