

Svar på spørsmål fra Miljødirektoratet til VKMs tilleggsoppdrag

- 1. VKM opprettholder risikokategorien potensiell høy risiko. Vi oppfatter at dette er på bakgrunn av at dokumentasjonen levert av søker i siste runde viser en høy feilrate i genotypingsresultatene. Gitt et scenario om at søker genotyper de 163 fiskene på nytt og finner at resultatene er identiske med forrige genotyping, vil dette påvirke VKMs konklusjonene i VKMs risikovurdering? Hvorfor/hvorfor ikke?**

Svar: Ytterligere genotyping vil kun redusere usikkerheten knyttet til om fisken er korrekt sekvensert. Risiko uttrykkes som en funksjon av sannsynlighet og mulig konsekvens. VKM konkluderer med at sannsynligheten for at disse er feil sekvensert er meget lav, og kan i risiko-sammenheng ikke bli lavere. Sannsynligheten vil ikke påvirke den potensielle konsekvensen, og risikokategorien vil således ikke kunne endres, uavhengig av hvor sikker man er på genotypingen.

- 2. Miljødirektoratet oppfatter at VKM konkluderer med at *de 61 forsøksfiskene som ble analysert er sterile* på bakgrunn av histologidokumentasjonen og vurderinger av histologieksperten fra PatoGen AS. Disse forsøksfiskene har bestemte typer mutasjoner. Vi noterer oss at VKM ikke omtaler videre hva dette kan indikere for framtidige forsøk, om det kan antas at alle forsøksfisk med de analyserte mutasjonene kan anses å være sterile. Tidligere har VKM svart oss følgende; "VKM [anser] at individer som har tilsvarende genotype som et tilstrekkelig antall individer som er bekreftet sterile (gjennom morfologisk/histologisk dokumentasjon, understøttet av genuttryksanalyse for dnd og vasa) å ha lav nok risiko og tilstrekkelig lav usikkerhet til å kunne benyttes i feltforsøk. Det anses som svært usannsynlig at disse kan spre sterilitetsalleler så lenge mutasjonen er bekreftet å gi korrekt fenotype (ingen gonadeutvikling)." Kan VKM gi en nærmere vurdering hvilken betydning disse resultatene har, utover at de viser sterilitet for de 61 forsøksfiskene? Og eventuelt forklare om disse tidligere vurderingene har endret seg nå.**

Svar: Den mutasjonen som er analysert med flest individer er del8. Dette er derfor den vi med størst sikkerhet kan si gir sterilitet i del8/del8. (Noen av del8/del8 viste seg å være del8/ins1 og er tatt ut av forsøket). De andre mutasjonene er studert via færre individer, men VKM har ikke funnet noe tegn på fertilitet blant de analyserte.

- 3. Er det sannsynlig at det man ser på histologi nå kan endre seg når fisken blir kjønnsmoden?**

Svar: Nei, det er usannsynlig.

- 4. Referanse til figur om risikokategorier i VKM rapporten 2023 mangler. Denne ser ut til å gjelde planter. Er den relevant for fisk?**

Svar: Risikometodikken som benyttes, og det refereres til, er standard metodikk og er uavhengig av organisme.

5. Kan dere forklare om usikkerheten er av vitenskapelig karakter - er det er hull i vitenskapelig litteratur, og at man vet lite om området fra forskningen? Eller er usikkerheten av "praktisk" karakter – altså knyttet til søkers gjennomføring av forsøket, og usikkerhet omkring søkers data?

Svar: Det er iboende usikkerhet knyttet til metoden med mosaiske CRISPR-genererte KO-foreldre (F0) da dette gir veldig mange forskjellige alleler i forsøksfiskene (F1). Det finnes andre tilnærminger for å produsere CRISPR-forsøksdyr med kun én mutasjon som kan karakteriseres grundig. Dette er beskrevet i VKM Report 2023:20 (kap 5).

Den vitenskapelige usikkerheten er høy knyttet til atferd av både helt og delvis steril fisk i naturen, siden eksperimentene som kunne gitt informasjon ikke er utført.

Dette er første søknad om utsetting av genredigert fisk i feltforsøk. Det kan ikke forventes at det eksisterer litteratur mht. miljø-risikovurdering, og spesielt ikke for denne typen mutasjoner som kan ha en negativ påvirkning dersom den skulle spres til ville populasjoner.