



Uttalelse fra Faggruppe for genmodifiserte organismer i Vitenskapskomiteen for mattrygghet

9.05.08

Helse- og miljørisikovurdering av Monsanto's genmodifiserte bomull MON 88913 (EFSA/GMO/UK/ 2007/41)

SAMMENDRAG

Helse- og miljørisikovurderingen av den genmodifiserte herbicidresistente bomullslinjene MON 88913 fra Monsanto (EFSA/GMO/UK/2007/41) er utført av Faggruppe for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet. Mattilsynet og Direktoratet for naturforvaltning (DN) ber Vitenskapskomiteen for mattrygghet om å vurdere den genmodifiserte bomullslinjen MON 88913 til bruk i næringsmidler og fôrvarer, men ikke for dyrking.

Vurdering av den genmodifiserte bomullen er basert på dokumentasjon som er gjort tilgjengelig på EFSA's nettside GMO EFSA-net. I tillegg er det benyttet informasjon fra uavhengige vitenskapelige publikasjoner i vurderingen. MON 88913 er vurdert i henhold til tiltenkt bruk og i overensstemmelse med kravene i genteknologiloven, forskrift om konsekvensutredning etter genteknologiloven, forordning 1829/2003/EF, samt kravene i EUs utsettingsdirektiv med annekser. Videre er EFSA's retningslinjer for risikovurdering av genmodifiserte planter (EFSA 2006a) og Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) konsensusdokument for bomull (OECD 2004) lagt til grunn for vurderingen. Den vitenskapelige vurderingen omfatter transformeringsprosess og vektorkonstruksjon, karakterisering og nedarving av det transgene konstruktet, komparativ analyse av ernæringsmessig kvalitet, mineraler, kritiske toksiner, antinæringsstoffer, allergener og nye proteiner, samt agronomiske egenskaper, potensiale for genoverføring og ikke intenderte effekter på fitness.

Bomullslinjen MON 88913 er fremkommet ved *Agrobacterium*-mediert transformasjon av planteceller fra den kommersielle bomullssorten 'Coker 312'. MON 88913 uttrykker CP4-EPSPS-proteiner, som er resultat av introduksjon av *cp4-epsps*-genet fra jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens*. Genet koder for enzymet 5-enolpyruvylsikiimat-3-fosfatsyntetase, som omdanner fosfoenolpyruvat og sikimat-3-fosfat til 5-enolpyruvylsikiimat-3-fosfat, en viktig metabolitt i syntesen av aromatiske aminosyrer. I motsetning til plantens enzym er det bakterielle enzymet også aktivt ved nærvær av N-fosfonometylglycin (glyfosat). De transgene plantene vil derfor tolerere høyere doser av herbicider med virkestoff glyfosat sammenlignet med konkurrerende ugras. Produkter av MON 88913 vil bli markedsført under handelsnavnet Roundup Ready® Flex.

Det er hovedsakelig oljen fra bomullsfrø som brukes som menneskeføde, mens biprodukter fra oljeproduksjonen brukes som fôr. Analysene av ernæringsmessige viktige komponenter i frø ble vurdert. Det ble bemerket at noen av de komponenter som OECDs konsensusdokument (OECD 2004)

anbefaler analysert for bomull ikke er utført. Det er funnet statistiske forskjeller for enkelte komponenter. De statistiske forskjellene for disse komponentene er ikke konsistente da forskjellene som er påvist i enkelte forsøksfelt, ikke er påvist i de andre forsøksfeltene. Faggruppen anser analysene for å være tilstrekkelige for en vurdering av MON 88913 til bruk som mat og fôr.

Informasjon vedrørende allergenitet viser at for de parametere som er målt, har ikke det uttrykte proteinet likheter med kjente allergener eller egenskaper som tilsier at det er allergenet.

Faggruppen konkluderer med at bomullsolje fra MON 88913 er vesentlig lik olje fra umodifiserte bomullsfrø, og finner ikke at bruk av olje fra MON 88913 utgjør noen større helserisiko enn kommersiell olje fra umodifiserte bomullsplanter. Faggruppen finner også at fôr fra bomullsfrø fra MON 88913 er vesentlig lik fôr fra umodifiserte bomullsfrø, og anser ikke at fôr fra MON 88913 utgjør større helserisiko enn fôr fra umodifiserte bomullsplanter.

Søknaden gjelder godkjenning av bomullshybriden MON 88913 for import og prosessering under direktiv 2001/18/EF del C, og til bruk i næringsmidler og fôrvarer under forordning (EF) 1829/2003. Faggruppen har derfor ikke vurdert mulige miljøeffekter knyttet til dyrking av bomullshybriden. Det er ingen indikasjoner på økt sannsynlighet for spredning, etablering og invasjon av bomullslinjen i naturlige habitater eller andre arealer utenfor jordbruksområder som resultat av frøspill i forbindelse med transport og prosessering. Bomull dyrkes ikke i Norge, og det er ingen stedegne eller introduserte viltvoksende arter i den europeiske flora som bomull kan hybridisere med.

Nøkkelord

Bomull, *Gossypium hirsutum* L., genmodifisert bomull, MON 88913, herbicidtoleranse, CP4-EPSPS protein, helsemessig trygghet, helse, miljø, forordning 1829/2003/EF

INNHOLDSFORTEGNELSE

| | |
|---|----|
| SAMMENDRAG | 1 |
| VURDERT AV (MEDLEMMER AV FAGGRUPPE GENMODIFISERTE ORGANISMER) | 3 |
| BAKGRUNN | 4 |
| OPPDRAG FRA MATTILSYNET OG DIREKTORATET FOR NATURFORVALTING..... | 4 |
| RISIKOVURDERING | 5 |
| KONKLUSJON | 14 |
| REFERANSER | 15 |
| VEDLEGG | 17 |

VURDERT AV

Faggruppe for genmodifiserte organismer:

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

Koordinatorer fra sekretariatet: Arne Mikalsen og Merethe Aasmo Finne

BAKGRUNN

Faggruppe for genmodifiserte organismer under Vitenskapskomiteen for mattrygghet er blitt bedt av Mattilsynet og Direktoratet for naturforvaltning om å foreta en vitenskapelig vurdering av helse- og miljørisiko ved en eventuell godkjenning av den genmodifiserte bomullslinjen MON 88913 fra Monsanto Europe S.A. (EFSA/GMO/UK/2007/41). MON 88913 er søkt omsatt i EU/EØS-området under forordning (EF) Nr. 1829/2003 om genmodifiserte næringsmidler og fôrvarer (artiklene 5,17,3(1c) og 15(1c), og i overensstemmelse med direktiv 2001/18/EF, del C. Søknaden omfatter bruksområdene import, prosessering, næringsmidler og fôrvarer, og ble fremmet og anbefalt av britiske myndigheter i april 2007. Søknaden ble lagt ut på EFSAnet 19.oktober 2007, med frist på 90-dager for innspill fra EU- og EØS/EFTA-landene. Norge har ikke tidligere uttalt seg om bomullslinjen MON 88913.

MON 88913 er godkjent for omsetning i USA, Australia og Sør-Afrika for alle bruksområder, inkludert dyrking (Agbios 2008). I Canada, Japan Korea, Mexico og Filippinene er bomullslinjen tillatt brukt som næringsmiddel og/eller fôrvare (se vedlegg).

Primærbruken av produkter fra bomullsfôr i Norge i dag er til matolje, mens biprodukter fra bomullsoljeproduksjonen brukes til dyrefôr

OPPDRAK FRA MATTILSYNET OG DIREKTORATET FOR NATURFORVALTING

Mattilsynet og Direktoratet for naturforvaltning har i brev datert 12.5.2006 (ref. 2006/17817) og 23.4.2008 (ref. 2008/4367 ART-BI-BRH) gitt Vitenskapskomiteen for mattrygghet i oppdrag å foreta løpende risikovurderinger av genmodifiserte næringsmidler og fôrvarer som faller inn under EUs forordning 1829/2003/EF. VKM er bedt om å vurdere helse- og miljøaspekter ved slike produkter, og på bakgrunn av vurderingene gi innspill til EFSAnet.

Søknad EFSA/GMO/NL/2007/41, genmodifisert bomullslinje MON 88913, ble lagt ut på EFSAnet 19. oktober 2007. Faggruppe for genmodifiserte organismer skal i tråd med oppdragsbrev utarbeide helse- og miljørisikovurdering av maislinjen til import og industriell prosessering, samt til bruk som næringsmiddel og fôrvare. Søknaden omfatter ikke dyrking. Vurderingen skal utføres i henhold til tiltenkt bruk og i overensstemmelse med prinsippene som er nedfelt i EFSAs retningslinjer for vurdering av genmodifiserte planter ("Guidance document of the scientific panel on genetically modified organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed" (EFSA 2006a).

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

Produktet som ønskes vurdert:

Genmodifisert bomull, EFSA/GMO/UK/ 2007/41, MON 88913.

Unik kode: MON-88913-8.

Status i EU: Søknad under forordning 1829/2003/EF. EFSAs frist for innspill er 19.01.08.

Ønsket svarfrist til Mattilsynet/DN: 19. januar 2008.

RISIKOVURDERING

1. Innledning

Helse- og miljøvurderingen av den genmodifiserte bomullslinjen MON 88913 er gjort i henhold til tiltenkt bruk og basert på den dokumentasjonen som er gjort tilgjengelig på EFSA's nettside GMO EFSA-net. I tillegg er det benyttet uavhengige vitenskapelige publikasjoner med referee i vurderingen. Vurderingen er gjort i overensstemmelse med kravene i genteknologiloven, forskrift om konsekvensutredning etter genteknologiloven, forordning 1829/2003/EF, samt kravene i EUs utsettingsdirektiv 2001/18/EF med annekser.

Faggruppe for genmodifiserte organismer har på faggruppemøtet 2.2.2005 vedtatt å bruke EFSA's retningslinjer som retningslinjer for vurdering av genmodifiserte planter. Prinsippene som er lagt til grunn for vurderingen er derfor hentet fra EFSA's dokument "Guidance document of the scientific panel on genetically organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed" (EFSA 2006a). Ved vurdering av vesentlig likhet har Faggruppen lagt vekt på OECDs konsensusdokument for bomull (OECD 2004), som gir anbefalinger over hvilke parametere som bør undersøkes.

I henhold til Vitenskapskomiteen for mattrygghets uttalelse på møtet 23. april 2004 har Faggruppe for genmodifiserte organismer vedtatt at i de sakene hvor EFSA har kommet med sine uttalelser før Faggruppe for genmodifiserte organismer får sakene til behandling, skal søknadene behandles på samme måte som i EU-landene, dvs. ved en noe forenklet risikovurdering. Det vil imidlertid bli tatt hensyn til særnorske forhold der slike kan påvises.

Det er kun medlemmene i Faggruppe for genmodifiserte organismer som har vurdert den genmodifiserte bomullen.

1.1. Beskrivelse av egenskap(er) og virkningsmekanismer

MON 88913 er fremkommet ved at hypocotylvev fra den kommersielle cv. 'Coker 312' er transformert ved hjelp av *Agrobacterium* mediert transformering. MON 88913 har fått satt inn et rekombinant DNA fragment med to ekspresjonskassetter. Ekspresjonskassetene inneholder *cp4-epsps*-genet fra jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens*. Genet koder for enzymet 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfatsyntetase (CP4-EPSP), som omdanner fosfoenolpyruvat og sikimat-3-fosfat til 5-enolpyruvylsikimat-3-fosfat, en viktig metabolitt i syntesen av aromatiske aminosyrer. I motsetning til plantens enzym er det bakterielle enzymet også aktivt ved nærvær av N-fosfonometyl glycin (glyfosat). De transgene plantene vil derfor tolerere høyere doser av herbicider med virkestoff glyfosat sammenlignet med konkurrerende ugras. Ved å sette inn to ekspresjonskassetter økes uttrykket av CP4-EPSP-enzymet i bladvev. I følge søker har MON 88913 fått økt toleranse for glyfosat under den kritiske reproduksjonsvekstfasen, samt at det blir større fleksibilitet mht sprøyting på senere stadier av vekstsesongen.

2. Molekylær karakterisering

2.1. Transformasjonssystem og vektorkonstruksjon

Til transformasjon er brukt *Agrobacterium* mediert transformering. *Cp4-epsps*-genet fra bakterien *A. tumefaciens* stamme CP4, ble klonet inn i plasmidet PV-GHGT35. Den binære vektoren PV-GHGT35 inneholder venstre og høyre grense T-DNA sekvenser. T-DNA området inneholder to tandem *cp4 epsp*-ekspresjonskassetter som ble overført til bomullens genom av *Agrobacterium tumefaciens* under *in vitro* transformasjonsprosess. Det rekombinante DNA-fragmentet er på 8512 basepar.

Transformanter ble selektert ved at de overlevde og vokste i nærvær av glyfosat. DNA-fragmentet inneholder ikke antibiotikaresistensen.

2.2. Karakterisering av geninnsettingen og genkonstruksjonen

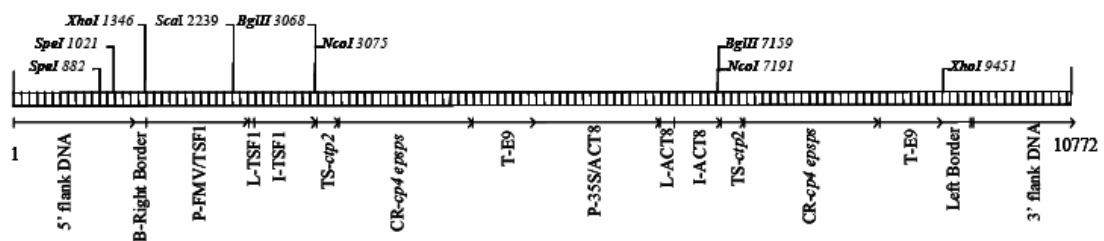
Southern blot og PCR har blitt brukt til karakterisering av det rekombinante DNA-fragmentet i planten. Molekylærbiologisk karakterisering viser at det er satt inn bare en kopi av rekombinant DNA-fragmentet i bomullens genom. Dette fragmentet inneholder de to ekspresjonskassetene:

cp4 epsps-ekspresjonskassett 1 inneholder:

- | | | |
|----|---------------------|--|
| a) | <i>P-FMV/Tsf1</i> | kimær promoter, bestående av 35S promoter fra brunrot mosaikkvirus og promoter til <i>Tsf1</i> genot fra <i>Arabidopsis thaliana</i> , |
| b) | <i>L-Tsf1</i> | ledersekvens fra exon 1 til <i>Tsf1</i> genot, stammer fra <i>Arabidopsis thaliana</i> . |
| c) | <i>I-Tsf1</i> | intron til <i>Tsf1</i> genot, stammer fra <i>Arabidopsis thaliana</i> |
| d) | <i>TS-cpt2</i> | DNA sekvens som koder for et optimalisert kloroplastoverføringspeptid, stammer fra <i>Arabidopsis thaliana</i> |
| e) | <i>CS-cp4 epsps</i> | <i>cp4-epsps</i> genot fra <i>Agrobacterium</i> stamme CP4 |
| f) | <i>T-e9 3'</i> | terminatorsekvens til <i>ribulose-1,5-difosfatkarboksylase</i> genot, stammer fra ert (<i>Pisum sativum</i>) |

cp4 epsps – ekspresjonskassett 2 inneholder:

- | | | |
|----|---------------------|---|
| g) | <i>P-35s/act8</i> | kimær promoter fra blomkålmosaikkvirus (CaMV) kombinert med promoter fra <i>act8</i> genot, stammer fra <i>Arabidopsis thaliana</i> |
| h) | <i>L-act8</i> | Ledersekvens fra <i>act8</i> genot som stammer fra <i>Arabidopsis thaliana</i> |
| i) | <i>I-act8</i> | Intron og flankerende exonsekvens fra <i>act8</i> genot som stammer fra <i>Arabidopsis thaliana</i> |
| j) | <i>TS-cpt2</i> | DNA sekvens som koder for et optimalisert kloroplastoverføringspeptid, stammer fra <i>Arabidopsis thaliana</i> |
| k) | <i>CS-cp4 epsps</i> | <i>cp4-epsps</i> genot fra <i>Agrobacterium</i> stamme CP4 |
| l) | <i>T-e9 3'</i> | terminatorsekvens til <i>ribulose-1,5-difosfatkarboksylase</i> genot som stammer fra ert (<i>Pisum sativum</i>) |



Figur 1. Rekombinant DNA-fragment i bomullens genom.

Karakterisering av geninnsettingen

Molekylærbiologiske analyser viser at det rekombinante fragmentet på ca. 10 kbp i planten inneholder de samme gener og genelementer som er på det tilsvarende fragmentet i plasmidet PV- GHGT35. CP4 EPSPS proteinet som uttrykkes i bomullsblad og -frø er undersøkt med Western-blot analyse og densitometri, SDS-PAGE og densitometri, MALDITOF massespektrometri og N-ende sekvensanalyse, samt glykosyleringsanalyse og CP4-EPSPS enzymaktivitetsanalyse. Analysene viser at CP4 proteinet er strukturelt og funksjonelt like det *E. coli*-produserte proteinet. Det ble ikke påvist glykoliseringssteder på proteinene. Genene på det rekombinante DNA-fragmentet i MON 88017 uttrykker EPSPS-protein som er identisk med proteinet som uttrykkes i jordbakterien *Agrobacterium* stamme CP4. PCR- og sekvenseringsanalyser av det rekombinante DNA fragmentet i MON 88913

viser at fragmentet er på 8512 nukleotider (bp). Det er foretatt sekvenseringsanalyser av flankesekvensene til det rekombinante DNA fragmentet, 1231 bp oppstrøms fra 5'-flanke-enden til fragmentet og 1029 bp nedstrøms fra 3'-flanke-enden til innskuddet.

2.3. Informasjon vedrørende uttrykk av innsatte gener og åpne leserammer (ORF)

Mengde CP4-EPSPS protein i blad(OSL2) og frø er i feltforsøkene i USA målt til henholdsvis 170 ± 44 $\mu\text{g/g}$ ferskvekt (variasjonsbredde = 63 - 260) og 310 ± 110 $\mu\text{g/g}$ ferskvekt (variasjonsbredde = 67 - 550), og i Australia er proteinmengden målt til henholdsvis 250 ± 44 $\mu\text{g/g}$ ferskvekt (variasjonsbredde = 140 - 330) og 280 ± 30 $\mu\text{g/g}$ ferskvekt (variasjonsbredde = 230 - 340). Prøvene som er analyserte stammer fra fire feltforsøk utført i USA i 2002 og i Australia i 2003-2004. Det er tatt ut fire prøver fra hvert feltforsøk. Til sammenligning er mengde CP4-EPSPS enzym i bladvev fra andre genmodifiserte bomullssorter (MON 1445, MON 531 x MON 1445, MON 15905 x MON 1445) og som inneholder en ekspresjonskasset, mellom 26 – 90 $\mu\text{g/g}$ ferskvekt.

Det gjort studier for å påvise åpne leserammer ved *cp4 epsps*-innskuddet. Det er listet opp 12 antatte åpne leserammer, 6 åpne leserammer, 3 oppstrøms og 3 nedstrøms, fra 5' - og 6 åpne leserammer, 3 oppstrøms og 3 nedstrøms, fra 3' enden av det rekombinante innskuddet. Fra 5' enden er det påvist tre åpne leserammer som teoretisk fører til avskrivning av tilstrekkelig lange polypeptider fra stoppkodon til stoppkodon. Fra 3' er det påvist 6 åpne leserammer som teoretisk fører tilstrekkelige lange polypeptider (80 aminosyrer) fra stoppkodon til stoppkodon. Homologi til de 9 hypotetiske uttrykte aminosyresekvensene som kan stamme fra disse åpne leserammene ble sammenlignet med aminosyresekvenser i basene Allpeptides, Toxin5 og Allergenbase AD4. I søkene etter homologi ble det bruket et vindu på 8 aminosyrer og med 7 aminosyrer relativt til det foregående vinduet (Codex 2003). Det ble påvist 3 antatt homologier til forskjellige proteiner. Ingen av disse teoretiske 9 polypeptidene ble av Monsanto karakterisert å ha strukturell relevant homologier til kjente allergener, toksiner eller farmakologisk aktive proteiner.

2.4. Nedarving og stabilitet av innsatt DNA

Genetisk og fenotypisk stabilitet er vist ved Southern analyse og spaltingsdata innen og over generasjoner. Fenotypiske spaltingsdata fra innavl av fire ulike generasjoner er i overensstemmelse med forventede spaltingstall. I følge søker viser også resultater fra Southern analyse at det rekombinante DNA-fragmentet er stabilt inkorporert i genomet.

2.5. Delkonklusjon

Molekylærbiologiske analyser viser at ett rekombinant fragment på ca. 10 kbp er satt inn i planten. Dette fragmentet inneholder de samme gener og genelementer som er på det tilsvarende fragmentet i bakteriens plasmid. Genene på det rekombinante DNA-fragmentet i MON 88913 uttrykker CP4-EPSPS-protein som er identisk med proteinet som uttrykkes i bakterien. Stabiliteten på det rekombinante DNA fragmentet er vist over mer enn 5 generasjoner. Faggruppen mener at karakteriseringen av det rekombinante innskuddet i MON 88913 er tilfredsstillende. Faggruppen setter spørsmålstegn ved stabiliteten til det store (ca. 10 kbp) rekombinante DNA fragmentet.

3. Komparative analyser

3.1. Valg av komparator og forsøksdesign

Søker opplyser at det er foretatt analyser av ernæringsmessige viktige komponenter av prøver fra MON 88913 dyrket i felt i USA i 2002 og 2004. I vekstsesongen 2002 ble forsøksfeltene lagt ut på fire lokaliteter i sentrale dyrkingsområder for bomull i USA (California, Georgia, Alabama og Texas). Dyrkningsområdene representerer forskjellige vekstmiljø for bomull. Hvert forsøksfelt bestod av et fullstendig randomisert blokkdesign med 4 gjentak. Fire umodifiserte, kommersielle bomullssorter ble

benyttet som referansemateriale i hvert av forsøkene, dvs. totalt 16 referansesorter. I tillegg ble det benyttet en ikke-transgen bomullslinje (MON 88913 (-)) som kontrollsort. MON 88913(-) har tilnærmet samme genetiske bakgrunn som den transgene linjen, men inneholder ikke T-DNA innskuddet, og uttrykker dermed ikke proteinet CP4-EPSPS. MON 88913(-) ble selektert fra spaltingspopulasjonen etter selvbestøvning av den opprinnelige hemizygote planten (R_0). De selekterte genotypene ble videre innavlet i to til tre generasjoner før de ble satt ut i feltforsøk. Alle blokkene ble behandlet med glyfosat. Dette er ikke i tråd med EFSAAs retningslinjer, der forsøk med herbicidresistente planter skal inkludere både behandling med og uten det aktuelle herbicidet.

I 2004 ble analysene av sammensetningen i bomullsfø basert på materiale fra 4 feltforsøk i henholdsvis Georgia, Mississippi, New Mexico og Texas. I disse forsøkene ble den transgene hybridene MON 88913 x MON 15985(-) sammenlignet med den umodifiserte hybridene MON 88913(-) x MON 15985(-). Test- og kontrollmaterialet ble selektert fra spaltingspopulasjonen etter selvbestøvning av hemizygote planter som inneholder glyfosattoleranse og insektsresistens. Slike hemizygote planter var resultatet av krysning mellom MON 88913 x MON 15985 og den konvensjonelle sorten 'Suregrow'. Monsanto hevder at den umodifiserte hybridene MON 88913(-) x MON 15985(-) er svært nær beslektet til den genmodifiserte bomullen, og derfor er en bedre egnet kontroll enn konvensjonell sort. I tillegg ble det benyttet 4 umodifiserte, kommersielle bomullssorter som referansemateriale i hvert av forsøkene, totalt 11 sorter. Hvert forsøksfelt bestod av et fullstendig randomisert blokkdesign med 3 gjentak. Det er tatt ut prøver fra alle fire blokkene fra hvert felt

Statistiske analyser

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

3.2. Analyser av ernæringsmessige komponenter

Hovedkomponenter i bomullsfø

Monsanto hevder at valget av analyseparametere er i henhold til aksepterte internasjonale standarder og henviser til OECD dokumentet. Valget av analyseparametere gjort i henhold til OECDs konsensusdokument for bomull (OECD 2004). Det er foretatt forskjellige analyser av hovedkomponenter i frø. Det ble analysert for aske, fett, protein, vann, karbohydrater, total fiber, ADF (acid detergent fiber), NDF (neutral detergent fiber), total kostfiber (total dietary fiber), kalorier, aminosyrer, fettsyrer(C8-C22), cyklopropenoid-fettsyrer (malvalin, sterkulin, og dihydrosterkulin syre), jern, kalium, kalsium, kobber, magnesium, mangan, natrium, sink, anti-næringsstoffet gossypol (fritt og totalt), samt aflatoksinene B₁, B₂, G₁ og G₂. Analysene ble utført under god laboratoriepraksis (GLP). Det er for feltforsøket i 2002 funnet 29 signifikante statistiske forskjeller ($p < 0,05$) av 265 statistiske sammenligninger, og for feltforsøket i 2004 er det funnet 23 statistiske forskjeller av 260 sammenligninger. For alle analyserte komponenter ligger verdiene innenfor 99 % toleranseintervall til de kommersielle referansesortene som ble benyttet i denne studien.

Fettsyresammensetning i bomullsfø

Fettsyresammensetningen i frø er analysert i henhold til OECDs konsensusdokument for bomull. Det ble analysert for 10 fettsyrer. Over alle feltforsøkene for 2002 er det funnet forskjeller for oljesyre (<11 %) og linolsyre (<5 %), og for 2004 er det funnet forskjell for oljesyre (< 5 %). For de andre fettsyrene er det ikke funnet statistiske forskjell, og verdiene for alle fettsyrene ligger innenfor typiske verdier for andre bomullssorter som er rapportert i litteraturen.

Aminosyrer i bomullsfø

Både essensielle og ikke-essensielle aminosyrer ble analysert. De aminosyrer som er målt er i henhold til OECD dokumentet. Over alle feltforsøkene er det funnet statistiske forskjeller for fenylalanin (< 1 %) og tryptofan (< 4 %) for 2002 og for histidin (< 2 %) for 2004. Verdien for alle aminosyrene

ligger innenfor 20 %, og for alle aminosyrene ligger verdiene innenfor de typiske verdiene som er rapportert i litteraturen.

Vitaminer

I henhold til OECDs konsensusdokument for bomull bør det undersøkes for vitamin E i olje. Det er ikke funnet statistiske forskjeller for vitamin E i olje for alle feltforsøkene.

Mineraler

Med unntak for selen er mineralene som er målt i henhold til OECDs konsensusdokument for bomull. Det funnet statistiske forskjeller for mangan (< 5 %) over alle feltforsøkene i 2002, og for kalsium (< 5 %) og natrium (ca. 50 %) over alle feltforsøkene i 2004. Forskjellen ligger innenfor typiske verdier for andre bomullssorter som er rapportert i litteraturen.

Antiernæringsstoffer

Det er ikke funnet store statistiske forskjeller for gossypol og syklopropenoidfettsyrene.

Toksiner

Mengder av aflatoksinene B₁, B₂, G₁ og G₂ er ikke påvist over påvisningsgrensen på 1 ppb.

Analyse av protein og DNA i raffinert bomullsolje

Monsanto henviser til tidligere analyser av raffinert bomullsolje for protein og DNA. Disse analysene viser at protein og DNA ikke kan påvises over påvisningsgrensene.

3.3. Agronomiske egenskaper

Analyser av variasjon i morfologiske og agronomiske karakterer er basert feltforsøk med bomullslinjen MON 88913 i USA i 2002 og 2004. I tillegg er karakterer knyttet til frøkvile og spireegenskaper testet ved hjelp av standardiserte spireanalyser. I vekstsesongen 2002 ble det gjennomført fenotypiske registreringer på 14 lokaliteter i representative områder for bomullsdyrking i 11 ulike stater. Tilsvarende ble det gjennomført feltforsøk med MON 88913 på fem lokaliteter i 2004. Den ikke-transgene linjen MON 88913(-), med tilnærmet samme genetiske bakgrunn som testlinjen, ble benyttet som kontrollsort i alle forsøkene (se kap. 3.1). Det ble benyttet 4 umodifiserte, kommersielle bomullssorter som referansmateriale i hvert av forsøkene, totalt 11 sorter. I forsøkene fra 2004 presenterer søker data der hybriden MON 88913 x MON 15985 (-) er benyttet som testmateriale. Etter konvensjonelle kryssinger mellom MON 88913 og MON 15985 ble F1-avkom tilbakekrysset til den umodifiserte linjen 3 ganger, etterfulgt av selvbestøvning av BC₃F₁ – planter. Test- og ikke transgene kontrollinjer (MON 88913(-) x MON 15985(-)) ble identifisert vha PCR-analyser i den spaltende BC₃F₂ – populasjonen. Forsøksfeltene i begge feltsesongene bestod av et fullstendig randomisert blokkdesign med henholdsvis 4 og 3 gjentak.

Forsøk 2002

Total 41 ulike fenotypiske karakterer ble evaluert i løpet av vekstsesongen 2002. Monsanto opplyser at det er foretatt registreringer av egenskaper knyttet til reproduksjon, spredning, vekst og utvikling, morfologi, kvalitet (frø, fiber), sjukdoms og insektsresistens, samt toleranse mot ulike abiotiske stressfaktorer. Det er foretatt statistiske analyser innen steder og kombinerte analyser over steder for hver karakter. De kombinerte analysene viser signifikante forskjeller ($p \leq 0,05$) mellom MON 88913 og kontrollinjen for karakterene blomstringstidspunkt, frøindeks (g/100 frø), frøavling og fiberkvalitet. I følge søker er imidlertid gjennomsnittsverdiene for disse parametrene innenfor variasjonsområdene for referansesortene og 99 % toleranseintervall. For de øvrige karakterene ble det ikke funnet signifikante forskjeller.

Forsøk 2004

Total 43 ulike fenotypiske karakterer ble evaluert i løpet av vekstsesongen 2004, i all hovedsak de samme variabler som i 2002. Statistiske analyser over steder viser signifikant ($p \leq 0,05$) høyere

frøavling hos testhybriden sammenlignet med kontrollen. Men igjen pekes det på at gjennomsnittsverdiene for denne karakteren ligger innenfor variasjonsområdene for referansessortene.

3.4. Delkonklusjon

Data som presenteres av søker er relatert til feltforsøk over to vekstsesonger, men på ulike lokaliteter i enkelte årene. Faggruppen finner at bruk av MON 88913 (-) som komparator i feltforsøkene i 2002, og hybridene MON 88913 x MON 15985 (-) og MON 88913(-) x MON 15985(-) som henholdsvis test- og kontrollinje i 2004 ikke er i tråd med EFSA's retningslinjer og de anbefalinger som er nedfelt i OECDs konsensusdokument for bomull. Faggruppen mener at Monsanto må forklare hvorfor det ikke er benyttet en kontroll som er en nær beslektet umodifisert bomullssort ("widely accepted conventional counterpart").

Det er funnet statistiske forskjeller i enkeltparametere. Forskjellene som er funnet er for de fleste komponenter innenfor 10 %. Verdiene for de enkelte analyserte komponentene ligger også innenfor verdiene for både de elleve og seksten forskjellige umodifiserte kommersielle referansebomullssortene, og også innenfor typiske verdier for andre bomullssorter som er rapportert i litteraturen. Faggruppen anser at de forskjellene som er påvist ikke har noen helsemessig betydning. Resultatene fra undersøkelsene som presenteres av agronomiske karakterer viser at med unntak av herbicidresistens er det ingen, eller små forskjeller mellom testlinjen og kontrollsorter.

4. Dokumentasjon av toksisitet og allergisitet

4.1. Toksisitet

Søknaden inneholder ikke dokumentasjon på føringforsøk på pattedyr med renfremstilt CP4 EPSPS-protein. Monsanto hevder at dette ikke er nødvendig siden dokumentasjon over disse føringforsøkene finnes i andre av Monsanto's søknader. Monsanto grunngir dette med at det er vist at det nye proteinet i planten er likt *E. coli* produsert protein, og er verken toksisk eller allergent.

*Føringforsøk på malle (*Ictalurus punctatus*)*

Det ble utført et 8 ukers føringforsøk med malle, 30 akvarier à 40 fisk. Føret bestod av 20 % røstet bomullsfrømel fra MON 88913, MON 88913(-) og fire kommersielle bomullssorter. De utførte undersøkelser av fiskefilet er protein, fett, vann og aske. Det ble ikke påvist noen vesentlige endringer i de undersøkte parametrene. Det ble ikke funnet forskjeller i overlevelse av fiskene. Monsanto konkluderer med at næringsverdien til mel fra genmodifisert MON 88913 er lik mel fra umodifisert bomull.

Subkronisk føringforsøk på rotter

Det ble utført et 13 ukers føringforsøk med hann- og hunnrotter, 3 grupper à 20 rotter/kjønn. Føret bestod av 2 % og 5 % bomullsfrømel fra MON 88913, samt 5 % MON 88913(-) i kontrollføret. Kroppsvekt og fôrinntak ble målt på alle dyrene en gang i uken. Det er utført makroskopiske og mikroskopiske undersøkelser av organene, samt klinisk patologisk undersøkelser av urin og blod fra 10 dyr i hver gruppe. Det ble ikke påvist noen vesentlige endringer i de undersøkte parametrene. Føringforsøket er blitt utført i henhold til OECDs retningslinjer nummer 408, subkroniske tester på dyr.

4.2. Allergisitet:

Det ble analysert for potensiell ekspresjon av peptider/proteiner som kan ha homologi til kjente allergener. Det ble påvist teoretisk 9 polypeptider som har strukturelle homologier til allergener, toksiner og farmakologisk aktive proteiner. Ingen av disse teoretiske 9 polypeptidene ble påvist å ha strukturelle og immunologiske relevante homologier til kjente allergener. CP4-EPSPS proteinet er analysert for potensiell homologi til kjente allergener. Det er ikke funnet strukturelle og

immunologiske relevante homologier til kjente allergene proteiner. Den mest signifikante likheten var til støvmiddallergeniet Der f II, med identitet på 30,5 % over 82 aminosyrer. Sammenligningen vist at lengden på overlappende sekvenser er 18 % av CP4-EPSPS enzymets 455 aminosyrer. Dette er lavere enn Codex sin anbefalte terskelverdi på 35 % for mulig kryssreaksjon til allergener (Codex 2003, 2004). Monsanto hevder at det er svært usannsynlig at det er kryssreaktivitet mellom CP4-EPSPS og Der f II allergenet, fordi kravet til allergen kryssreaktivitet er trolig ≥ 50 % aminosyreidentitet mellom proteinene (Aalberse, 2000). I de fleste tilfeller kreves det større enn 70 % identitet for kryssreaktivitet. CP4 EPSPS er testet i simulert magesaft. Proteinets degraderes fullstendig i løpet av 15 sekunder. Generelt er allergene proteiner stabile i simulert magesaft lenger enn 2 minutter. Størsteparten av allergene proteiner er vanligvis stabile i minst 60 minutter.

4.3. Delkonklusjon

Faggruppen konkluderer med at det er ingen grunn til å anta at den ernæringsmessige kvaliteten til frø fra den genmodifiserte bomullen er forskjellig fra frø fra umodifisert bomull.

5. Miljørisikovurdering

Monsantos søknad om godkjenning av den transgene bomullslinjen MON 88913 under forordning 1829/2003/EF omfatter bruksområdene næringsmidler, fôrvarer, import og prosessering. Søknaden gjelder ikke dyrking. Miljørisikovurderingen av MON 88913 er derfor avgrenset til mulige effekter av utilsiktet frøspredning i forbindelse med transport og prosessering til mat, fôr og industrielle formål. I tillegg vil indirekte eksponering gjennom gjødsel fra husdyr føret med biprodukter fra transgene bomullsfrø representere en mulig kilde til uønsket genspredning.

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

Slekten *Gossypium* (*Malvaceae*) består av om lag 50 diploide og allotetraploide arter, av disse er *G. arboretum*, *G. barbadense*, *G. herbaceum* og *G. hirsutum* domestiserte og benyttet som landbruksplanter (Brubaker et al 1999). *G. herbaceum* L. og *G. hirsutum* L. har vært dyrket i Sør-Europa siden 1800-tallet (EFSA 2006b). I dag er *G. hirsutum* L den arten som har størst dyrkingsomfang på verdensbasis, med India, Kina, USA og Pakistan som de største produsentlandene (FAOSTAT 2006). I Europa dyrkes det bomull i Hellas, Spania og noe i Bulgaria.

G. hirsutum L ('upland cotton') er opprinnelig en flerårig busk, men dagens kommersielle sorter dyrkes som ettårige kulturer. Bomullsplanten er tilpasset et subtropisk og tropisk klima og overvintring betinger månedlige gjennomsnittstemperaturer over 18° C. *G. hirsutum* L er en tetraploid og overveiende selvbefruktende art. Pollenkornene er relativt store, tunge og klebrige, og eventuell pollenspredningen skjer primært med humler og bier som vektorer. Graden av utkryssing varierer mellom sorter og tilstedeværelse av pollinatorer, og skjer normalt ved lave frekvenser (0-25 %) (Xanthopoulos & Kechagia 2000; Turley & Kloth 2002). Det er ingen stedege eller introduserte viltvoksende arter i den europeiske flora som *G. hirsutum* L kan hybridisere med. Spredte forekomster av forvillede planter fra *G. herbaceum* L. og *G. hirsutum* L. kan imidlertid forekomme (ref. EFSA 2006b).

Frø av dyrkede former av bomull har normalt ingen form for frøkvile (dormancy). Det er imidlertid kjent at ytre miljøbetingelser som lave jordtemperaturer og/eller fuktighet kan indusere sekundær (eksogen) frøkvile (OGTR 2002). Enkelte dyrkede sorter av bomull har endogen frøkvile, noe som skyldes forekomsten av 'harde frø'. Frøene må imidlertid ha mye sol og spirer bare under snevre klimatiske betingelser (optimal spiretemperatur 25 – 30 °C). Bomullsplanten krever en lang vekstsesong for frømodning (120-200 døgn), og under norske vekstforhold vil derfor eventuelle planter spirt fra spillfrø ikke kunne reproducere.

Spredning av bomull til andre habitater i Europa er i hovedsak begrenset av manglende frøkvile og liten toleranse for lave temperaturer. Det er ikke påvist forskjeller mellom den transgene bomullslinjen MON 88913 og konvensjonelle sorter med tilsvarende genetisk bakgrunn for disse karakterene, og det er ikke grunn til å anta at den introduserte egenskapen vil medføre økt fitness utenfor dyrkingsmiljø i forhold til ikke-transgene sorter av bomull.

5.2. Potensiale for genoverføring

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

5.2.1. Horisontal genoverføring

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

Ut fra dagens vitenskapelig innsikt mht barrierer for genoverføring mellom ubeslektede arter og flere års forskning for om mulig å framprovosere tilfeldig overføring av genetisk materiale fra planter til mikroorganismer, dyr eller mennesker gjennom inntak eller eksponering, er det ingenting som tyder på at transgenene i bomull MON 88913 skal kunne overføres til andre enn naturens kryssingspartnere dvs. annen dyrket bomull i Europa. Det er blant annet gjort forsøk som ser på stabilitet og opptak av DNA fra tarmkanalen hvor mus er oralt tilført M13 DNA. Det tilførte DNAet var sporbart i avføring opp til syv timer etter føring. Svært små mengder av M13 DNA (<0.1 %) kunne spores i blodbanene i en periode på maksimum 24 timer, mens M13 DNA ble funnet i opptil 24 timer i lever og milt (Schubbert et al. 1994). Ved oralt inntak av genmodifisert bomull er det vist at DNA er mer stabilt i tarmen hos personer med utlagt tarm sammenlignet med kontrollgruppen (Netherwood et al. (2004). I kontrollgruppen ble det ikke påvist GM DNA i faeces. Nielsen et al (2000) og De Vries og Wackernagel (2002) har undersøkt persistens av DNA og opptak av GM DNA i jord. I disse laboratorieforsøkene ble det detektert svært små mengder DNA som var overført fra planter til bakterier. Forutsetningen for at dette kunne skje var sekvenshomologi mellom plantetransgenet og mottagerbakterien.

Med bakgrunn i opprinnelse og karakter/egenskaper av de innsatte genene og mangel på seleksjonspress i fordøyelseskanal og/eller miljøet, er sannsynligheten for at horisontal genoverføring vil gi selektive fordeler eller økt fitness på mikroorganismer svært liten (Nielsen 2003). Det er derfor usannsynlig at gener fra bomull MON 88913 vil etableres stabilt i genomet til mikroorganismer i miljøet eller i fordøyelseskanalen hos mennesker eller dyr. Ut fra tilgjengelig kunnskap er det ikke grunn til å forvente at det vil skje horisontal genoverføring av DNA-materiale fra MON 88913.

5.2.2. Vertikal genoverføring

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

6. Vurdering av søkers dokumentasjon og kunnskapshull

- Bruk av MON 88913 (-) som komparator i feltforsøkene i 2002, og hybridene MON 88913 x MON 15985 (-) og MON 88913(-) x MON 15985(-) som henholdsvis test- og kontrollinje i 2004 er ikke i tråd med EFSA's retningslinjer og de anbefalinger som er nedfelt i OECDs konsensusdokument for bomull. Faggruppen mener at Monsanto må forklare hvorfor MON 88913 ikke er benyttet som testmateriale 2. forsøksår, og hvorfor det ikke er benyttet en ikke-transgen komparator med tilsvarende genetisk bakgrunn som kontroll ("widely accepted conventional counterpart").
- I følge EFSA's retningslinjer skal alle feltforsøk med herbicidresistente planter inkludere både blokker som er behandlet med tiltenkt herbicid og blokker uten herbicidbehandling.

KONKLUSJON

Det er funnet statistiske forskjeller i enkeltparametere, men verdiene for de enkelte analyserte komponentene ligger innenfor typiske verdier for andre bomullssorter som er rapportert i litteraturen. Faggruppen anser at disse forskjellene ikke har noen helsemessig konsekvens. Faggruppen konkluderer derfor med at det ikke er grunn til å anta at den ernæringsmessige kvaliteten til olje fra den genmodifiserte bomullsplanten er forskjellig fra olje fra umodifiserte bomullsplanter. Faggruppen ønsker imidlertid å påpeke at EFSAs retningslinjer med hensyn på valg av kontroll- og testlinjer ikke er fulgt.

Flere studier viser at proteinet CP4 EPSPS ikke er akutt toksisk eller allergent. Monsanto har utført og henviser til akuttstudier på rotter for dette proteinet. Disse studiene viser at proteinet ikke fører til påvisbare helseeffekter på dyrene. Imidlertid er ikke disse studiene dokumentert i denne søknaden. Faggruppen konkluderer med at det er lite sannsynlig at eksponering for CP4 EPSPS-proteinet i seg selv, og i de mengder som tilføres via fôr fra den genmodifisert bomull er fører til allergi eller toksiske effekter.

Monsanto har utført fôringsstudier på fisk og sub-kroniske studier på rotter med fôr fra MON 88913. Faggruppen konkluderer med at fôr fra MON 88913 sannsynligvis ikke vil utgjøre noen større helserisiko enn fôr fra umodifisert bomullsfrø.

Faggruppen konkluderer med at bomullsolje fra MON 88913 er vesentlig lik olje fra umodifiserte bomullsfrø, og finner ikke at bruk av olje fra MON 88913 utgjør noen større helserisiko enn kommersiell olje fra umodifiserte bomullsplanter.

Søknaden gjelder godkjenning av bomullslinjen MON 88913 for import, prosessering og til bruk i næringsmidler og fôrvarer. Faggruppen har derfor ikke vurdert mulige miljøeffekter knyttet til dyrking av bomullslinjen. Det er ingen indikasjoner på økt sannsynlighet for spredning, etablering og invasjon av bomullslinjen i naturlige habitater eller andre arealer utenfor jordbruksområder som resultat av frøspill i forbindelse med transport og prosessering. Bomull dyrkes ikke i Norge, og arten har ikke viltvoksende populasjoner eller nærstående arter utenfor dyrking i Europa. Det er derfor ikke risiko for utkryssing med dyrkede sorter eller ville planter i Norge.

Samlet vurdering

Faggruppen finner det lite trolig at bruk av bomullslinjen MON 88913 vil medføre endret risiko for helse og miljø i forhold til annen bomull, men påpeker at bruk av MON 88913 (-) som komparator i feltforsøkene i 2002, og hybridene MON 88913 x MON 15985 (-) og MON 88913(-) x MON 15985(-) som henholdsvis test- og kontrollinje i 2004 er ikke i tråd med EFSAs retningslinjer og de anbefalinger som er nedfelt i OECDs konsensusdokument for bomull.

REFERANSER

- Agbios (2008) Agbios GM Database. Information on GM Approved Products. <http://www.agbios.com/dbase.php>
- Aalberse RC (2000) Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol*, 106, 228-38.
- Brubaker CL, Bourland FM & Wendel JE (1999) The origin and domestication of cotton. In: CW Smith, JT Cothren, eda Cotton: Origin, History, Technology and Production. John Wiley and Sons, Inc., New York, pp 3-31.
- Codex (2003) Codex Alimentarius Commission Alinorm 03/34: Joint FAO/WHO Food Standard Programme, Codex Alimentarius Commission, Twenty-Fifth Session, Rome, Italy, June 30 – July 5, 2003. Report of the third session of the Codex ad hoc intergovernmental task force on foods derived from biotechnology. Appendix III, Guideline for the conduct of food safety assessment of foods derived from recombinant- DNA plants, and Appendix IV, Annex of the assessment of possible allergenicity, pp 47-60.
- Codex (2004) Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants. CAC/GL 45-2003, Codex Alimentarius Commission, Rome.
- de Vries J & Wackernagel W (2002) Integration of foreign DNA during natural transformation of *Acinetobacter* sp. by homology-facilitated illegitimate recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* ;99(4):2094-2099.
- EFSA (2004) Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on the use of antibiotic resistance genes as marker genes in genetically modified plants. The EFSA Journal 48: 1-18. http://www.efsa.europa.eu/en/science/gmo/gmo_opinions/384.html
- EFSA (2006a) Guidance document of the scientific panel on genetically organisms for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed. 100 p. http://www.efsa.europa.eu/en/science/gmo/gmo_guidance/660.html
- EFSA (2006b) Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on an application (Reference EFSA-GMO-NL-2005-13) for the placing on the markets of Glufosinate-tolerant genetically modified LLCotton 25, for food and feed uses, and import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from bayer Crop Science (Question No EFSA-Q-2005-047). The EFSA Journal 429: 1-19.
- FAOSTAT (2006) Food and Agriculture Organization of the United Nations. <http://faostat.fao.org>
- Netherwood T, Martín-Orúe SM, O'Donnell AG, Gockling S, Graham J, Mathers JC & Gilbert HJ. (2004) Assessing the survival of transgenic plant DNA in the human gastrointestinal tract. *Nat Biotechnol* 22(2):204-209.
- Nielsen KM, van Elsas JD & Smalla K (2000). Transformation of *Acinetobacter* sp. 13(pFG4deltanptII) with transgenic plant DNA in soil microcosms and effects of kanamycin on selection of transformants. *Appl Environ Microbiol* 66: 1237-42.
- Nielsen K. (2003) An assessment of factors affecting the likelihood of horizontal transfer of recombinant plant DNA to bacterial recipients in the soil and rhizosphere. *Collection of Biosafety Reviews (Italy)*, Vol. 1. pp. 96-149.

- OECD (2004) Consensus Document on Compositional Consideration for New Varieties of Cotton (*Gossypium hirsutum* and *Gossypium barbadense*): Key Food and Feed Nutrients and Anti-nutrients., No. 11, Series on Safety of Novel Foods and Feeds.
- OGTR (2002) Office of the Gene Technology Regulator, Department of Health and Ageing, Austrian Government. The Biology and Ecology of cotton (*Gossypium hirsutum*) in Australia. 30 p. <http://www.ogtr.gov.au/pdf/ir/biologycotton.pdf>
- Schubbert GW, Lettmann C & Doerfler W (1994) Ingested foreign (phage M13) DNA survives transiently in the gastrointestinal tract and enters the bloodstream of mice Mol Gen Genet 242:495-504.
- TemaNord (1998) Safety Assessment of Novel Food Plants: Chemical Analytical Approaches to the Determination of Substantial Equivalence. TemaNord 1998:591. ISBN 92-893-0263-1.
- Turley, RB & Kloth RH (2002) Identification of a Third Fuzzless Seed Locus in Upland Cotton (*Gossypium hirsutum* L.). The Journal of Heredity 93: 359-364.
- VKM (2005) Report from an *Ad Hoc* Group appointed by the Norwegian Scientific Panel on Genetically Modified Organisms and Panel on Biological Hazards – An assessment on potentially long-term health effects caused by antibiotic resistance marker genes in genetically modified organisms based on antibiotic usage and resistance patterns in Norway. 62 p.
- Xanthopoulos, FP & Kechagia UE (2000) Natural crossing in cotton (*Gossypium hirsutum* L.). Australian Journal of Agricultural Research 51: 970-983.

VEDLEGG

Sammendrag over godkjenninger av bomull MON 88913

| Land | Dyrking | Mat og/eller fôr | Mat | Fôr |
|-------------|----------------|-------------------------|------------|------------|
| Australia | 2006 | | 2006 | |
| Canada | | | 2005 | 2005 |
| Japan | | | 2005 | 2006 |
| Korea | | | 2006 | 2006 |
| Mexico | | 2006 | | |
| Filippinene | | 2005 | | |
| Sør-Afrika | 2007 | 2007 | | |
| USA | 2004 | 2005 | | |

Kilde: Agbios (2008)