

Som et indlæg i GMO-debatten initieret af Carsten Christophersen i Dansk Kemi nr. 6/7, side 10-11, har vi modtaget denne artikel.

Undersøges gensplejsede planter godt nok?

Der stilles i dag meget skrappe myndighedskrav til gensplejsede end til almindelige planter. Er det hensigtsmæssigt eller er proportionaliteten skæv?

Af Jan Pedersen og Folmer D. Eriksen, Danmarks Fødevareforskning, Afd. for Toksikologi og Risikovurdering

Myndighederne i bl.a. EU kræver en forhåndsgodkendelse for gensplejsede planter. Begrundelsen har været, at gensplejsede planter udgør et større usikkerhedsmoment i relation til sundhed end traditionelt forædlede planter (boks 1). Det skal derfor dokumenteres, at de gensplejsede planter ikke er sundhedsmæssigt ringere end tilsvarende traditionelt forædlede planter.

De ændringer, der sker ved gensplejsning af en plante, kan opdeles i to typer.

Første type skabes af selve indsættelsen af DNA (arvemasse). Indsættelse af en DNA-sekvens et tilfældigt sted i plantegenomet er ikke en ukendt proces for planter, og der findes en række naturlige processer, der skaber samme slags ændringer, f.eks. mutationer og hoppende gener.

Der er ingen indikation af, at gensplejsning skaber flere eller andre utilsigtede ændringer end traditionel forædling [1].

Den anden ændring er, at planten nu kan danne nye proteiner, der er velkarakteriserede i opbygning og virkemåde. Det kan ikke udelukkes, at de nye proteiner utilsigtet kan gribe ind i plantens egen metabolisme. Fokus for den sundhedsmæssige risikovurdering bør derfor være på de nye proteiner og ikke på den anvendte genteknologi.

I en ny rapport fra The National Academy of Sciences [2] har man forsøgt at vurdere risikoen for utilsigtede effekter af forskellige genteknologibaserede og konventionelle forædlingsteknikker (tabel 1). Vi er enige i deres prioritering. Den konventionelle mutationsforædling vurderes at have det største potentiale til at skabe nye utilsigtede ændringer og derved størst risiko for uventede sundhedsmæssige effekter. De gensplejsede teknikker, der er nævnt på listen, har også poten-


tiale til utilsigtede ændringer, men er i høj grad baseret på en langt mere præcis teknik med et bedre udgangspunkt for at vurdere mulige effekter.

Kravene til den dokumentation, der skal foreligge før godkendelse til udsætning og markedsføring af gensplejsede planter i Europa, er blevet stadig skrappe de sidste 15 år. Det er tankevækkende, idet stramningen ikke kan begrundes med eksempler på sundhedsmæssige problemer ved brug af gensplejsede planter. Stramningerne kan derfor alene begrundes med den hurtige udvikling af molekylærbiologiske og biokemiske metoder og med politiske krav.

EFSA (European Food Safety Authority) [3] har lavet et udkast til vejledning for sundhedsmæssig vurdering af gensplejsede planter til fødevarer og foder. Vejledningen har baggrund i de tidligere vedtagne retningslinjer for risikovurdering af nye levnedsmidler, herunder genetisk modificerede fødevarer [4].

Dokumentationskrav for sundhedsmæssig vurdering af gensplejsede planter

Ved vurdering af en gensplejset plante til levnedsmiddelformål tages der udgangspunkt i den indsatte konstruktion og de nye produkter, der dannes. Nye molekylærbiologiske teknikker muliggør sekventering af den indsatte konstruktion med tilgrænsende plantesequencer og har medført, at der foreligger et meget præcist billede af det indsatte DNA. Denne information er udgangspunkt for vurdering af, hvilke nye egenskaber planten har fået. Typisk fokuserer den fortsatte risikovurdering på de nye proteiner, der normalt dannes, og på screening af, om

<p>mindst sandsynlighed for at få uventede genetiske effekter</p>  <p>størst sandsynlighed for at få uventede genetiske effekter</p>	Selektion fra en homogen population	KF
	Selektion fra en heterogen population	KF
	Krydsning med eksisterende plantesorter	KF
	<i>Agrobacterium</i> overførsel af DNA fra tæt beslægtede arter	GM
	Pollen-baserede krydsninger mellem tæt beslægtede arter	KF
	Pollen-baserede krydsninger mellem fjernere beslægtede arter og/eller embryo redning	KF
	Cellefusion (Somatisk hybridisation)	GM/KF
	Somaklonal variation	KF
	Indskydning af DNA fra tæt beslægtede arter	GM
	<i>Agrobacterium</i> overførsel af DNA fra fjernt beslægtede arter	GM
	Indskydning af DNA fra fjernt beslægtede arter	GM
	Mutationsforædling, kemisk mutagenese, ioniserende stråling	KF

KF: konventionel forædlingsteknik **GM:** gensplejsningsteknik (under gensplejsningsloven)

Tabel 1. I rapporten NAS, 2004 [2] har man forsøgt at rangordne forskellige metoder til planteforædling efter den relative sandsynlighed for at få uventede genetiske effekter.

Boks 1

Traditionelt forædlede landbrugsplanter

Traditionelt forædlede landsbrugsplanter er ikke underlagt nogen sundhedsmæssig forhåndsgodkendelse. Nye plantesorter skal gennem en sortsgodkendelse, hvor de bl.a. vurderes for udbytte og stabilitet. Derimod er der, med få undtagelser, ingen målinger eller kontrol af indholdsstoffer i en ny sort i relation til menneskers sundhed. Undtagelser er f.eks. måling for indholdet af solanin i kartofler og for erucasyre i rapsolie, hvor der pga. eksempler på forgiftninger er fastsat maksimumgrænser.

Forædling af planter handler om at ændre det iboende arvemateriale og selektre for planter med højere landbrugsmæssig værdi, først og fremmest højere udbytte. Andre mål for forædlingen er indarbejdelse af modstandsdygtighed mod skadedyr og plantesygdomme og fysiologiske ændringer af planterne, så de bedre tilpasses markforhold og dyrkningsteknologi.

Drivkraften, der skaber planters tilpasningsevne, er en blanding af gener ved krydsning af individer og den naturlige mutationsrate. I planter muteres et bestemt gen 1 ud af 10^4 til 10^6 gange.

Ved traditionel forædling forsøger man ofte at øge puljen af genetisk variation, f.eks. ved at øge mutationsraten med kemiske eller fysiske påvirkninger eller ved at foretage krydsninger med landracer eller nærtstående arter. Ved

traditionel forædling introduceres mange uspecifikke DNA-modifikationer rundt om i genomet på en uforudsigelig måde. Alligevel viser erfaringen, at det er yderst sjældent, at nye sorter giver anledning til sundhedsmæssige problemer. Derfor gribes der først ind, når der dukker sundhedsmæssige problemer op. Det kan skyldes, at landmanden ved konventionel dyrkning (herunder lugning, gødning og sprøjtemidler) har overtaget en del af plantens behov for selv at have høj konkurrenceevne og effektive forsvarsstoffer mod ukrudt, skadedyr og plantesygdomme. Dermed forædles planter, der i højere grad anvender energiressourcerne til øget udbytte [7]. Samtidig minimeres risikoen for høj ekspresion af planteforsvarsstoffer, der er de sundhedsmæssigt mest problematiske.

I dyrkningsformer, hvor der ikke eller kun i begrænset omfang bruges sprøjtemidler, må planterne i højere grad selv være udstyret med effektive forsvarsstoffer mod skadedyr og plantesygdomme.

Det betyder, at planterne har en større risiko for at indeholde planteforsvarsstoffer i mængder, der kan have uønskede effekter for menneskers sundhed, f.eks. kartoffelsorten Lenape, der var traditionelt forædlet til at have større tolerance over for plantesygdomme og insekter. Denne sort måtte trækkes fra markedet, da det viste sig, at den havde farlige niveauer af solanin i kartoffelknoldene [8].

der er sket andre, utilsigtede ændringer. Det sidste undersøges ved at sammenligne den gensplejsede plante med den tilsvarende ikke-gensplejsede kontrolplante.

Nye proteiner

Man har kendskab til enkelte naturlige proteiner, der er akut giftige, og derfor undersøges alle nye proteiner for akut

Science Imaging
SCANDINAVIA AB

Scandinavian reseller of FUJIFILM SCIENCE IMAGING SYSTEMS

FUJIFILM
I&I - Imaging & Information

Nothing can hide.

THE LAS-3000 IMAGING SYSTEM CAN SEE IT.

Discovering the most subtle images in the world of bio-analysis can be a bit like trying to see a chameleon in full camouflage. But, with Fujifilm's new LAS-3000 imaging system featuring Super CCD technology, you'll have the advantage of more pixels of information and faint-light image definition. You'll have the advantage of discovery ... at its finest.

Microarray visual layout of the Super CCD.

New Super CCD
More pixels. Better resolution.

New Binning Mode
Unprecedented faint-image sensitivity. Improved resolution.

New Filter Options and Light Sources
Allows even more applications.

New User-friendly Operation
All configuration and imaging functions are controlled remotely through an easy-to-use Mac™ or Windows® interface.

email: info@scienceimaging.se web: www.scienceimaging.se phone: +46 8 55 60 40 70 fax: +46 8 55 60 40 77

giftighed. Ved en sådan test får forsøgsdyret (mus eller rotter) meget store doser protein, der kan være flere tusinde gange højere, end de doser mennesker udsættes for. Det undersøges, om proteinerne nedbrydes som normale fødevarerproteiner, og om de ligner andre giftige proteiner eller proteiner, der giver allergi [5]. Andre målinger af proteiners fysisk-kemiske forhold kan være væsentlige, f.eks. specificitet og aktivitet af et enzym. Vurdering af nye proteiner ved databasesammenligninger (f.eks. aminosyresekvenser) er et redskab i stærk vækst og kan betragtes som det første led i den bioinformativ-teknologiske tilgang, der forventes udviklet i de kommende år.

Sammenlignende undersøgelser

Den gensplejsede plante sammenlignes med tilsvarende ikke-gensplejsede planter. Formålet er, ud fra produkterne af den indsatte konstruktion, at vurdere, om den gensplejsede plante er ændret på andre måder end forventet. De sammenlignende undersøgelser mellem gensplejsede planter og tilsvarende ikke-gensplejsede planter spænder vidt med kemiske, agronomiske, morfologiske og fodringssammenligninger. OECD har udgivet monografier over indholdsstoffer i en række afgrødeplanter. De danner normalt baggrund for hvilke kemiske sammenligninger, det er væsentlig at lave. Det gælder stoffer, der i forvejen kan være problematiske i planten, og stoffer der er væsentlige for human ernæring eller på anden måde vigtige ved udnyttelsen af planten (tabel 2). Målingerne gentages under forskellige dyrkningsforhold (lokaliteter) og i forskellige sæsoner, dvs. antallet af målinger bliver hurtigt meget stort.

Morfologiske og agronomiske parametre måles tilsvarende

Parameter	Bemærkninger
Proximate analyser	Måling af protein, fedt, total fibre, aske og kulhydrater
Mineraler	
Vitaminer	
Aminosyrer	Måling af de enkelte aminosyrer
Fedtsyrer	Måling af de enkelte fedtsyrer
Fytinsyre	
Raffinose	
Furfural	
Ferulinsyre	
p-Coumarinsyre	

Tabel 2. OECD's forslag til liste over indholdsstoffer i majsplanter, der bør analyseres før vurdering af nye majsvarianter til fødevarer [6].

og sammenlignes. Fodersammenligninger foretages ofte ved fodring af relevante husdyr, herunder slagtekyllinger, der har en meget hurtig vækstrate og derfor er følsomme over for foderets næringsværdi. For en række GM-planter er der foretaget egentlige dyreforsøg. Her fodres dyr (mus eller rotter) med foder indeholdende GM-produkter og tilsvarende foder uden GM-produkter. De standardiserede parametre inkluderer bl.a. måling og undersøgelse af indre organer og væsker.

Viser de sammenlignende målinger eller dyreforsøg, at der er væsentlige forskelle mellem den gensplejsede og tilsvarende

Boks 2

Bt11 majs – sundhedsmæssig vurdering

Bt11 majs, der netop er godkendt i Europa, kan anvendes som eksempel på dokumentationsgrundlaget for den sundhedsmæssige vurdering. Bt11 majs har fået indsat to gener; Cry1Ab og PAT, der giver ophav til henholdsvis tolerance over for visse sommerfuglelarver og over for ukrudtsmidler af glufosinattypen. Der sidder en enkelt kopi af Cry1Ab og PAT på den lange arm af majs kromosom 8.

ELISA-målinger af de nye proteiner viser, at koncentrationen af Cry1Ab-protein i blade ligger på 15-29 µg/g vådvægt afhængigt af bladens alder og udvikling. I majsplanter er målt 3,7- 4,76 µg/g vådvægt. For PAT-proteinets vedkommende er der i blade målt 0,039- 0,05 µg/g vådvægt, og PAT er under detektionsgrænsen i majsplanter.

Sammenlignende agronomiske og morfologiske målinger mellem Bt11 majs og tilsvarende ikke-gensplejset majs er udført fra en række lokaliteter i USA (20 lokaliteter), Canada og Europa. Kemiske sammenligninger blev udført på kerner (tabel 2) og ensilage (til foder) fra 6 forskellige lokaliteter. Desuden er der udført studier med europæiske majsplanter på glufosinatprøjetede planter. Resultaterne af disse agronomiske/morfologiske og kemiske studier viser, at der ikke er signifikant forskel mellem Bt11 majs og de tilsvarende kontrolplanter.

Der er udført fodringforsøg med køer (4 studier) og æglæggende høns. De sammenlignende studier viste på de målte parametre ingen væsentlige forskelle mellem dyr fodret med Bt11 majs og dyr fodret med ikke-gensplejset majs. Cry1Ab og PAT-protein kunne ikke måles i produkter som mælk og kød fra køer eller i kød og æg fra høns.

De sammenlignende undersøgelser giver ikke grundlag for, at Bt11 majs er forskellig fra andre ikke-gensplejsede

majs. Derfor kan vurderingen af Bt11 majs koncentrere sig om produkterne fra de indsatte gener.

Indholdet i planter af både PAT og Cry1Ab er så lavt, at det ikke er hensigtsmæssigt at anvende Bt11 majs som udgangspunkt for ekstraktion af PAT- og Cry1Ab-protein til dyreforsøg. Derfor indsættes generne i bakterier, der producerer henholdsvis PAT- og Cry1Ab-protein. Fordi ansøgeren kan dokumentere, at det mikrobielt producerede protein ikke er forskelligt fra det planteproducerede, accepteres anvendelse af mikrobielt produceret PAT og Cry1Ab som grundlag for toksicitetstest.

Der er foretaget akut oral toksicitetstest på mus med både PAT og Cry1Ab. Der blev ikke set effekter på dyrene, hvor højeste dosis var henholdsvis 2600 og 3500 mg rent protein/kg kropsvægt.

Standardmetoden for at undersøge nedbrydningen af PAT og Cry1Ab i simuleret mave-tarmsaft viste, at både PAT og Cry1Ab opfører sig som andre fødevarerproteiner og nedbrydes meget hurtigt i simuleret mavesaft.

Ved databaseundersøgelser (GenBank-, EMBL-, Swissprot- og PIR-databaser) vurderes, om proteiner som Cry1Ab og PAT har sekvenssammenfald med toksiske, allergene eller andre uønskede stoffer målt på både aminosyre- og DNA-niveau. Hverken PAT eller Cry1Ab har sekvenshomologi til kendte toksiner eller kendte allergener.

På internettet ligger offentlige databaser, der beskriver godkendte GM-planter. En af de bedste er AgBios (www.agbios.com), hvor der ligger udførlige beskrivelser af de enkelte godkendte GM-planter, i hvilke lande de er godkendte og grundlaget for deres godkendelse. Vurderinger fra EFSA's videnskabelige panel for gensplejsede organismer er ligeledes offentlige (http://www.efsa.eu.int/science/gmo/gmo_opinions/catindex_en.html).

ikke-gensplejsede plante, tages der ud fra den nye viden beslutning om det videre forløb.

Omfattende myndighedskrav

Som det fremgår, stiller myndighederne omfattende krav til dokumentation, for at sikre at forbrugerne uden bekymring kan spise gensplejsede planter (boks 2). Man kan spørge, om der er proportionalitet mellem de krav, myndighederne stiller til fødevarerplanter dannet ved gensplejsning og tilsvarende fødevarerplanter, hvor denne teknologi ikke er anvendt. Bedømt ud fra faglige kriterier er proportionaliteten meget skæv.

Til den sundhedsmæssige vurdering af gensplejsede planter har man to slags informationer. Fra traditionelle undersøgelser med dyreforsøg har man erfaring for, at disse metoder skaber sundhedsmæssig sikkerhed, f.eks. ved etablering af en tilstrækkelig høj sikkerhedsfaktor over det niveau, hvor der ses effekter i dyret. Imidlertid er denne type undersøgelser tilpasset enkeltstoffer og ikke hele fødevarer som majs, tomater e.l., hvor det er vanskeligt at få tilstrækkeligt høje sikkerhedsfaktorer. Nye molekylærbiologiske og biokemiske metoder er på den anden side i voldsom udvikling, og det netværk af viden, disse metoder giver, bliver mere og mere finmasket. Faktisk har de høje krav til dokumentation af gensplejsede planter medvirket til at øge vores viden om traditionelle afgrødeplanter.

Vi forventer, at disse nye teknikker for molekylærbiologiske og biokemiske målinger på sigt vil være det bedste redskab til sundhedsmæssige vurderinger. Samtidig akkumuleres der viden, der muliggør endnu dybere indsigt i vores levnedsmidler og dermed de komplekse af stoffer, vi indtager som føde.

E-mail-adresse
Folmer D. Eriksen: fde@dfvf.dk

Referencer:

1. Cellini F, Chesson A, Colquhoun I, Constable A, Davies HV, Engel KH, Gatehouse AMR, Kärenlampi S, Kok EJ, Leguay J-J, Lehesranta S, Noteborn HPJM, Pedersen J, Smith M, 2004: Unintended effects and their detection in genetically modified crops. *Food Chem. Toxicol.* **42**:1089-1125.
2. National Academy of Sciences (NAS) 2004: Safety of Genetically Engineered Foods. Approaches to assessing unintended health effects. National Academies Press; Washington, D.C.
3. EFSA, 2004. Guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed, prepared by the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms of the European Food Safety Authority. http://www.efsa.eu.int/consultation/372/consultation_guidance_gmo_01_en1.pdf
4. EC, 2003. Guidance document for the risk assessment of genetically modified plants and derived food and feed, prepared by the Joint Working Group on Novel Foods and GMOs, 6-7 March 2003. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out327_en.pdf
5. Soeria-Atmadja D, Zorzet A, Gustafsson MG, Hammerling U. 2004: Statistical Evaluation of Local Alignment Features Predicting Allergenicity Using Supervised Classification Algorithms. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **133**:101-112.
6. OECD, 2002: Consensus Document on Compositional Considerations for New Varieties of Maize (*Zea Mays*): Key Food and Feed Nutrients, Antinutrients and Secondary Plant Metabolites. OECD Environmental Health and Safety Publications Series on the Safety of Novel Foods and Feeds No. 6 [http://www.olis.oecd.org/olis/2002doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono\(2002\)25](http://www.olis.oecd.org/olis/2002doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2002)25)
7. Wink M 1988: Plant breeding: importance of plant secondary metabolites for protection against pathogens and herbivores. *Theor. App. Genet.* **75**:225-233.
8. Zitnak A, Johnston GR 1970: Glycoalkaloid content of B5141-6 potatoes. *Am. Potato J.* **47**:256-260.

THE EURIS GROUP
-we invent for your lab

SIRE® Biosensor P100
- now with SIRE® Control Center
PC-software for
- Control of the SIRE® Biosensor
- Graphic presentation of results
- Collection and processing of analysis data
- Automatic measurements
Glucose L-Lactate
Sucrose Ethanol
Methanol H₂O
www.chemel.com

MIA Reader
hsCRP - Albumin
High sensitivity magneto immunoassay for e.g. medical or veterinary research
www.lifeassays.com

COOLHEATER
- Stirring from 0-50°C!
Magnetic stirrer with unique cooling technology down to 0°C
www.euris.org

MPM-100
- Magnetic antibodies and permeability meter

CHEMEL
Fast cost-effective bioanalysis
www.chemel.com

GENOVIS
New technology for gene transfer
www.genovis.com

LIFEASSAYS
Point-of-Care instrument with fast results
www.lifeassays.com

IMPLEMENTA HEBE
Magnetic stirrer with cooling
www.euris.org

European Institute of Science AB
IDEON Science Park
SE- 223 70 Lund, Sweden
Phone +46 46-286 22 30
fax +46 46-286 24 99
info@euris.org
www.euris.org