30 år etter Genteknologiloven:

Hva vet vi om risiko for miljøskade ved utsetting og bruk av GMO?

DET ER 30 år siden det ble bestemt hvordan genteknologi skulle reguleres i Europa, inkludert Norge. På disse årene har vi sett store teknologiske fremskritt innen genteknologi, inkludert den Nobelprisvinnende utviklingen av genredigerings- metoden Crispr.

NOU:2023 18 (Genteknologi i en bærekraftig framtid) er lagt fram og et samlet utvalg er enig om at «**reguleringen bør fremme utvikling og bruk av bærekraftige produkter og stimulere til forskning og innovasjon**». Samtidig er det en realitet at norsk regulering er bundet til Europeisk regulering der kun føre var basert på risiko vurderes, ikke nytte. Det er derfor klart at **Risiko** er et nøkkelbegrep i de diskusjonene vi har hatt og de som vil komme. Det er grunnen til at vi har valgt følgende tittel på møtet 30/1: **«Hva vet vi om risiko for miljøskade ved utsetting og bruk av GMO?»**

Akademiets utvalg for vitenskapsrådgiving arrangerte møtet i samarbeid med Bioteknologirådet og Tekna. Vi ville formidle oppdatert kunnskap, og det vitenskapelige grunnlaget for politikkutforming, samtidig som vi har respekt for at politikkutforming handler om mer enn faktakunnskap. **Vi ville først og fremst vise handlingsalternativer.**

Vi satte sammen et fantastisk panel av foredragsholdere og valgte å starte med jussen: For hvis vi først skal snakke om alternativer for lovgiverne, kan det være greit å vite hva handlingsrommet faktisk er.

Inger Berg Ørstavik er professor i privatrett ved Universitet i Oslo. Hun orienterer om GMO-reguleringen i EU/EØS. Hun spør: Hvor fritt står Norge?

Inger Berg Ørstavik

EU har et relativt omfattende regelverk om fremstilling og bruk av GMO som får betydning for utformingen av norsk politikk. Norges forpliktelser gjennom EØS-avtalen kan sette grenser for handlefriheten. I EU er det fire sentrale rettsakter som regulerer GMO. Utsettingsdirektivet, direktiv 2001/18/EF, omfatter alle GMOer og stiller krav til utredning og godkjenning for utsetting av GMO. Direktivet om innesluttet bruk av GMO, direktiv 2009/41/EF, regulerer fremstilling og bruk av GMO i lukkede systemer, typisk i forskning. Begge direktivene er gjennomført i den norske genteknologiloven. De to andre rettsaktene er henholdsvis mat- og fôrforordningen, (EF) 1829/2003 og forordning (EF) 1830/2003 om sporing og merking av GMO i mat og fôr. Ingen av forordningene er tatt inn i EØS-avtalen og er ikke gjennomført i Norge.

Spørsmålet er altså hvor fritt Norge står i forhold til EØS-avtalen til å endre reglene for GMO i Norge, eller å gi nye regler for fremstilling og bruk av GMO i Norge.

I forhold til utsettingsdirektivet, må det avgjøres hvilke GMOer som omfattes av direktivet. Direktivet har ikke krav som legger begrensninger på handlefriheten for nasjonal lovgiver for GMOer som faller utenfor direktivets virkeområde. Direktivet omfatter alle organismer hvor

det genetiske materialet er endret på en måte som ikke forekommer naturlig. Direktivet har også lister over teknologier som henholdsvis omfattes eller ikke omfattes av direktivet. Teknikker for mutagenese og muligens også og nye målrettede genredigeringsteknikker som CRISPR, har blitt antatt å falle utenfor direktivet, slik at medlemsstatene i EU og EØS sto fritt i valget av lovregulering for disse. I 2018 avsa imidlertid EU-domstolen en dom som gjorde det klart at direktivet også omfatter slike genredigeringsteknikker. Dommer fra EU-domstolen som er avsagt etter 1994, er ikke formelt bindende for Norge, men i praksis tillegges de stor vekt slik at norske regler som gjennomfører EØS-forpliktelser tolkes så likt som mulig EØS-rettsaktene.

Den norske genteknologiloven må forstås slik at den i det minste omfatter all GMO som er omfattet av direktivet, selv om den norske definisjonen er formulert noe annerledes enn i direktivet. Norge står fritt til å regulere GMO som faller utenfor direktivet, og kan ha videre forbud eller uttrykkelig tillate utsetting av GMO som ikke er omfattet av direktivet. Etter EU-domstolens dom i 2018, er det bare de genredigeringsteknikkene som har vært brukt i en rekke anvendelser og som over lang tid har vist seg sikre, som faller utenfor direktivet. Hvor denne grensen går, og dermed hvor stort handlingsrommet er, er noe uklart.

Den norske genteknologiloven har en videre hjemmel for å forby utsetting av GMO enn det som følger av direktivet. For det første kan godkjenning til utsetting av GMO nektes dersom utsettingen medfører risiko for skade på helse eller miljø, eller ikke er etisk og samfunnsmessig forsvarlig eller i tråd med prinsippet om bærekraftig utvikling. For det andre kan utsetting av GMOer som er godkjent i andre EØS-land forbys i Norge dersom norske myndigheter finner at de nevnte vilkårene ikke er oppfylt i Norge. Etter utsettingsdirektivet, kan godkjenning bare nektes dersom utsettingen medfører fare for helse eller miljø. Her har Norge en særlig adgang til å ha et strengere regelverk enn i EU som ble vedtatt i EØS-komitéen da direktivet ble tatt inn i EØS-avtalen. Siden 2015 har EU-landene også hatt adgang til å reservere seg mot dyrking av GMO tillatt i andre EU-land med en sosioøkonomisk begrunnelse. Norge står fritt til å endre kravene til etisk og samfunnsmessig forsvarlighet og bærekraft for utsetting av GMO og kan altså myke opp denne delen av vurderingen.

Direktiv 2009/41/EF regulerer innesluttet bruk av GMO. Direktivet omfatter mikroorganismer og plante- og dyreceller i kultur, altså som er i stand til å formere seg. I Norge er dette regulert i forskrifter under genteknologiloven om mikroorganismer, dyr og planter. Bruk av GMO som er dyr og planter som faller utenfor utsettingsdirektivet – altså ikke gjelder utsetting i miljø av GMO planter eller dyr, reguleres ikke i EØS-regelverket. Her har man nokså stor frihet til å lempe på krav om godkjenning og risikovurdering. Direktivet om innesluttet bruk krever også kun begrenset risikovurdering, men det stiller strenge krav til fysiske barrierer for å sikre at det ikke skjer spredning av GMO.

I EU gjelder også to forordninger om GMO: mat- og fôrforordningen (EF) 1829/2003, og forordning (EF) 1830/2003 om sporing og merking av GMO i mat og fôr. Definisjonen av GMO og kravene til konsekvensutredning for helse- og miljørisiko er samordnet med utsettingsdirektivet. Ingen av disse er tatt inn i EØS-avtalen, og Norge har derfor ingen rettslig plikt til å endre norske regler for å gjennomføre forordningene. Det er antatt at norsk

rett stort sett er i samsvar med forordningene slik levende GMO er regulert i genteknologiloven og dødt GMO er regulert i matloven. Verken utsettingsdirektivet eller mat- og fôrforordningen stiller krav til hvordan ansvarsfordelingen skal være mellom ulike norske myndigheter.

EØS-retten krever at forordninger gjennomføres som de er, og i Norge gjøres det ofte ved at hele forordningen inntas som forskrift. Dersom disse forordningene inntas i EØS-avtalen, kan norske regler måtte endres for å gjennomføre dette formelle kravet. Det er vanskelig å tenke seg at norske regler skal kunne endres på en måte som ville vært i strid med forordningene dersom de hadde vært inntatt i EØS-avtalen. Slike endringer vil kunne være i strid med bestemmelser i EØS-avtalens hoveddel. For det første vil krav til godkjenning eller lignende til utvikling og bruk av GMO som er annerledes enn det som etter forordningene gjelder i EU, kunne utgjøre tiltak som likestilles med kvantitative importrestriksjoner etter EØS-avtalens artikkel 13 jf. artikkel 11. Det gjelder selv om reglene ikke skiller mellom nasjonale og utenlandske aktører. Det kan utgjøre en handelshindring dersom utenlandske aktører må oppfylle flere krav for å søke i Norge i tillegg til i EU som innebærer at søknadsprosessen blir mer tyngende for dem enn for nasjonale søkere. Vedtagelsen av avvikende regler for GMO i mat og fôr, vil også kunne være et brudd på medlemsstatenes lojalitetsplikt etter EØS-avtalens artikkel 3.

Etter dommen fra EU-domstolen fra 2018, har EU-kommisjonen arbeidet med et forslag til ny regulering av nye teknikker for mutagenese, som cisgenese. Et forslag til ny forordning fra Kommisjonen er nylig vedtatt i Europaparlamentet og ligger nå til behandling i Rådet.

Forslaget til forordning går ut på at for visse GMO planter innføres det en enklere godkjenningsprosedyre. Reglene i utsettingsdirektivet vil fortsette å gjelde for all annen GMO som ikke omfattes av den nye forordningen. De nye reglene gjelder såkalte «NGT-planter» som er genetisk modifiserte planter, frembragt ved hjelp av målrettet mutagenese eller cisgenese, som ikke inneholder genetisk materiale som har opprinnelse utenfor artspoolen og som midlertidig er innsatt under utvikling av NGT planten. For slike NGT planter, stilles det ikke krav om konsekvensutredning for å vurdere risiko for skade på helse og miljø. Denne forordningen har et uttrykt mål om at NGT planter og NGT produkter fritt skal kunne omsettes på det indre marked. Det vil antagelig bety at medlemsstatene ikke vil kunne ha andre ordninger for NGT, altså strengere regimer eller stille krav til risikovurdering for NGTer som omfattes av forordningen.

Fra forordningen eventuelt blir vedtatt i EU, må det vurderes om den skal tas inn i EØS-avtalen. Først deretter får Norge en plikt til å gjennomføre forordningen etter EØS-avtalens artikkel 7. Om/når NGT forordningen får virkning i EU, vil det bli vanskeligere for Norge å opprettholde eller gjennomføre annen regulering av NGT planter i Norge. I Norge vil situasjonen da være at genteknologiloven fortsatt krever konsekvensutredning og vurdering av risiko for skade på helse og miljø for utsetting av NGT planter som det ikke kreves konsekvensutredning for i EU. Som nevnt, kan det reise spørsmål i forhold til EØS-avtalens regler om handelshindringer og lojalitetsplikten. Med den lovgivningsteknikken som EU-kommisjonen har foreslått der NGT forordningen innebærer et unntak fra utsettingsdirektivet for NGT planter, vil Norge være i den situasjonen at utsettingsdirektivet

fortsatt gjelder slik EU-domstolen har tolket det med et krav om risikovurdering også for NGT planter, mens det samtidig er problematisk å ha ulike regler i Norge og i EU for NGT planter.

Endelig skal nevnes at selv om særskilte nasjonale regler om GMO eller NGT planter er OK i forhold til de direktivene og forordningene som gjelder i Norge og i EU, har Norge forpliktelser etter de internasjonale handelsreglene under WTO. GATT avtalen setter opp et system som skal sikre at tekniske reguleringer ikke medfører handelshindringer. Det innebærer at regler som i utgangspunktet har andre formål enn å regulere handel, kan bli ansett som importrestriksjoner som er ulovlige under GATT. Regelverk som er nøytralt, altså stiller samme krav til inn- og utlendinger, kan bli vanskeligere å oppfylle for utlendinger, for eksempel fordi det er vanskeligere for dem å fremlegge etterspurt dokumentasjon.

Risiko er et meget sentralt begrep i argumentasjonen, både hos dem som er entusiastiske tilhengere av utsetting og bruk av klassiske GMOer og særlig nye arter som kan utvikles med nye genomteknikker, og hos dem som ønsker en streng regulering. Tidlig i prosessen med planlegging av møtet, inviterte vi derfor Raino Malnes til å foreta det vi følte var en nødvendig opprydning i bruken av begrepene. Raino Malnes er Professor ved Institutt for Statsvitenskap, UiO. Hans spesialfelt er politisk filosofi og vitenskapsteori. Han er også mangeårig medlem av Bioteknologirådet. Vi ba han snakke om Risiko og usikkerhet.

Raino Malnes

Hovedpersonen i Matias Faldbakkens roman *Vi er fem* heter Tormod Blystad. Han vokser opp i en bygd «snaue tre timer nord for hovedstaden». På yrkesskolen tar han elektrofag, og han er en «fremragende elev». Så begynner han å bruke amfetamin. Under påvirkning av stoffet «var [det ikke] grenser for hva gutten kunne få til». Evnene hans «blomstret». Informatikklæreren, Jørstad, viste noen av Tormods arbeider til en førsteamanuensis ved Universitetet i hovedstaden. Denne «lot seg imponere», og ville møte gutten og vurdere ham for en, som det heter, «ekstraordinær praksisplass ved fakultetets laboratorium». Men bruken av amfetamin fikk ikke bare Tormods evner til å blomstre; den gjorde ham innimellom krakilsk. «Han kunne velte pulten når han ikke fikk til det han hadde satt seg fore.» En gang veltet han «et helt stativ med reagensrør så de gikk i gulvet».

Det ble ikke noe av møtet mellom førsteamanuensen og Tormod. «Jørstad torde ikke sende en uberegnelig 18-åring inn til sin venn … ved Universitetet.» Informatikklæreren sa at «[d]et var en risiko å omgås ham. Ja, 'risiko' var faktisk ordet Jørstad brukte om gutten fra Råset».

Dette illustrerer den alminnelige bruken av ordet «risiko». Å tenke at det er risiko til stede i en situasjon, er det samme som å gå ut fra at (i) flere ting kan skje, (ii) noe av det som kan skje, er uønsket, men (iii) alt er ikke uønsket. Kort sagt vil det kunne bære galt av sted, men det er ikke nødt til å gjøre det.

Det er to aspekter ved en risikofylt situasjon: usikkerhet og uønskethet. Av særlig interesse er risikofylte situasjoner som har enda et aspekt ved seg: Det går an å unngå det som er uønsket. Man kan sørge for at det uønskede utfallet ikke inntreffer. Det er dette Jørstad gjør, når han lar være å få i stand et møte mellom Tormod og førsteamanuensen.

Vi er usikre på fremtiden. Men vi kan gå ut fra at hva som skjer senere, kommer an på hva som er tilfellet nå, altså er vi også usikre på nåtiden. Jørstad er usikker på hva som vil skje, dersom Tormod møter opp hos førsteamanuensen, fordi han er uviss på guttens mentale beskaffenhet – hvor «trygg» han er.

Når risiko foreligger, er det ikke en blott og bar mulighet at en av måtene verden kan være på, er uheldig; det er en reell mulighet. Det er ikke bare tenkelig at et uønsket utfall vil kunne inntreffe, med mindre man sørger for at dette ikke skjer; det er sannsynlig. Vi snakker om sannsynlighet i vid forstand. Det hender den lar seg kvantifisere på en måte som er følger regnereglene for sannsynlighet, og er så godt som udiskutabel. Det kan også dreie seg om sannsynlighet som bare tillater et omtrentlig, løselig og svevende oversalg («det er høyst sannsynlig at …»; «det er en viss sannsynlighet for …», og så videre). Og vi kan ha å gjøre med en situasjon som ligger et sted mellom disse ytterpunktene.

Innenfor normativ beslutningsteori bruker man en teknisk nomenklatur der «risiko» står for «flere mulige utfall som all har kjent, tallfestet sannsynlighet». Dette er noe annet enn risiko i den alminnelige betydningen av ordet, som jeg holder meg til. I henhold til den alminnelige betydningen av «risiko» er det for eksempel ingen risiko inne i bildet, dersom jeg er med på et gratislotteri med fine premier og kjent vinnersannsynlighet. Men det er det i henhold til den tekniske nomenklaturen. Det er flere måter å omtale sannsynlighet (og dermed risiko) på. Det kan, for det første, være snakk om sannsynlighet som subjektiv størrelse. Den er relativ til hva noen – hvem som helst – tror. Jeg har lenge trodd at bruk av amfetamin kan føre til fysisk og psykisk avhengighet. Etter hva jeg har forstått, er dette tilfellet. Vi kunne kalle dette doksastisk sannsynlighet (etter «doxa», som er gresk for tro).

For det andre har vi sannsynlighet som objektiv størrelse. Den er ikke relativ til hva noen tror. Den kommer an på beskaffenheten til en viss del av verden: hvilken tilbøyelighet denne delen av verden har i seg, hvilke utfall den går svanger med. Vi kunne kalle dette aletheisk sannsynlighet (etter Aletheia, sannhetens gudinne i gresk mytologi). Det som er sant, er det som stemmer overens med virkeligheten, altså er det snakk om sannsynlighet og risiko som del av virkeligheten – som faktum. Her er tre illustrasjoner: Det har alltid vært risikabelt å bruke asbest som bygningsmateriale, men lenge var det få, om noen, som trodde dette. Det har aldri vært risikabelt å sitte i gjennomtrekk, skjønt mange har trodd det. Dersom Tormod innfinner seg i laboratoriet ved universitetet i hovedstaden, er sannsynligheten for at noe uønsket skjer, så og så stor, fordi Tormod er sånn og sånn, uansett hva noen måtte tro om hans tilstand.

Vi må ikke gjøre for stort vesen av distinksjonen mellom doksastisk sannsynlighet og aletheisk sannsynlighet. Den første størrelsen er uløselig knyttet til den siste. Hvis jeg oppriktig tror at bruk av amfetamin kan føre til psykisk og fysisk avhengighet, tar jeg dette for å være tilfellet – en virkning som faktisk finnes, et faktum. Tenker jeg, i fullt alvor, at bruk av amfetamin kan føre til avhengighet, samtidig som jeg også tenker, med samme alvor, at dette ikke er sant, og at risikoen ikke er et faktum, så er jeg veldig forvirret.

For det tredje har vi en særskilt – og særlig betydningsfull – variant av sannsynlighet som doksastisk størrelse. Den er relativ til det fagfolk tror. Dette er oppfatningen som ekspertene (på et eller annet område) stiller seg bak, det vil si oppfatningen som råder blant folk som har de beste forutsetningene for å danne seg en oppfatning som stemmer overens med virkeligheten. Vi kunne kalle det epistemisk sannsynlighet (etter det greske ordet for kunnskap), og vi kunne si at den epistemiske sannsynligheten er relativ til kunnskapssituasjonen, men i så fall snakker vi om kunnskap på en løselig måte – ikke som «sann oppfatning», men som «oppfatning som utgjør den beste sannhetskandidaten».

4Kloke mennesker rådspør eksperter når de usikre på hvilken tilbøyelighet verden har, og hvilken risiko den eventuelt stiller oss overfor. Kloke mennesker tror det samme som ekspertene tror, og om de ikke klarer å tro det, lever de i det minste som om de trodde det. Da jeg ble oppmerksom på hva de beste fagfolkene tror om virkningen av amfetaminbruk – at det er stor sannsynlighet for psykisk avhengighet, men ikke for fysisk avhengighet – sluttet jeg å tro at det er risiko for begge deler.

Hva om ekspertene er uenige? Dette er langt fra uvanlig. Jeg skal kort nevne tre måter å forholde seg til en slik situasjon på. Den første går ut på å ha (eller iallfall leve som om man hadde) den samme oppfatningen som de fleste ekspertene stiller seg bak. Tro det flertallet tror! Den andre holdningen er en form for skeptisisme. Dagfinn Føllesdal uttrykker den slik: «[Where] we have several competing theories, which give different predictions, all these theories should be regarded with suspicion and we should be prepared for a risk that is higher than what is predicted by any of the theories» ('Some ethical aspects of recombinant DNA research', *Social Science Information*, 18, 3, 1979, ss. 405 – 406).

Den tredje holdningen er nærmest et kompromiss mellom den første og den andre: Følg flertallet av eksperter hvis og bare hvis (i) ekspertisen hører til en moden vitenskap, og (ii) flertallet teller langt flere mennesker enn mindretallet. Hilary Kornblith sier: «one would always be ill advised to bet on the dissenter [in natural science or mathematics] in the face of an overwhelming majority opinion» ('Belief in the face of controversy', i: R. Feldman og T. A. Warfield (red.), *Disagreement*, Oxford University Press, 2010, s. 45). Han tilføyer: «The sad truth, it seems, is that the history of philosophy does not look remotely like the history of [natural] science or mathematics when it comes to the dynamics of consensus among its most esteemed practitioners, and this has a striking bearing on the question of its epistemic credentials» (ibid., s. 43). Historien til samfunnsvitenskap ligner filosofiens historie på dette punktet.

Risiko er ofte den ene siden av et janusansikt. Det er den mørke siden av en situasjon som også har en lys side. I tillegg til at det kan gå (veldig) galt, kan det det (veldig) bra. Ofte er dessuten situasjonen den at risikoen for et uønsket utfall forsvinner bare hvis man gjør noe som også fjerner utsikten til et ønsket utfall. Om Tormod (i Matias Faldbakkens roman) står det at han «var eksepsjonelt kreativ når det gjaldt å koble informatikk, elektroniske systemer og bevegelsesvitenskap». Informatikklæreren kalte ham «et sjeldent talent» og sa at det ville «være uforsvarlig ikke å kartlegge potensialet hans». Men det var det som skjedde, da læreren bestemte seg for ikke å få i stand et møte mellom Tormod og førsteamanuensen ved Universitetet.

Her er en annen illustrasjon av at risiko henger uløselig sammen med utsikten til å oppnå noe godt. Ved hjelp av gen-drivere kan man spre genetiske endringer i en populasjon av dyr. Man kan for eksempel lage sterile hunner av en viss art av mygg og slik utslette mygg av

denne arten. Ved å gjøre dette med mygg som bærer malariaparasitten, kan man bekjempe sykdommen, som tar en halv million liv årlig. Dette er en svært god utsikt. Men gen-drivere som fører til sterilitet hos mygg, vil kunne spres til andre arter. Dette er risikoen.

Hva bør vi gjøre i en situasjon av dette slaget? Bør vi (a) ta sjansen, eller bør vi (b) gjøre det som trengs for å ta bort risikoen? Ett svar – standardsvaret – er å beregne og sammenligne forventningsverdien av henholdsvis (a) og (b). Man multipliserer sannsynligheten for, og verdien av, mulige utfall av hvert av alternativene, legger sammen produktene i de to beregningene, og så velger man å ta sjansen (og løpe risikoen) hvis og bare hvis summen er høyere for (a) enn for (b).

Mot denne fremgangsmåten kan det rettes flere innvendinger. Én er at overslagene over verdier og sannsynlighet ofte vil ha noe skjønnsmessig, og sågar noe vilkårlig, over seg. En annen innvending er at fremgangsmåten kan være vågal og dermed uklok. Det er den dersom det uønskede utfallet som kan følge av (a), er sterkt uønsket. I så fall – og især hvis overslaget over sannsynlighet er usikkert – er det klokest å holde seg til den såkalte maximin-strategien for beslutning under usikkerhet. Den går ut på å velge alternativet som er best i verste fall. Altså bør man ta forholdsreglene som trengs for å fjerne risikoen.

Det motsatte ankepunktet kan også gjøres gjeldende. Hvis vi følger fremgangsmåten som består i å beregne, og sammenligne, forventningsverdi, kan vi gå glipp av enestående muligheter til å forbedre verden. En fjern risiko bør ikke skremme oss fra å gjøre noe som, med en viss og ikke ubetydelig sannsynlighet, vil kunne føre noe veldig godt med seg. «Where the future is so dim a man must be mad who would sacrifice the present in a big way for the sake of it», sier J. J. C. Smart ('An outline of a system of utilitarian ethics', i: J. J. C. Smart og B. Williams, *Utilitarianism: for and against*, Cambridge University Press, 1975, s. 64).

Lovgiverne utformer og vedtar lov. Andre har forvaltningsansvaret, altså ansvaret for at loven følges.

Dagens GMO regelverk har som hovedmål at fremstilling og bruk av GMO og avledede produkter skal være uten skadevirkning for helse og miljø. Derfor vurderes risiko i alle saker, og da er det kun risiko for skade som vektlegges. Nytteavveininger foretas ikke.

I tillegg, etter en eventuell godkjenning, vurderer Norge (ved Bioteknologirådet) Bærekraft, Samfunnsnytte og Etikk (BSE). Dette fungerer derfor kun som nektelsesgrunn. Søker må dokumentere at det er et samfunnsnyttig produkt +++. Tilleggskriteriene er blitt brukt til å avvise produkter godkjent i EU, og Norge har verdens strengeste regelverk.

Det er alltid søker som har ansvaret for å legge fram et tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag. Risiko vurderes så av vitenskapelige eksperter som organiseres i ekspertpaneler eller faggrupper. De tar hensyn til det kunnskapsgrunnlaget og erfaringsgrunnlaget som foreligger. Dette oversendes Miljødirektoratet.

Vi inviterte Monica Sanden til å fortelle om hvordan risikovurderinger av GMO gjøres i Norge og i EU. Hun leder for faggruppen for GMO i Vitenskapskomiteen for mat og miljø

(VKM), er medlem av hovedkomiteen i VKM, er prosjektleder og forskningssjef for sjømat og miljøtilstand ved Havforskningsinstituttet.

Monica Sanden

VKM gjør vurderinger av spørsmål knyttet til trygg mat og dyre-, fiske- og plantehelse, dyre- og fiskevelferd og kosmetikk for Mattilsynet. I tillegg gjør vi miljørisikovurderinger av GMO for Miljødirektoratet. Fra 2015 har VKM også utført miljørisikovurderinger og andre vitenskapelige vurderinger for Miljødirektoratet av fremmede organismer, handel med truede arter (CITES) og mikroorganismer, i nært samarbeid med artsdatabanken.

VKM er en faglig uavhengig komité på mat-, helse- og miljøområdet med formål om å sikre uavhengige vitenskapelige vurderinger for helsemessig trygg mat langs hele matkjeden og for miljøet. Det er viktig å påpeke at VKM ikke skal gi råd eller ta stilling til hvordan risiko og annen kunnskap skal håndteres. Det er det håndteringsmyndighetene som gjør.

VKM er inndelt i 13 faggrupper og har ca 120 vitenskapelige medlemmer med ulik faglig bakgrunn. Til sammen har medlemmene bred, tverrfaglig kompetanse og de er ansatt ved universiteter, høyskoler og forskningsinstitutter i Skandinavia. Vi driftes av et vitenskapelig sekretariat som sikrer kvalitet og effektive prosesser i komiteen. VKM leverer vitenskapelige vurderinger i form av ulike risikovurderinger. Vi leverer også nytte-risiko vurderinger og et eksempel på dette er et stort arbeid som ble publisert i 2022; fisk i norsk kosthold. Her var hovedbudskapet at helsefordelene av å øke inntaket av fisk og spise to-tre måltider i uken, oppveier risikoen for negative helseeffekter av å få i seg miljøgifter fra fisk. Det gjelder for alle aldersgrupper.

VKM leverer også kunnskapsoppsummeringer og gir høringsinnspill, blant annet innspill til NOU 2023: 18 Genteknologi i en bærekraftig fremtid. Våre oppdragsgivere er Mattilsynet og Miljødirektoratet, men vi har også oppdrag fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP), samt intensjonsavtale med Helsedirektoratet. Rammene for risikovurdering av GMO er definert gjennom bruksområdet for aktuell søknad i EØS området og med to sentrale nasjonale lover innenfor feltet GMO, matloven som forvaltes av Mattilsynet og Genteknologiloven som forvaltes av Miljødirektoratet. I tillegg er utsettingsdirektivet (EU-direktiv 2001/18) og EU-forordning 1829/2003 på mat og fôr sentrale i risikovurdering av GMO i Norge.

Vi som jobber med risikovurdering, er helt avhengige av European Food Safety Authority (EFSA) veiledningsdokumenter for risikovurdering av GMO og i dette er vi tette knyttet til søknadsprosessene i EU. Her får vi blant annet tilgang til søknaden og innspill fra andre medlemsland som er viktig kunnskapsgrunnlag i ferdigstillelse av helse og miljørisikovurdering på GMO. I tillegg er uavhengig vitenskapelig litteratur en del av kunnskapsgrunnlaget. Siden oppstarten har VKM publisert mer enn 250 helse- og miljørisikovurderinger på GMO. Flesteparten av søknadene har vært på planter og veldig lite knyttet til dyrking.

I en risikovurdering går vi gjennom dokumentasjon inne molekylær karakterisering, helserisiko med komparative analyser og toksikologiske analyser, samt en omfattende miljørisikovurdering med komparative analyser og miljøeffekter. De siste årene har det vært nesten en revolusjonerende utvikling innen genredigeringsteknikker og i 2018 ble det vedtatt av Europakommisjonen at også disse nye skal defineres som GMO. Det betyr at ved en godkjenning må også disse organismer gjennom en full helse og miljørisikovurdering.

I dag pågår det en diskusjon i EU og Norge om et nivådelt regelverk. Det som er viktig for oss som jobber med risikovurdering, er om de eksisterende veilederne er gode nok, både EFSA veilederne og de nasjonale veilederne. Dette er viktig ikke bare for oss, men også for søker. VKM har allerede publisert en rapport som tar opp disse temaene: *CRISPR Genome editing in food and feed production – implications for risk assessment* (VKM, 2021) og der hovedkonklusjonen sier at EFSA veilederne er et godt rammeverk for risikovurdering, men det kan være en fordel om veiledningene var bedre tilpasset genomredigerte organismer. Dette ville sikre at de som utvikler genomredigerte planter, dyr og mikroorganismer og de som vurderer risiko, har en felles forståelse av det vitenskapelige grunnlaget som er nødvendig for en risikovurdering.

For å lage en lov for fremtiden, må vi ta oss tid til å lære hva den nye kunnskapen og metodene innebærer – både av muligheter og utfordringer. Vi inviterte derfor Tage Thorstensen, som er forsker ved Norsk institutt for bioøkonomi, hvor han jobber med genredigering av blant annet jordbær, salat og eple. Han har tidligere vært ansatt i Bioteknologirådets sekretariat. Han beskrev forskjellen på klassiske transgene GMOer og genredigerte organismer, og spurte: Hva er forskjellen på klassiske transgene GMOer og genredigerte organismer?

Bør genredigerte planter reguleres like strengt som GMO?

Tage Thorstensen

Genmodifiserte planter med resistens mot skadeinsekter og ugrasmidler har vært på markedet i mange år i land som USA, Canada og Brasil. Disse omtales nå gjerne som klassiske transgene GMOer. I de senere årene har genredigerte organismer og spesielt planter blitt utviklet og godkjent i stadig flere land. Både EU og Norge har nå pågående prosesser for å få på plass regelverk for forenklet godkjenning av genredigerte organismer.

Mennesket har endret den genetiske sammensetningen hos planter og dyr for å gi dem nye egenskaper siden starten av landbruket for 8-10 000 år siden. Vi har gjort dette ved at vi har valgt ut de beste individene fra generasjon til generasjon, og latt disse formere seg og gi opphav til nye generasjoner. På den måten har vi fått større avlinger, planter med bedre smak og høyere næringsinnhold, tamme dyr med høyere kjøttproduksjon osv. Denne typen avl og foredling har ført til tusenvis av gen-endringer som har gjort at artene har endre seg dramatisk i utseende fra sine stamforeldre. Selv om mennesket er ansvarlig for disse genetiske endringene, karakteriseres de ikke som genmodifisering. Genmodifisering er definert som endring av den genetiske sammensetningen i en organisme ved bruk av gen-

eller celleteknologi. For planter brukes vanligvis det naturlige genoverføringssystemet fra jordbakterien *Agrobacterium tumefaciens* eller genkanoner til å hhv sette inn eller skyte inn et gen som koder for ønsket egenskap inn på tilfeldige steder i arvestoffet. Dette genet kan da komme fra en annen art (transgen) eller fra en annen sort eller nær, kryssbar slektning (cisgen).

De klassiske GMOene kom på markedet på midten av 90-tallet, og omfatter i stor grad soya, mais, raps og bomull med gener for resistens mot ugrasmider eller mot insektangrep. Disse eies av store internasjonale selskaper som Bayer, Pioneer og BASF som har ressurser nok til å gå gjennom den omfattende og dyre godkjenningsprosessen som kreves for å få disse plantene på markedet. GMOene har vært en stor suksess og ført til bedre økonomi for bøndene og mindre bruk av de giftigste plantevernmidlene. De genmodifiserte sortene utgjør nå mellom 85-95% av det plantede arealet for disse sortene i USA mens det totale arealet som er dyrket med GMO på verdensbasis utgjør ca 200 millioner hektar. Selv om GMO har vært en suksess, er det fortsatt stor motstand blant myndigheter og forbrukere i mange land fordi teknologien stort sett eies av de store internasjonale selskapene, og fordi de inneholder et transgen fra en annen art (bakterier) i arvestoffet.

På 2000- tallet ble det utviklet genredigeringsteknikker som gjorde det mulig å gjøre presise endringer i arvestoffet uten å sette inn fremmed DNA. CRISPR/Cas er den genredigeringsteknologien som har blitt mest dominerende, fordi den er presis og enklere og billigere å bruke enn de andre. Ved hjelp av CRISPR/Cas kan det lages mutasjoner for å slå ut, korrigere eller sette inn nye gener nøyaktig hvor man vil i arvestoffet. For å kunne gjøre genredigering, må imidlertid arvestoffet i plantene eller dyrene som skal redigeres sekvenseres, slik at forskerne vet hvordan genet ser ut og kan tilpasse gensaksa slik at den klipper på riktig sted.

Sammenlignet med klassisk GMO er genredigering en mye mer presis teknologi, fordi vi kan bestemme hvor i arvestoffet endringen skal skje, hvor mye vi skal endre, og om vi ønsker å bytte ut eller sette inn nye versjoner av et gen. Klassisk GMO kan tilføre nye gener, men ikke korrigere eller bytte ut gener slik genredigering kan, og transgenet vil settes inn på vilkårlige steder i arvestoffet. I tillegg vil det alltid bli satt inn noe bakterie DNA sammen med transgenet.

Hvis vi sammenligner omfanget av de genetiske endringene og tiden det tar å utvikle en sort, ser vi store forskjeller mellom vanlig foredling, klassisk GMO og genredigering. Vanlig foredling tar mange generasjoner fordi genet som koder for den ønskede egenskapen må krysses inn fra en nær slektning, og deretter må avkommet tilbakekrysses over flere generasjoner for at resultatet skal bli så likt utgangspunktet som mulig, men med den nye egenskapen. Prosessen kan ta 15-20 år avhengig av art, samtidig som hundrevis eller tusenvis av gener endres i prosessen. Med genmodifisering kan den nye egenskapen overføres i løpet av en generasjon, og den nye planten eller dyret er identisk med opphavet, bortsett fra den nye innsatte egenskapen. Sammen med den nye egenskapen følger det gjerne med noe bakterie-DNA som er nødvendig i utviklingsprosessen. Ved genredigering kan sorter utvikles like raskt som for klassisk GMO, men de genetiske endringene er enda mindre. I motsetning til endring i et eller et par gener for GMO, kan så lite som et basepar

(en bokstav) endres målrettet ved genredigering, uten at det følger med fremmed DNA. Slike planter eller dyr hvor det ikke er satt inn fremmed DNA kan dermed ikke skilles fra planter eller dyr hvor tilsvarende mutasjon har oppstått naturlig.

Bør genredigerte planter reguleres like strengt som GMO?

Genredigerte planter med mutasjoner som kunne oppstått naturlig og hvor det ikke er satt inn fremmed DNA har, siden de første genredigerte sjampinjongene ble bestemt å ikke reguleres av USA i 2016, fått forenklet godkjenning i stadig flere land. Land som Argentina, Brasil, Canada, USA, Australia, Israel, Japan, England, Filippinene har vedtatt at slike planter skal unntas genteknologiregelverket, eller få en forenklet regulering sammenlignet med tradisjonelle GMOer. I 2023 ble genredigert ikke-brunende banan godkjent på Filippinene, genredigert sennepskål med mindre bitterhet godkjent i Canada, og genredigert soya med endret fettsyreprofil godkjent i Kina. I 2024 vedtok så EU-parlamentet at genredigerte planter med færre enn 20 genetiske endringer som kunne oppstått naturlig, ikke skal klassifiseres som GMO, og at det dermed ikke skal stilles krav om risikovurdering og at de skal behandles som konvensjonelle planter.

Jeg mener det er veldig viktig at vi raskt får på plass en forenklet godkjenningsprosess for genredigerte organismer, slik flertallet i genteknologiutvalget foreslår, hvis vi skal få bedre, mer næringsrike og mer bærekraftige sorter også i Norge. Genredigerte planter med endringer som kunne oppstått naturlig er ikke GMO, og kan ikke skilles fra planter utviklet ved konvensjonelle metoder som foredling eller mutagenese. Når ikke slike planter reguleres som GMO, bør heller ikke identiske genredigerte planter reguleres som GMO, bare fordi genteknologi er brukt i utviklingen. Jeg mener derfor det er fornuftig med en nivådelt regulering hvor genredigerte organismer (presisjonsavlede organismer) med mutasjoner i gener med kjent risikoprofil ikke reguleres som GMO og dermed ikke har krav om risikovurdering. Planter med mutasjoner i gener uten kjent risikoprofil bør også få en forenklet reguleringsprosess, men hvor kravet til omfanget av risikovurderingen bestemmes fra sak til sak.

De som vurderer risiko, faggrupper og ekspertpaneler, tar hensyn til kunnskapsgrunnlaget og erfaringsgrunnlaget som foreligger. Det vil jo gjerne være svært omfattende omfattende, og vi inviterte en erfaren ekspert til å fortelle oss om «the environmental impact of gene modified plants».

Jeremy Sweet has focused his research on crop improvement and plant diseases, and much of this work was conducted at the National Institute of Agricultural Botany in Cambridge. His topics of particular interest have been *sustainable crop production,

*integrated disease management, *environmental and agronomic impacts of GM crops, and *gene flow to crops and wild relatives.

He has coordinated research programs on GMOs in the UK and EU, and he was Vice-Chair of an EU COST action, studying crop improvement and crop protection. He has been an advisory Board member of several EU projects and served on the Steering Committee of a Swiss program on GMOs. He was also a member of the EFSA GMO Panel for 12 years until 2018, and has participated in development of a number of the EFSA Guidance Documents on environmental risk assessment and management. He is an author in over 60 scientific papers on plant biotech and plant pathology and editor of 3 books. Currently, he lectures on risk assessment of GMOs and he provides advice on biotech and Plant Health to a range of organizations in several countries.

Gene modified plants have been grown internationally for more than 30 years. How risky is it to grow such plants?

Jeremy Sweet

GM crops started to be cultivated approximately 30 years ago with the first GM crops cultivated in Europe in 1998 and in the EU in 2003. Since then, many GM crops have been cultivated outside Europe particularly in North and South America with GM Cotton also cultivated in many Asian countries. Currently only one GM crop is cultivated in the EU, while GM crop products are extensively imported into Europe, mainly for animal feed and industrial uses.

The question frequently asked is "What are the environmental effects of these GM crops?"

EFSA and scientific panels advising national competent authorities in Europe have performed environmental risk assessments on many of the GM crops cultivated outside Europe based on information from numerous sources including biotech companies, independent research and cultivation experiences. These risk assessments are regularly reviewed and updated based on current scientific information and the experiences from the cultivation of the GM crops. So what have we learnt from all the recent knowledge and experience?

The first thing to bear in mind is that each GM plant type (known as a GM event) is different and hence has to be considered separately. Therefore, a short report cannot effectively consider the different effects of each and every GM event. The second factor to consider is that GM crops are grown in a range of different environments and cultural systems and thus their environmental interactions will vary. However, there are two groups of GM plants that can be considered collectively, and they are the GM glyphosate herbicide tolerant plants and the Bt insect resistant plants.

GMHT Crops : Maize, cotton, soy, oilseed rape and sugar beet varieties have had a bacterial gene introduced into them which makes the crop plants resistant to glyphosate, a powerful broad spectrum herbicide. This means that the crops can be sprayed once when crops and weeds are established and the weeds removed. Use of these herbicide tolerant (HT) plants has allowed more minimum and zero tillage which encourages Carbon sequestration and protects soil structure. However, glyphosate is a much more affective herbicide than those

currently used, removing most or all weeds in fields and damaging adjacent non-cropped areas. This causes greater loss of botanical diversity in and around fields which in turn reduces populations of above and below ground invertebrates in these areas. Ultimately this can affect whole food chains up to vertebrate levels. When HT crops in rotation with each other such as maize and soya are grown, this results in glyphosate being repeatedly applied annually so that weed seed banks are depleted and large areas are weed free. In these situations, biodiversity can be seriously reduced.

When one considers that biodiversity has already significantly declined in many farmland areas, introducing GMHT crops has the potential to do even greater harm unless they are carefully managed. In the EU (EFSA) and UK (ACRE) risk assessments have identified these problems and recommended that HT crops should only be grown under management systems that do not further harm biodiversity. In the EU, Member States are responsible for the registration and management of pesticides. They can prescribe application regimes for glyphosate that provide environmental protection.

Bt Crops Another type of GM crop that has been widely adopted are the insect resistant crops that have had bacterial toxins (Bt toxin) introduced which kill certain species of insects. These toxins have been used in insecticides for many years and are approved for use on organic crops. The main types of toxins are Cry1 & Cry2 which kill Lepidoptera (e.g. butterflies and moths) and Cry3 which kills Coleoptera (e.g. beetles). Genes expressing Cry1/2 toxins have been introduced into maize, cotton and several other crops. Cry3 genes have been introduced into maize and potato. One of the first Bt maize varieties produced was MON810 which contains Cry1Ab for control of moth larvae which bore into the stems of maize and can cause considerable crop damage. These stem borers are difficult to control with insecticides since they are protected by the maize stems, so that expression of the Cry1 toxin by the crop plants is a very effective method of control. Cry1 toxins only affect butterflies and moths and there are no other Lepidoptera species that feed on maize, apart from the pest Fall Army Worm. This means that the crop could be considered environmentally safe. However, Cry1Ab is expressed in maize pollen and maize produces and sheds large amounts of pollen. Maize pollen is relatively large compared with other plants and is shed from tassels formed above the crop canopy and so can disburse several metres. Pollen can fall on weeds and wild plants within and adjacent to the maize crop which can be hosts to other species of butterflies and moths. Presence of sufficient pollen can harm their larvae feeding on these plants.

Extensive studies have been conducted in USA and Europe to determine the spread of maize pollen and the potential risk to local populations of butterflies and moths. Maize pollen settling on milkweed plant leafs presents a hazard to Monarch butterflies in USA. Studies of milkweed and Monarch distribution in relation to maize crops resulted in assessing that up to 0.3% of Monarch butterfly populations could be adversely affected in some areas. Studies in Europe shown that highest levels of exposure of native butterflies and moths was likely to have adverse effects on 0.03% of the populations of the most sensitive moth tested and lower impacts on other species of butterflies and moths. EFSA recommended that MON810 maize and similar varieties expressing Bt toxins in pollen should be grown away

from field margins containing wild plants. They indicated that planting a drill width of non-Bt maize around the field margins would separate the Bt maize from field margin plants and also the non-Bt pollen would dilute any Bt pollen falling on these plants. In cases where maize is grown close to environmentally sensitive areas, it is recommended that larger separation distances are established to allow for extreme weather events which might distribute pollen greater distances.

Experience has shown that deploying single strategies to control weeds and pests over large time and spatial scales, can result in resistance developing. This has already occurred with glyphosate in USA and some other areas. EFSA has recommended that if and when HT crops are grown in the EU, there should be effective resistance management strategies in place.

Resistance to Bt has occurred in some areas due to over use of Bt crops. In USA and Europe resistance management strategies were implemented in advance of cultivation, which restrict Bt maize to no more than 80% of the maize growing area. In addition, in Spain there is a monitoring programme where corn borer populations are observed and tested for levels of resistance to Bt toxin.

GM crops, like their non-GM counter parts, have the potential to cause environmental harm due to their cultivation and management systems. Clearly identifying the causes of harm and applying best integrated farming practices can minimise adverse effects so that GM crops can contribute to future agricultural production systems.

NOU 2023: 18 Genteknologi i en bærekraftig fremtid

I 2018 påpekte Bioteknologirådet behovet for en endring eller snarere en differensiering i prosedyrene for vurdering av genmodifiserte eller genredigerte organismer. Genteknologiutvalget ble nedsatt i 2020 og resultatet av et stort arbeid, NOU 2023:18 Genteknologi i en bærekraftig framtid, kom så i 2023. Utvalget var bredt sammensatt av folk med ulik kompetanse og med ulikt syn på genteknologi.

Diskusjonen rundt risikovurdering og risikohåndtering har engasjert utvalget og tatt mye tid. Særlig når det gjelder organismer utviklet med genredigering beregnet på matproduksjon.

Det er enighet om at fremtidig regulering «bør fremme utvikling og bruk av bærekraftige produkter og stimulere til forskning og innovasjon», men uenighet om hvordan dette kan oppnås.

Representanter for flertall og mindretall ble utfordret med følgende spørsmål: Hvordan vurderer dere kunnskapsstatus for miljørisiko ved ulike GMOer?

Aina Bartmann, daglig leder for GMO-nettverket, styreleder av Artsdatabanken og medlem av Genteknologiutvalget, orienterte om mindretallets syn.

Aina Bartmann

Konsekvensene av genmodifisering kan ikke kategoriseres.

Mindretallets anbefaling er en **modernisering og forenkling** av dagens regelverk.Bak mindretallets forslag står:

1. Prof Ingvild Jakobsen, Leder av Norsk senter for havrett ved UiT
2. Prof Kaare Magne Nielsen, prodekan ved OsloMet
3. Prof.Fern Wikson, UiT
4. Aina Bartmann, daglig leder i GMO-nettverket og styreleder i Artsdatabanken
5. Frem til mars støttet også OKF, professor i offentlig rett ved UiO mindretallets anbefalinger. Han valgte dessverre å trekke seg i mars 2023 på grunn av det han oppfattet som manglende tillit fra lederen.

Vi i mindretallet mener at genteknologiloven i all hovedsak har tjent oss godt frem til i dag, men at loven og forvaltningen trenger en modernisering. Ikke minst på grunn av den raske teknologiske utviklingen.

Jeg skal svare på tittelen ved først å si litt om våre overordnede vurderinger, og deretter redegjøre for våre konkrete anbefalinger.

Hovedformålet med dagens risikovurdering er at fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer skal være uten skadevirkninger for helse og miljø.

Vi i mindretallet ønsker at dette fortsatt skal være hovedformålet, men at det innenfor regelverket skal være handlingsrom til å foreta forenklinger og legge til rette for en fleksibel forvaltning av GMO.

Det er viktig å se hva vi kan høste av erfaring fra de siste 30 årene det har vært dyrket GMO. Samtidig som det er viktig å erkjenne at det er en relativt begrenset erfaring.
Det er snakk om noen få type planter, i all hovedsak genmodifisert for å bli sprøytemiddel eller insektresistente. Mye av kritikken mot GMO har vært knyttet til maktforhold og patenter, og til at GMO-ene har forsterket utbredelsen av monokulturer, noe som i seg selv er negativt for miljøet og det genetiske mangfoldet.

Vi snakker her om risikovurderte GMO-er. Hvordan det hadde sett ut om de var satt ut uten risikovurdering får vi naturligvis ikke svar på.

Dagens metoder, med ulike former for genredigering, er et langt mer effektivt og kraftfullt verktøy enn de gamle metodene for genmodifisering.

Med de nye metodene er vi i stand til å foreta endringer i alle typer celler og organismer, og vi er i stand til å gjøre mange endringer på en gang, og sist, men ikke minst; Vi er i stand til å gjøre endringer vi **ikke** kunne fått til gjennom konvensjonell foredling og avl. Nettopp dette som gjør genredigering så revolusjonerende.

Robust lovverk

Vi i mindretallet mener et fremtidig lovverk må være robust nok til at det tar høyde for **økt tempo og omfang** i utvikling og bruk.
Vi kommer til å se stadig nye metoder og anvendelsesområder. Og vi kommer til å se at genredigering vil bli brukt i kombinasjon med annen teknologi. F eks Kunstig Intelligens og Nanoteknologi.

Nettopp fordi det er en så potent teknologi må vi utforme et system for risikovurdering som er tilpasset **mulighetsrommet**, ikke en risikovurdering basert på hvilke produkter som allerede er godkjent eller produkter som ligger i pipeline akkurat nå. Loven må kunne stå seg over tid være fleksibel og favne bredt.

Små endringer mindre risiko?

Et sentralt premiss i mindretallets anbefalinger er at det ikke er en lineær sammenheng mellom metoden som er brukt, omfanget av genmodifiseringen og organismens risikoprofil.

Det innebærer at små genotypiske endringer kan ha betydelige fenotypiske eller miljømessige konsekvenser, og motsatt. Vi kan foreta store endringer uten at det nødvendigvis betyr høy risiko.

Dette blir grundig beskrevet i rapporten fra VKM fra 2021 om risikovurderinger av genomredigerte organismer.

En gjennomgående konklusjon i rapporten er at det er vanskelig å fastslå risiko før det er gjennomført en risikovurdering, og at det derfor er nødvendig med en sak-til-sak-vurdering.

Hovedkonklusjonen i rapporten fra VKM er at dagens rammeverk er funksjonelt også for risikovurdering av genomredigerte organismer, men at det vil være gunstig å inkludere aspekter som er spesifikke for genomredigerte organismer. Dette for å sikre at produktutviklere og risikovurderere har en felles forståelse av type og omfang av data som trengs for å utføre en risikovurdering.

Forskjell på prosess og produkt

Jeg tror det er viktig å skille mellom risikovurdering av selve prosessen,og vurderingen av produktene og deres mulige anvendelsesområde.

For å gjøre en helhetlig miljøvurdering må vi i tillegg til å kjenne til tilsiktede og eventuelle utilsiktede effekter i organismen, også kjenne til mange andre forhold:

Hva slags nye egenskaper er det snakk om?

- Hva vet vi om anvendelsesområde og omfang av bruk?
- Organismens evne til å spre seg
- Har organismen fått økt fitnes slik at den lettere kan utkonkurrere ville slektninger eller planter og dyr som brukes i matproduksjon i dag?

- Hva vet vi om økosystemet den skal settes ut?

Det er særlig effekter av å sette levende GMO ut i naturen vi er bekymret for. Nettopp fordi vi i mange situasjoner ikke har tilstrekkelig kunnskap til å forstå det komplekse samspillet i økosystemene.

Vi har f. eks svært begrenset kunnskap om de millionene av mikroorganismer som lever i vanlig matjord, for ikke å snakke om hvordan de virker sammen.

VKM har tidligere pekt på slike kunnskapshull både i forhold til akvatiske systemer og jordlevende organismer.

Mindretallets anbefalinger:

- Opprettholde dagens regelverk med en uavhengig og faglig risikovurdering fra sak-til-sak, og en trinn for trinn utsetting.
  Dette er i tråd med VKM og EFSAs praksis og anbefalinger.

- Forenkle omfang og krav til risikovurderinger ved å utvikle et felles kunnskapsgrunnlag, noe som krever større åpenhet om forskningsresultater

- Økt kunnskap og erfaring kan etter hvert innebære at det kan gjøres helt, eller delvis, unntak for kravene til konsekvensutredning.

- Kunnskap forutsetter sporbarhet for at vi skal kunne overvåke virkningene av en GMO, både for helse hos mennesker og dyr, og for effekter i økosystemene.

GTL 30 år – tjent oss godt, men vi i mindretallet mener det er viktig å legge bedre til rette for forskning og innovasjon som kan bidra til mer bærekraftige løsninger. Vi foreslår derfor en rekke oppdateringer og forenklinger av lover, forskrifter og forvaltningspraksis. Til sammen anbefaler vi 11 slike endringer. Det er en oversikt på side 307 i NOU-en.

Blant annet foreslår vi å forenkle krav til innhold og omfang av risikovurderinger knyttet til SDN 1 og 2 (målrettet mutagenese) og cisgene organismer. Dette er kjernepunkter i den pågående debatten i EU om NGT planter.

Vår hovedbekymring er mulige negative effekter på økosystemene. Vi mener derfor miljømyndighetene fortsatt skal ha forvaltningsansvaret for levende GMO som skal settes ut i naturen.

De har det overordnede ansvaret for miljø og naturmangfold i Norge. Og de sitter på den beste kompetansen.

Forholdet til EU og EØS-avtalen

Det foregår en parallell prosess i EU der EU diskuterer genredigerte planter. «NGT-er».

Vi i mindretallet mener at Norge må følge EUs definisjoner av hva en GMO er. Både fordi vi har forpliktelser gjennom EØS avtalen, og fordi det er fornuftig i forhold til at EU er vår viktigste handels- og samarbeidspartner.

Det er fortsatt usikkert hva EU til slutt vil lande på når det gjelder regulering av såkalte NGT-planter. Rådet har ennå ikke klart å finne frem til et politisk kompromiss. Uenigheten er særlig knyttet til patenter, risiko, økologisk landbruk og sporing og merking.

Når det gjelder genredigerte mikroorganismer og dyr så sier EU-kommisjonen at de ikke har tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å foreslå noen lovendringer. Mindretallet mener derfor det vil være både mest fornuftig og mest realistisk at Norge følger prosessene i EU.

Åpenhet

Medlemmene bak moderniseringsalternativet mener at genteknologi har potensiale til å bidra til samfunnsnyttige og mer bærekraftige løsninger på en rekke område. Ikke minst ser vi dette innen humanmedisin der det jo er bred enighet i utvalget.

Men for at vi skal være i stand til å bruke genteknologi på en måte som tjener samfunnet som helhet må vi være kloke i måten vi regulerer den på.

Mindretallet legger stor vekt på betydningen av å styrke åpenhet og tillit.

GMO-feltet har vært preget av polariserte debatter og mistillit i over 30 år. Men med nye metoder, og ikke minst nye aktører, er det håp om at vi skal få en mer konstruktiv debatt og utvikling fremover.

Det forutsetter imidlertid at vi respekterer at det faktisk kan være interessekonflikter knyttet til bruk av GMO, og at ulike motiver eller verdigrunnlag kan gjøre at folk har ulike holdninger til om GMO er den beste løsningen i konkrete saker, eller om andre løsningsstrategier er bedre og tryggere.

Derfor mener mindretallet det er helt avgjørende at alle GMO-produkter må spores og merkes slik at forbrukere og produsenter beholder retten til å gjøre informerte valg.

Jeg tror industrien gjør seg selv en bjørnetjeneste hvis de nå presser på for en deregulering som fratar folk valgfriheten.

Helt til sist vil jeg si at vi i mindretallet mener det er positivt at føre-var-prinsippet står så sterkt i Norge og EU som det faktisk gjør, ikke minst i spørsmål om matproduksjon og miljø.

Vi har lite å vinne, og mye å tape dersom vi svekker dette prinsippet.

Sigrid Bratlie er prosjektleder i NCE Heidner Biocluster på feltet genteknologi i matproduksjon, strategisk rådgiver i Kreftforeningen på feltet medisinsk bioteknologi og seniorrådgiver i Senter for langsiktig politikk på feltet syntetisk biologi og biosikkerhet. Hun var medlem av Genteknologiutvalget, og orienterte om flertallets syn.

Sigrid Bratlie

Vi trenger kunnskapsbasert regelverk og politikk

Vi lever i en tid hvor vi aldri har hatt større utfordringer for miljø og bærekraft. Dette skal vi blant annet løse med teknologi og kunnskap. Det er bred enighet om at genteknologi er en del av den verktøykassa.

Blant annet må vi ruste plantene våre for et våtere og villere vær og økt trykk fra skadegjørere. Et av de største problemene i Norge er soppen tørråte som angriper potetavlingene. Dette er den plantesykdommen som det sprøytes mest mot i Norge – hele 25 prosent av sprøytemidlene brukes med i kampen mot tørråte og koster norske bønder rundt 120 millioner kroner i året. Det var tørråte som førte til hungersnød i Irland på 1800-tallet. De siste par årene har en ny stamme av tørråtesoppen funnet veien til Norge fra det europeiske kontinentet som sprøytemidlene vi har tilgjengelige ikke biter mot. Finner vi ikke nye løsninger, vil dette bli et kjempeproblem for norske potetbønder.

Heldigvis har vi fått nye genteknologiske metoder som gjør at vi kanskje kan løse problemet. I stedet for å bruke sprøytemidler, kan vi bygge inn forsvar mot tørråte i potetens genetikk. Dette kan teoretisk avles frem konvensjonelt ved å krysse norske poteter med andre internasjonale potetsorter som er mer tolerante mot tørråte. Men dette vil ta tiår. Med genredigering kan man oppnå samme resultat, men mye raskere – kanskje 2-3 år. Dette er målet i et norsk prosjekt som nylig fikk millioner av Forskningsrådet, og som ledes av planteforedlingsselskapet Graminor. Undersøkelser viser at både forbrukere og potetbønder ønsker seg en slik potet.

Men skal dette bli noe av, trengs muliggjørende rammer. Dagens krav til godkjenning etter genteknologiloven, der den tørråteresistente poteten vil klassifiseres som GMO, setter i praksis en full stopper. Bare selve risikovurderingen som må utføres før poteten kan godkjennes koster ifølge kartlegginger i både Genteknologiutvalgets NOU og EU-kommisjonens utredning minst 100 millioner kroner og vil ta årevis å utføre. Dette til tross for at poteten ikke vil skille seg fra en potet som kunne vært foredlet konvensjonelt. Dette er en umulig terskel for Graminor og andre små og mellomstore aktører i Norge og Europa.

Så et regelverk er ikke bare en sikkerhetsventil for å sikre at vi har trygg mat. Det setter også viktige rammer for innovasjon, og derfor så mener vi i flertallet at vi må ha et muliggjørende regelverk for å kunne også kunne realisere nytten som ligger i teknologien. Skal regelverket bli treffsikkert, altså at vi verken over- eller underregulerer ulike produkter, må vi videre legge vitenskapen til grunn i utformingen. Vi i Genteknologiutvalgets flertall viser til et utstrakt kunnskapsgrunnlag – inkludert rapporter fra EU kommisjonens fagrådgivere, FNs organisasjon for mat ernæring, National academy of sciences og mange flere – som konkluderer med at risikospennet for genredigerte organismer er det samme som for konvensjonelle organismer.

Hvis man i tillegg har kunnskap om egenskapen som en genetisk endring gir, er forutsigbarheten om risikoprofilen enda større. Genvarianter og egenskaper som vi har lang erfaring med trygg bruk av i matproduksjon, er like trygge dersom de lages med genredigering. Det er derfor stor overføringsverdi for eksisterende kunnskap. Dette legger

utvalgsflertallet til grunn når vi anbefaler et differensiert regelverk. Er typen genetiske endring (er det sammenlignbar med det som kan oppnås konvensjonelt) og man i tillegg har lang erfaring med trygg bruk av genvarianten/egenskapen fra før, blir godkjenningsterskelen veldig lav. Dette vil for eksempel gjelde den tørråte-resistente poteten.

For slike produkter ligner flertallets modell mye på den som EU-kommisjonen har valgt i sitt lovforslag, der det kun kreves en melding for å kunne tas i bruk i feltforsøk eller på markedet. Er det imidlertid snakk om en ny genvariant/egenskap som ikke er kjent fra før, mener vi i utvalgsflertallet at søker bør levere inn noe mer dokumentasjon for å utelukke at det har oppstått en uventet risiko eller etisk utfordring, særlig knyttet til dyrevelferd. Dette mener vi i flertallet er et sikkerhetsnett som fanger opp genuint problematiske produkter samtidig som det gjør det mulig å få produkter på markedet.

Politikk og regelverk på genteknologiområdet handler imidlertid også om noe mer prinsipielt: vitenskapens plass i politikken.

I Norge har vi med ett lite unntak ingen GMO-produkter godkjent til mat og fôr. Hovedårsaken til dette er at Norge ikke har implementert alt EU-regelverk som vi skulle ha gjort. Men det skyldes også en håndfull importforbud som Norge har nedlagt. For noen av disse, spesifikt for produkter fra genmodifisert raps, hevdes det politisk at det er så stor usikkerhet om miljørisiko dersom for eksempel frø ramler av under transport at vi må forby disse produktene.

Dette til tross for at risikovurderingen utført av myndigheter og risikovurderingsorganer over hele verden, inkludert den norske Vitenskapskomiteen for mat og miljø, har konkludert med at det er svært lav risiko. VKM har faktisk to ganger risikovurdert disse rapsproduktene og konkludert med at det er lav risiko, at kunnskapsgrunnlaget er godt nok til å konkludere med det, og det er ingen særnorske forhold som tilsier at risikoen skulle være annerledes her enn i resten av Europa. Vi i utvalgsflertallet mener derfor at ikke bare er disse forbudene i strid med internasjonale handelsavtaler gjennom EØS og WTO, men enda viktigere: de er i strid med vitenskapen.

Hvis norske politikere tar kunnskap på alvor, bør disse forbudene oppheves nå. Og mer generelt: kunnskapen må forme politikken, ikke motsatt. Dette er den eneste måten vi kan klare å møte utfordringene vi står overfor.

Kort oppsummert: Flertallet mener at risikoen er større ved å opprettholde et strengt regelverk enn å myke det opp, og at det derfor trengs en ny politisk kurs for genteknologi i Norge og Europa.

Case «Søknad om forsøksutsetting av genredigert steril laks»

På Akademiets GMP møte i 2023 snakket Anna Wargelius om genredigering av husdyr generelt, og om sitt eget arbeid med utvikling av steril laks for bruk i kommersiell akvakulturvirksomhet. Formålet er selvsagt å beskytte den genetiske sammensetningen til villaksen. Villaksen er på rødliste over truede arter i Norge, etter at store mengder

oppdrettslaks har rømt. Anna Wargelius er Forskningssjef ved Havforskningsinstituttet. Hun ledet også arbeidet med NOU 2023:18.

På møtet 30/1 snakket hun imidlertid igjen som forsker, og om sin søknad om forsøksutsetting av genredigert steril laks. Hun fortalte om laksen og om kommunikasjonen mellom Havforskningsinstituttet og Miljødirektoratet.

Anna Wargelius

Bakgrunn

For tiden dyrkes Atlantisk laks i stor grad i åpne merder med tilknyttet rømningsfare. Ved rømming kan modne oppdrettslaks gyte sammen med villaks populasjoner, og dermed påvirke den genetiske integriteten til villaksen. Denne effekten anses å være det mest negative, langsiktige miljøfotavtrykket av merdoppdrett av Atlantisk laks i åpent hav. Dette aspektet har nylig blitt enda mer aktuelt nå som villaks er kommet på rødlisten over truede arter i Norge. Derfor er bruk av steril fisk i kommersiell akvakulturvirksomhet en bærekraftig strategi for å oppnå biologisk avgrensning av oppdrettslaks, og dermed beskytte ville bestander. For øyeblikket er triploidisering den eneste tilgjengelige metoden for å sterilisere laks i kommersiell skala. Triploid laks er generelt mer følsomme for suboptimale oppdrettsmiljøer, noe som gjør dem utsatt for skjelettdeformiteter og mindre tolerante for stigende sjøvannstemperatur. Selv om triploide hanlaks er sterile, inneholder testiklene deres fortsatt (umodne) kjønnsceller, de produserer kjønnssteroider og viser steroidavhengig adferd. De konkurrerer derfor med ville hanner på gyteplasser i elvene. I dette forsøket ønsker vi å sette ut å studere genetisk steril fisk som et alternativ til triploid laks. Dette forsøket er en del av et større forskningsråd finansiert prosjekt (SALSTER prosjekt nummer 336213), der målet er å oppskalere produksjon av genetisk steril laks. Den genetisk sterile laks som skal gå i forsøk mangler kjønnsceller (VIRGIN fisk). Vi ønsker å undersøke hvordan denne fisken klarer seg i en tilnærmet ordinær oppdrettssituasjon. Det er knyttet betydelige fordeler til denne metoden for å produsere steril laks. Ved å benytte kjønnscellefri laks hindrer man puberteten og unngår derfor betydelige velferdsproblemer, som redusert vekst, lavere filetkvalitet og økt sykdomsmottakelighet. For oppdrettsselskaper vil bruk av steril laks også ivareta deres immaterielle rettigheter.

Den bioteknologiske metoden som er benyttet for å produsere de genetisk sterile VIRGIN fiskene er genredigering på det minst invasive nivået, nærmere bestemt målrettet mutasjon i et gen som styrer dannelse av kjønnsceller og ved tap av dette genet produserer ikke fisken kjønnsceller. Denne typen mutasjon kan også oppstå tilfeldig ved bruk kjemisk eller UV-bestrålingsteknologi, som faller utenfor EUs GMO-regelverk.

Forsøk

I dette utsettingsforsøket skal vi studere velferd, atferd og vekst av genetisk steril kjønnscellefri laks; VIRGIN fisk i et realistisk akvakulturmiljø. Vi har allerede studert vekst- og velferdsparametere hos VIRGIN laks i innendørs tankanlegg, og observert at disse fiskene

ikke kommer inn i puberteten. For å teste egnethet for bruk av VIRGIN fisk i kommersiell skala er det nødvendig å dokumentere at VIRGIN laks skårer godt på helse- og velferdsindikatorer, viser normalt atferdsmønster samt vekstytelse under realistiske oppdrettsforhold (i merd). Vi vil i dette eksperimentet la 185 VIRGIN fisk (de mangler alle funksjonelle kopier av dead end genet og s.k. «dobbel allelic loss of function» fisk) og 249 kontroll fisk vokse ute i merd og analysere velferd og vekst gjennom hele merdstadiet. Metodikken som brukes vil være en kombinasjon av digital velferdsvurdering sammen med klassisk lengde, vekt og fotoopptak av fisk i merder.

Fisken vi ønsker å sette ut i merd står nå på land, den ble produsert i november 2021 og er nå og var originalt sett planlagt å settes ut i merd som vårsmolt på 60 gram vår 2023. Imidlertid har dette ikke vært mulig siden søknadsprosess om utsetting har vært komplisert og krevende for alle parter. Og vi skal nå i disse dager (februar 2024), sende inn en revisjon av søknaden og med en ny utsettingsdato i april 2024. I dette forsøket er hver eneste fisk pit-merket og dobbelt genotypet for mutasjon i *dead end* genet. All fisk er avkom av VIRGIN rescue stamfisk, dvs. stamfisk som mangler funksjonelt *dead end* gen, men som samtidig fikk tillsatt *dead end* mRNA under tidlig utvikling, slik at de fikk dannet kjønnsceller til tross for at de manglet *dead end* genet. Dvs. disse fiskene er avkom til F0 fisk som har mutasjoner i *dead end* genet i begge alleler. Vi har og tatt ut til sammen 61 genetisk sterile VIRGIN F1 (forsøksfisk), og vist at alle disse fisken som forventet er 100% steril og mangler kjønnsceller. Vi har bå 185 genetisk sterile fisk igjen som vi håper kan inngå i utsettingsforsøket.

Process for søknad om utsetting

Vi er den første søkeren både i Europa og Norge som søker om å få sette ut GMO. Det har vært en svært krevende og langsom prosess både for oss og for myndighetene, siden det ikke finnes noen oppskrift for dette. Vi har til sammen sendt inn tre revisjoner av søknaden og fått innvilget klage på den første VKM-risikovurderingen. Nå planlegger vi å sende inn revisjonen mot slutten av februar 2024. Det har til sammen tatt mer enn ett år, og det er fortsatt ikke avklart om vi får tillatelse til å gjennomføre forsøket eller ikke.

VKM rapporten og veien vider

Hovedproblemet med den første VKM-rapporten var nok at det manglet ekspertise innen funksjonell genomikk og reproduksjonsbiologi hos fisk i evalueringsgruppen. På grunn av dette trakk VKM noen feilaktige hovedkonklusjoner. VKM mener i sin første rapport at den genetisk sterile fisken ikke har blitt studert grundig. Vi er sterkt uenige i denne ideen. Alle genetisk sterile fisk i denne studien er såkalte "dobbel allelic loss of function", noe som alltid fører til tilstedeværelsen av en tidlig stoppkodon enten på aa155 (leseramme 2) eller aa83 (leseramme 3) i dead-end-genet. Dette gjelder også for de mindre vanlige dnd-mutasjonene. Selvfølgelig har all genetisk steril fisk i studien to "dobbel allelic loss of function" i dnd-genet, mangler kjønnsceller og kan ikke reprodusere seg. Vi har nå, etter krav fra VKM, vist dette hos mer enn 89 slike fisk, og uansett hvilken type loss-of-function-allel det er i dead-end-genet, så er alle 100% av fiskene sterile.

Vi setter stor pris på risikovurderingen av dette eksperimentelle forsøket. Imidlertid er det ikke VKMs oppgave å kritisere eller stille spørsmål ved det planlagte eksperimentet. Vi

ønsker å understreke at dette eksperimentet er en del av WP4 i NFR-finansierte SALSTER-prosjektet (336213), som allerede har gjennomgått gjennomgang av internasjonale eksperter på feltet, og har mottatt en høy score og fire års finansiering fra NFR.

I tillegg ønsker vi å avklare at dette eksperimentet er en liten forskningsprøve som bare involverer 185 genetisk sterile fisk. For å imøtekomme høyeste beskyttelse vil vi bruke en biologisk barriere (sterilitet) sammen med dobbel nett, både i og over merden, i tillegg til et skarvbeskyttelsesnett. Sjøanlegget ligger i en bukt inne i en smal fjord, og eksponeringsnivået med hensyn til skade forårsaket av dårlig vær er svært lavt. Historisk sett er det ingen rapporter om hendelser der dårlig vær har forårsaket skader på sjøanlegg i dette området av fjordsystemet. Med inkludering av disse beskyttende tiltakene, sammen med den skjermede beliggenheten, finner vi det overraskende hvorfor denne installasjonen anses å ha høy risiko for dette forsøket.

Imidlertid, med tanke på VKMs anbefalinger, har vi nå justert eksperimentet for å være i tråd med noen av VKMs preferanser. Disse justeringene omfatte følgende handlinger:

Dobbel genotyping. Dobbel genotyping er en del av protokollen vår, og disse dataene vil bli levert nå i februar 2024.

Som svar på VKMs preferanser vil vi erstatte søskenkontrollgruppen wt/wt med 250 vanlige produksjonsfisk fra forskningsfasiliteten Matre. Dette justeringen er rettet mot å minimere risikoen for å inkludere noen heterozygote fisk i wt/wt-kontrollgruppen, selv om det er svært lite sannsynlig at denne feilen i genotyping oppstår (se kommentar fra Kjetill Jakobsen lenger ned).

I denne sammenhengen er det selvsagt av stor interesse å høre fra den aktuelle faggruppen i Vitenskapskomiteen, om hva de la vekt på i sin risikovurdering. Kjetil Hindar ledet arbeidet i gruppen (Biologisk mangfold). Han er seniorforsker ved Institutt for naturforskning og har konsentrert sin forskning rundt laksefiskens økologi og genetikk, med fokus på Kvantifisering av genetiske effekter av rømt oppdrettslaks på villaks.

Kjetil Hindar

Miljørisikovurdering av forsøk med genredigert steril laks utsatt i merd

Kjetil Hindar, fagansvarlig for VKM Report 2023:20 og seniorforsker i NINA, Trondheim

VKM utførte fra 18.4.23 en risikovurdering av forsøk med genredigert steril laks på oppdrag fra Miljødirektoratet. Oppdraget var tidskritisk i tråd med GMO-lovverket og VKMs rapport ble levert 6.10.23. VKM konkluderte med at forsøket er forbundet med potensielt høy risiko, siden det ikke kunne utelukkes at individer med skjult sterilitet kan rømme og overføre sterilitetsalleler til ville laksebestander. Andre risiki ble vurdert som lave med stor usikkerhet, siden forsøk som kunne belyst mulige effekter ikke er utført.

Bakgrunn

En av de store miljøutfordringene fra akvakultur er at oppdrettslaks rømmer og krysser seg med villaks, og derved medfører genetiske endringer hos villaksen. En mulighet for å unngå dette er å basere lakseoppdrett på steril fisk. Laks kan gjøres steril ved å gi trykk- eller temperatursjokk til nylig befruktede egg. Dette gir triploide avkom med tre kromosomsett, som er funksjonelt sterile på grunn av ikke-parete kromosomer. Triploide oppdrettslaks har imidlertid vist seg å fungere dårlig i kommersielt oppdrett og videre produksjon av triploid oppdrettslaks i Norge er satt på vent på grunn av dårlig velferd.

I søknaden som VKM vurderte ønsker Havforskningsinstituttet, Bergen, å drette opp genmodifisert, sterile laks (VIRGIN laks) i oppdrettsliknende miljø fra postsmoltstadiet til høsting. Forsøket er planlagt utført i små merder ved Havforskningens Forskningsstasjon Matre fra 2023/2024 til februar 2025. Miljødirektoratet ba Vitenskapskomitéen for mat og miljø (VKM) om å foreta en miljørisikovurdering av forsøksutsettingen i henhold til genteknologiloven og ved å bruke retningslinjer utarbeidet av Den Europeiske myndighet for næringsmiddeltrygghet (European Food Safety Authority, EFSA).

VKM oppnevnte en prosjektgruppe for risikovurderingen med ekspertise i molekylærbiologi, biokjemi og toksikologi, laksens genetikk og økologi, fiskesykdommer og interaksjoner mellom akvakultur og ville laksefisk, inklusive rømt oppdrettslaks. VKM oppnevnte også en godkjenningsgruppe med ekspertise i CRISPR-Cas9, akvakulturgenetikk, genomikk, akvatiske økosystemer, parasitologi og virologi. Her følger et sammendrag av VKMs risikovurdering. Den fulle risikovurderingen er gitt i VKM Report 2023:20.

Forsøksmateriale og oppdrettsmiljø

Laksen som brukes i forsøket er avkom av oppdrettslaks (F0-generasjonen) produsert med en presis genredigeringsmetode (mikroinjeksjon av CRISPR-Cas9 på eggstadiet), som resulterer i individer med ulike mutasjoner som gir ikke-funksjonelle gensekvenser i et gen som kalles 'dead end' (*dnd*). Dette genet er nødvendig for dannelse av kjønnsceller, og ikke-funksjonelle gensekvenser hindrer gonadeutvikling og medfører sterilitet. For å sikre fertil foreldregenerasjon ble mRNA som koder for funksjonelt dnd protein mikroinjisert sammen med CRISPR-Cas9. Foreldregenerasjonen var derved genetisk sterile ('knockout' av *dnd* genet) men samtidig gjort fysiologisk fertile ved translasjon av funksjonelt dnd protein som fører til gonadeutvikling. Disse fiskene refereres til som F0 VIRGIN gjenopprettet laks.

I november 2021 ble 2 hanner og 4 hunner av F0 VIRGIN gjenopprettet laks krysset. Totalt ble det produsert 2400 avkom av de åtte gruppene (F1 generasjonen). Blant disse ble det valgt ut 303 genetisk sterile (F1 VIRGIN laks) og 485 villtypeavkom som kontroll til eksperimentet det søkes om; alle valgt på bakgrunn av genotyping av fettfinneklipp fra 2151 individer. De 303 forsøksfiskene viser genotyper med to muterte genvarianter (alleler) av *dnd*, mens de 485 kontrollfiskene har to funksjonelle villtypealleler. Den mosaiske naturen (ikke alle cellene er mutert) til F0-fiskene redigert med CRISPR-Cas9 gjør det mulig å finne både sterile individer (F1 VIRGIN laks) og fertile individer (villtype oppdrettslaks) blant avkom i de samme søskengruppene.

Forsøket skal utføres i merder på Smørdalen sjøanlegg på Forskningsstasjon Matre. Alle de 788 individene er PIT-merket og skal settes ut i merder ved en gjennomsnittlig kroppsstørrelse på ca. 400 gram (og større i 2024). Det skal brukes doble nøter der fire 5 x 5

meter merder (5 m dype) er plassert inni en 12 x 12 m merd som har dobbel netting over. Hver 5 x 5 m merd skal motta 197 (788/4) individer. Forsøket skal gå til fisken veier om lag 5 kg. Prøvetakingen inkluderer registrering av velferdsindikatorer slik som misdannelser, sår og andre tegn til svak helsestatus. Død fisk skal samles inn daglig og miljøvariable som ledningsevne og temperatur ved ulike dyp registreres automatisk.

Dersom det skjer en rømming, vil søkeren følge standard prosedyre for gjenfangst av rømt oppdrettslaks. Oppdrettslokaliteten har adgangskontroll og merdene er utstyrt med GMO-merking. PIT-merkene som brukes til å merke fisken er små, indre merker. Forsøksfisken har ikke noe ytre merke som viser at de er GMO-fisk. Ved eventuelle sykdomsutbrudd vil forsøket bli avsluttet.

VKMs vurderinger

To spørsmål var sentrale for VKM sin risikovurdering av forsøket:

1. Hvor sikre kan vi være på at forsøksfisken er steril?
2. Hvor sikre kan vi være på at forsøket er innesluttet?

VKM finner at dataene som er gitt i søknaden ikke er tilstrekkelige til å bekrefte at genotypene til alle 303 homozygote (to muterte alleler) F1 VIRGIN laks og alle 485 homozygote (to villtypealleler) oppdrettslakskontroller er korrekt bestemt for alle individer. Ved håndtering og PCR-basert genotyping av 2151 individer, kan det skje feil. Bekreftende genotyping av individer som ble valgt ut til forsøket burde vært gjennomført.

Videre finner VKM at det ikke er tilstrekkelig dokumentert at alle de ulike genotypene funnet blant 303 F1 VIRGIN laks faktisk resulterer i kjønnscelleløse og/eller sterile individer. For én av de 27 ulike genotypene som ble dannet (*ins1/del8* – dvs 1 basepar innsatt i det ene allelet, 8 bp slettet i det andre – begge ødelegger leserammen) ble det henvist til at 7 individer var åpnet og studert. Foto mangler av ett individ og histologi mangler for to andre, siden prøvene ble mistet. I en krysning fra et tidligere år ble 28 individer studert (deriblant 8 individer med *del8/del8*som er den vanligste genotypen blant de 303 individene). Basert på informasjonen gitt i søknaden, konkluderer VKM at det er en mulighet for at et ukjent antall potensielt fertile individer blant F1 VIRGIN laks med allelisk(e) mutasjoner i *dnd* genet feilaktig er registrert som doble alleliske mutanter (n=303). På samme måte kan et ukjent antall individer blant homozygote villtypekontroller (n=485) være fertile heterozygote laks med et mutert *dnd* allel. I begge grupper kan det finnes heterozygote individer med alleler for både fertilitet og sterilitet.

Doble nøter er sikrere enn én not i vanlig drift med hensyn til rømming. Doble nøter der fire små nøter er forankret inni en større not, er imidlertid ikke noen sikrere konstruksjon i uvær. Både forankringen og vekter på de indre nøtene for å holde dem på plass, kan gi større risiko for at det slites hull i nøtene i uvær. VKM konkluderer med at forsøksnøtene ikke gir bedre sikring mot rømming enn kommersielle anlegg og at rømming fra forsøket ikke kan utelukkes.

Farevurdering

Farer som er identifisert i denne risikovurderingen inkluderer muligheten for at noen av de 303 antatt homozygot sterile individene er fertile, og at noen av de 485 antatt fertile villtypekontrollene har et sterilitetsallel.

Dersom heterozygote individer (med et fertilitetsallel og et sterilitetsallel i *dnd*-genet) rømmer fra forsøket, kan de introdusere sterilitetsallelet til ville laksebestander gjennom vertikal genoverføring til neste generasjon. Spredning av sterilitetsallelet ville være vanskelig å oppdage siden allelet er recessivt og skjult i heterozygoter. Seleksjon mot recessive alleler er ineffektiv når allelfrekvensen er lav. Recessive homozygot avkom (med to sterilitetsalleler) etter heterozygote par vil konkurrere om mat og plass i elva som ungfisk, og derved redusere bestandenes produktivitet og redusere de sårbare bestandenes levedyktighet. VKM vurderer dette som en potensielt høy risiko for ville laksebestander.

En annen fare som er vurdert av VKM er at rømte sterile individer fra eksperimentet kan gå opp i elv ved en større størrelse enn umoden konvensjonell oppdrettslaks, og være predatorer på ungfisk av villaks og ørret. Det er kjent at rømt oppdrettslaks kan gå opp i elv både som umodne og kjønnsmodne. Sterile og store individer i elv kan ha en annen økologisk effekt enn det vi kjenner fra umodne rømte oppdrettslaks, dersom de er predatorer på ungfisk. VKM anser denne risikoen for å være lav med stor usikkerhet siden relevante forsøk mangler.

Bestandsstatus for laks er dårlig i regionen der Matre er lokalisert, vurdert ut fra Kvalitetsnormen for ville laksebestander. Presset fra akvakultur på villaks og sjøørret i den samme regionen (produksjonssone PO4) er høyt. Dette betyr at ytterligere negativ påvirkning fra forsøksfisken på ville bestander i området kan redusere villfiskbestanders levedyktighet.

Rømt oppdrettslaks har vist seg å kunne spre seg langt fra der de rømmer. Siden forsøksfisken det søkes om ikke har et ytre merke som skiller dem fra vanlig oppdrettslaks, kan dette medføre at laksebestander langt unna kan bli påvirket uten at dette er kjent.

Kunnskapshull og usikkerhet i risikovurderingen
Eksperimentoppsettet følger ikke EFSA sine retningslinjer for valg av komparator i forsøksutsettinger der rømming fra utsettingslokaliteten er mulig. I slike tilfeller anbefaler EFSA minst én vill bestand som komparator. Kun to hanner og fire hunner er brukt til å produsere 303 F1-VIRGIN laks og deres 485 villtypekontroll. Det mangler informasjon om i hvilken grad de ulike familiene er representert i de to eksperimentgruppene. Dette kan introdusere skjevheter i de estimerte effektene og derved redusere validiteten til resultatene.

Det er ikke utført eksperimenter i lukkete fasiliteter som kunne ha gitt informasjon til miljørisikovurderingen, herunder:
• Krysninger mellom F0-gjenopprettede eller F1 VIRGIN laks og villaks er ikke studert med hensyn til atferd, reproduksjon eller overlevelse. Slike krysninger kunne vært utført i lukkete anlegg og gitt data til mulig risiko for villaks i tilfeller der potensielt fertil fisk har rømt.

• Spiseatferd til F1 VIRGIN laks har ikke vært studert i lukkete anlegg. Dette kunne gitt informasjon til risikovurderingen med hensyn til spiseatferd i sjøen og i ferskvann, spesielt i forhold til mulig predasjon på laks- og ørretunger.
• Undersøkelser av mulige forskjeller i immunkompetanse og mottagelighet for smittsomme agens mellom F1 VIRGIN laks og villtypekontroll er så langt verken muliggjort av forsøksdesign eller laboratoriemetoder.

Konklusjon
VKM vurderer at utsettingsforsøket med VIRGIN laks i merd er forbundet med potensielt høy risiko for ville laksebestander. Dette er basert på at det ikke kan utelukkes at det finnes heterozygote individer med et sterilitetsallel og et fertilitetsallel, både blant antatt sterile mutanter (n=303) og blant villtypekontroller (n=485). VKM vurderer det slik at forsøksmerdene ikke nødvendigvis gir noen ekstra sikkerhet mot rømming enn det som er tilfellet i standard oppdrettsmerder.

Rømming fra forsøket kan derved medføre at et antall potensielt fertile forsøkslaks kan gyte med villaks og spre sterilitet til ville laksebestander gjennom vertikal genoverføring. Sterilitetsallelet vil være recessivt og derfor beskyttet mot å bli selektert vekk fra ville bestander unntatt i homozygot tilstand.

Spredning av sterilitetsalleler til kommende villaksgenerasjoner må anses som en massiv negativ påvirkning på villaks. Sannsynligheten for at rømming og spredning av sterilitetsalleler skjer er svært liten. Risikovurderingen (effekt x sannsynlighet) konkluderer med potensielt høy risiko.

Flere av kunnskapshullene som er identifisert av VKM kan fylles ved å utføre forsøk i lukkete anlegg. Informasjon fra slike forsøk ville redusert usikkerheten knytet til denne risikovurderingen, men ikke nødvendigvis redusert sannsynligheten for uønskede effekter.

Vi inviterte også Kjetill Sigurd Jakobsen, professor ved Institutt for Biovitenskap ved Universitet i Oslo til å kommentere casen. Han leder Senter for økologisk og evolusjonær syntese, og en av hans hovedinteresser er evolusjonær genomforskning. Altså: Hvordan genetikk påvirker utvikling av populasjoner, historisk og i nåtid. Han orienterte om biologisk risiko og såkalt fittness i relasjon til utsetting av denne laksen.

Kjetill Jacobsen

Biologisk risiko ved utsetting av steril laks: om genetikk og fitness. Hvor stor er risikoen for at genredigert, steril laks kan spre seg i vill-laks-bestanden? Og kan et «sterilitetsgen» spre seg i bestanden? Dette er spørsmål som søkes besvart i dette innlegget.

Den sterile laksen, som man ønsker å sette ut i merder i en liten skala, har mistet funksjonen til et gen som er nødvendig for å lage kjønnsceller. Dette er gjort ved presis genredigering (CRISPR-Cas-metoden), noe som innebærer at det kun er i dette ene genet det er gjort en

endring. Genomet for øvrig (resten av arvemassen) er likt det vi kjenner hos oppdrettslaks. Ved hjelp av CRISPR-Cas-metoden har man introdusert en mutasjon (et stopp-kodon) som gjør at genet ikke lenger koder for et fullstendig protein, men kun for en kort variant som ikke er funksjonell. I heterozygot tilstand, det vi si med én gen-kopi som er ikke-funksjonell og én kopi som er normal – altså funksjonell – kan laksen lage kjønnsceller og er fertil (se Figur). Derfor må en steril laks være homozygot, med en ikke-funksjonell variant både fra hunn- og hannfisk. Et sentralt spørsmål er naturligvis hvordan vi kan vite at begge gen-kopiene representerer sterile varianter. Dette gjøres ved at man genetisk tester laksen på forhånd, slik at man kan være helt sikre på at det er en homozygot laks med sterilgen-kopier både fra mor og far. Dagens metoder for slik genetisk testing er meget sikre og effektive.

Kan sterilitetsgenet spre seg til ville bestander?

Steril laks (homozygot) vil ikke kunne få avkom. Følgelig vil den ikke kunne spre seg i den ville bestanden, selv om den rømmer fra merdene. Vi sier at slik laks har en «fitness» lik null – ganske enkelt fordi den ikke får avkom. Med andre ord: denne (sterile) genvarianten vil forsvinne i løpet av én generasjon. Men hva om ikke alle laksene som settes ut er homozygote? For eksempel kan det tenkes at det er gjort en feil i den genetiske testingen, slik at noen individer er heterozygote. Hva skjer da? Ja, da vil de rømte heterozygote individene kunne få avkom, og sterilitets-genet vil kunne overføres til den ville populasjonen. Imidlertid kan ikke sterilitetsgenet på sikt overleve i den ville bestanden, fordi det vil forsvinne hver gang en homozygot oppstår. Etterhvert vil det være så liten frekvens av sterilitetsgen-varianten at den vil forsvinne helt på grunn av tilfeldige hendelser, det det vi kaller genetisk drift. Hvor fort dette i så fall skjer, vil være avhengig av hvor mange individer som i utgangspunktet er heterozygote.

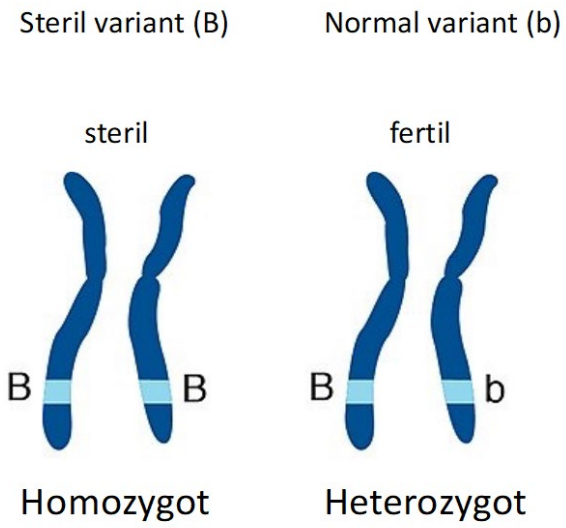
Hva om sterilitetsgenet muterer tilbake til en funksjonell tilstand?

I prinsippet kan det skje at det oppstår en spontan mutasjon, slik at laksen får tilbake sitt opprinnelige og funksjonelle gen. Hvis dette skal skje, må denne tilfeldige mutasjonen være i det nevnte stopp-kodonet, slik at i stedet for et stopp-kodon blir det laget nøyaktig det proteinet som var tilstede opprinnelig. Altså, mutasjonen må skje akkurat på riktig sted og den må være av en slik natur at den gjenskaper det opprinnelige genet. Når vi vet at mutasjonsraten i fisk er $6x10^{-9}$ (Bergeron et al. 2023), det vil si at det er 6 mutasjoner per 1 milliard baser per generasjon, så sier det seg selv at sannsynligheten for at dette skjer i ett individ er forsvinnende liten. Men, har man ekstremt mange individer – la oss si en milliard – og mange generasjoner, så er det klart at denne mutasjonen kan forekomme. Imidlertid er det ikke slik som ved tradisjonell avl det foregår når man produserer steril laks, fordi hver ny generasjon av slik laks kun kan lages ved krysning av heterozygote individer (det vil si, individer som har en normal gen-kopi og en steril, se Figur). At det må gjøres slik, er en naturlig konsekvens av at steril laks ikke får avkom. Dermed vil det i avlsprosessen foregå en seleksjon for sterilitets-varianten, og det blir da feil å betrakte mutasjonsrate over generasjoner slik man vanligvis gjør. Forutsetningen er naturligvis at man klarer å gjøre en korrekt genetisk bestemmelse av steril og homozygot laks.

La oss nå likevel tenke at sterilitetsgen-varianten muterer tilbake til en normal variant. Da oppstår det i første omgang en heterozygot og fertil laks, som kan rømme og få avkom med den ville bestanden. I de neste generasjonene kan det dannes homozygote fertile laks. Da har vi fra et genetisk ståsted rett og slett å gjøre med det som tilsvarer normal, rømt oppdrettslaks. Man ønsker selvsagt ikke rømt oppdrettslaks, men dette vil altså tilsvare den situasjon vi har per i dag.

Referanse:

Bergeron LA, Besenbacher S Zheng J, Li P, Bertelsen MF, Quintard B, Hoffman JI, Li Z, Shao C, Stiller J, Gilbert MTP, Schierup MH, Zhang G (2023) Evolution of germline mutation rates across vertebrates. Nature 615, 285-291



Figur: En heterozygot laks (Bb) med en normal kopi vil være fertil, men en homozygot laks (BB) med to kopier av sterilitetsvarianten er steril. Det er med andre ord kun homozygotene som er sterile.

Møtet ble avsluttet med en samtale ledet av Petter Frost, direktør i Bioteknologirådet. Han inviterte tre ikke-biologer, nemlig Inger Ørstavik, Raino Malnes og Marianne Aasen, til å gi avsluttende kommentarer under tittelen: «Den vanskelige vurderingen for lovgiver».

Inger Berg Ørstavik avsluttet med å si at det ville være en klar fordel for dem som vil søke om utsetting av GMO, også for forskningsformål, at det var tydeligere og enkelt tilgjengelig informasjon om hva som skal til for å få godkjenning. Ut fra eksempelet som ble belyst i laksesaken, fremstår det å være et stort potensiale for at søknadsprosessen oppfattes enklere og kan gjennomføres raskere. Søkerne bør ha mulighet til å orientere seg om hva som skal til, fra et tidlig tidspunkt i prosjektet.

Raino Malnes sa at «alminnelige folk», som han selv gjerne ville representere i panelet, kunne gjøre seg visse tanker om innholdet i ekspertenes innlegg under seminaret. For det første kan man spørre seg om problemene som GMO er tenkt å skulle bøte på, er alvorlige nok til å gjøre det forsvarlig å løpe risikoen som GMO fører med seg. Er for eksempel tørråte, som ble nevnt i et innlegg, et problem av såpass høy alvorsgrad at man, til tross for risikoen, bør ta sjansen? For det andre kan det være grunn til å tenke over hvorvidt «føre var»-prinsippet har en utilbørlig slagside. Det trekker oppmerksomhet mot den mørke siden av situasjoner der usikkerhet opptrer, og dette prinsippet kunne trenge en motvekt i form av et «grip sjansen»-prinsipp, som trekker oppmerksomhet mot den lyse utsikten til å oppnå noe godt, som ofte ledsager risiko. For det tredje er det noe problematisk forbundet med argumentasjon som går ut på at man bør vente med å ta en sjanse til alle «kunnskapshull» er tettet. Problemet er at kunnskapshullene ikke lar seg tette, helt og holdent, på viktige områder. For det fjerde er det interessant å konstatere at en del av uenigheten mellom biologer synes å dreie seg om evolusjonsbiologiske spørsmål. Mer fundamental kan vel ikke uenighet innenfor dette fagfeltet bli.

Leder i Bioteknologirådet, **Marianne Aasen**, poengterte at problematikken omkring GMO preges av tverrfaglighet i kombinasjon med at dette angår alle. Derfor blir det også viktig at debatten foregår på demokratisk vis. Både i vårt lokale samfunn i Norge og på det europeiske plan.

Hun pekte videre på hvor sentralt det er at denne debatten bygger på oppdatert kunnskap

Det ble etter hennes syn en god debatt denne tirsdagen hvor deltagerne bidro til en mindre polarisert debatt enn kanskje forventet.

Hun roste formen på innlegg og samtalene, som er mye gunstigere for bred deltagelse i vanskelige spørsmål som dette.

Dette er vanskelige, men viktige temaer: Hva vi skal spise, hvilken natur som skal omgi oss, hvordan framtiden skal være på jorden for planter, dyr og mennesker, avsluttet hun.