

Biztonságosan fogyaszthatók-e a piacra kerülő GM növények?

Gelencsér Éva

**Központi Élelmiszer-tudományi
Kutatóintézet - KÉKI**

Budapest

GMO Szimpózium 2008

Gödöllő, 2008. november 6.



GM növények a gyakorlatban

Első generációs fejlesztések

- agronómiai és környezetvédelmi céllal (pl. növényvédőszer felhasználás csökkentése)

Második generációs fejlesztések

- táplálkozási céllal (pl. transz-zsírsavakban dús szója- és repceolaj)
- rossz mezőgazdasági adottságokat jól tűrő (szárazság-, hideg-sótűrő, stb.) fajták kialakítása

Harmadik generációs fejlesztések

- pl. hatóanyag-termelésre.

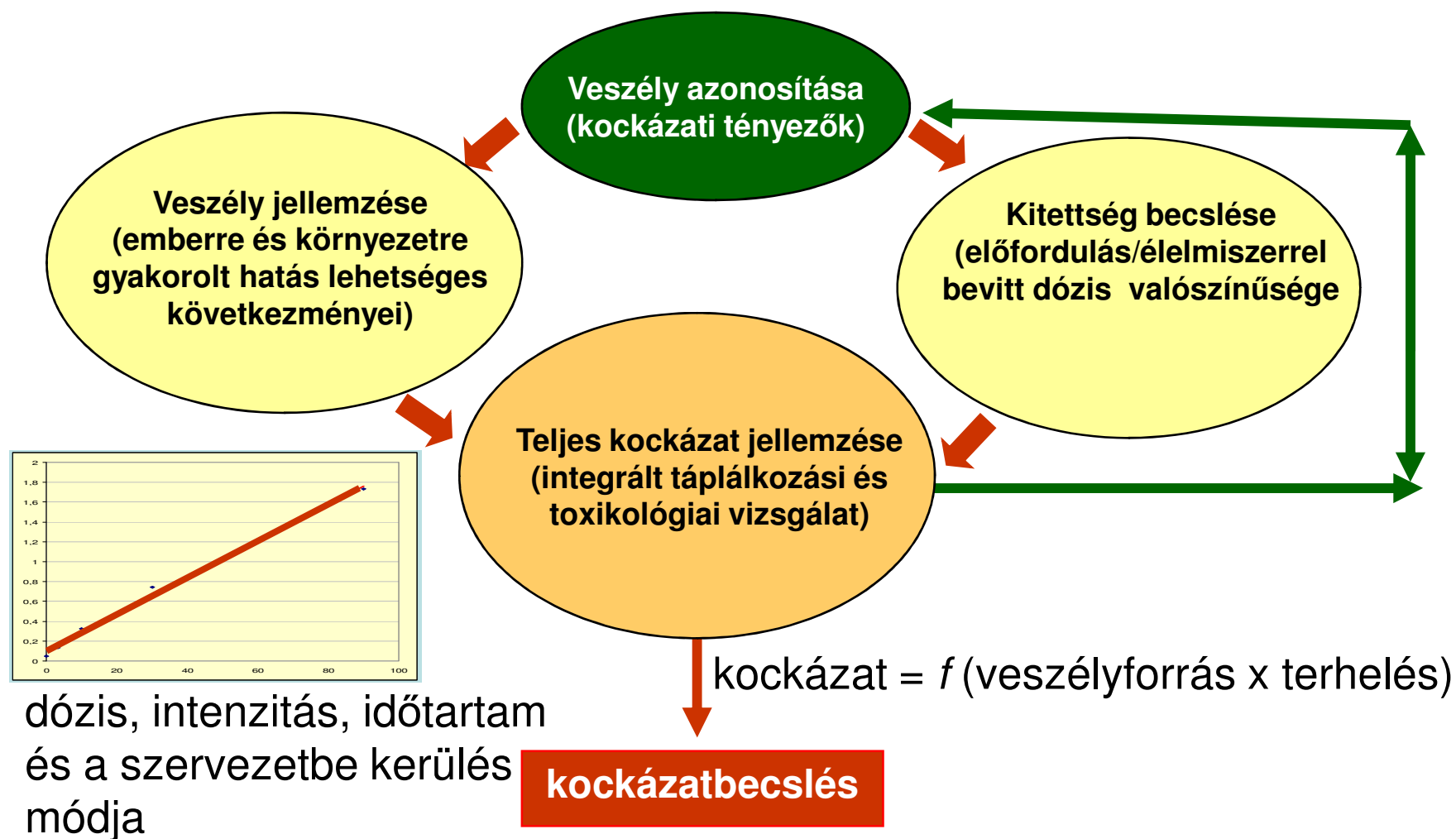
GM növények - növénytermesztés

- rovar rezisztencia és herbicid tolerancia hozamfokozási céllal (kukorica, szója repce)
- vírus rezisztencia - vírus eredetű köpenyfehérje gének vagy antiszenz RNS beépítése (édes burgonya, kukorica, búza);
- patogén gombákkal szembeni rezisztencia – gomba sejtfalbontó enzimek megnövelt expressziója (búza);
- környezeti stressz tolerancia - só- és szárazságtűrő multigénes beépítés bioszintézis út megváltoztatásával;
- aliminium stressztűrés - savas talajokban (papaja, dohány, rizs, kukorica);
- javított fotoszintézis út - hozamfokozás
- a mag késői fejlődési szakaszában himsterilitást expresszáló gének megnyilvánulása (terminátor technológia).

GM növények - megváltoztatott összetétel és tápérték

- béta karotinban dús rizs; A-vitaminban dús rizs, kukorica;
- vas receptor bevitel szója eredetű ferritin beépítésével rizsbe;
- növelt fehérjetartalom (35-45%) és EAS (burgonya, manióka);
- allergének, antinutritív és toxikus komponensek eliminálása (manióka - cianid, burgonya - élesztő invertázzal csökkentett glükóalkaloidok, hipoallergén rizs, búza - megváltoztatott bioszintézis út);
- megváltoztatott keményítő és zsírsav profil (növelt keményítő-kisebb zsírfelvételű burgonya; telített zsírsavakban csökkentett szója, repce, pálmaolaj; oleinsavban dús szója);
- növelt antioxidáns tartalom (likopin, lutein - paradicsom; izoflvanoidok - szója).

Kockázatbecslés lépései



GM élelmiszerekkel kapcsolatos nemzetközi Élelmiszer-biztonsági Stratégiák

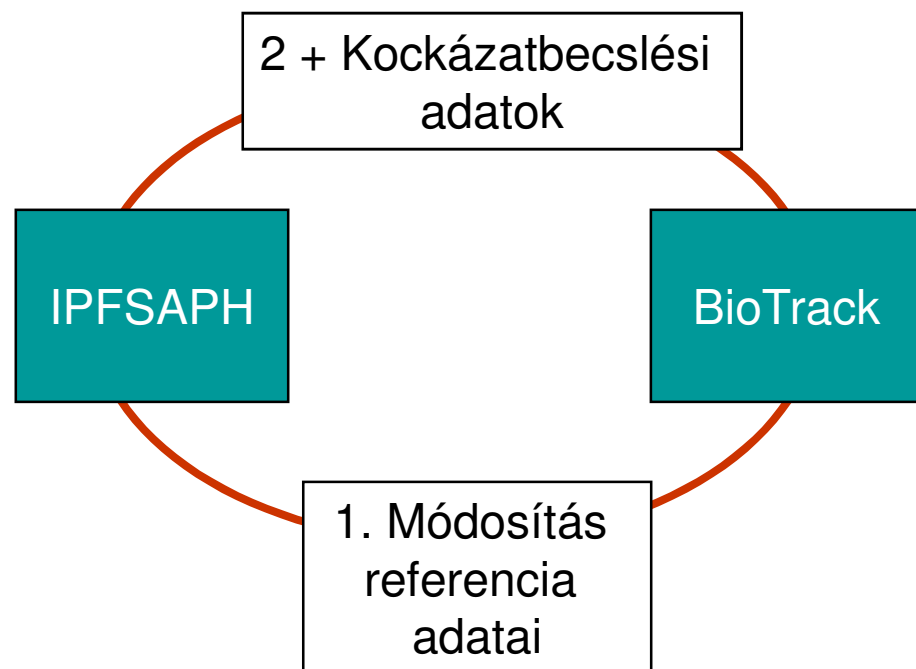
- OECD Group of National Experts on Safety in Biotechnology, 1993, 1994, 1996
- OECD Task Force on the Safety of Novel Foods and Feeds, 1999-
napjainkig
- FAO/WHO Expert Consultations, 1991, 1996, 2000, 2001, 2003, 2006
- Codex Ad hoc Intergovernmental Task Force on Biotechnology, 2000-2004-
2007
- Codex Committee on Methods of Analysis and Sampling, 2007
- European Commission Directives and Regulations, 1996-
napjainkig
- ENTRANSFOOD, the EU Thematic Network on the Safety Assessment of
Genetically Modified Food Crops, 2000-2003
- European Food Safety Authority, Guidance Documents GMO Panel, 2004
- Special meeting of the EFSA Advisory Forum on GMO risk assessment in
Europe, 13 November 2007, Brussels

Codex elvek a GM-élelmiszerek élelmiszer-biztonsági elemzésére

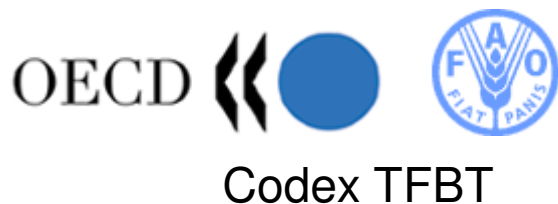
A **várt** (beillesztett gén) és **váratlan** hatások (az új gén beillesztésének következménye) kockázatának elemzése, esetről-esetre:

- közvetlen egészségügyi hatás (**toxicitás**);
- allergiás reakciót kiváltó tendencia (**allergenitás**);
- **összetevők változása**, melyekről elképzelhető, hogy táplálkozás szerkezetét károsan befolyásolják, esetleg túlzott bevitelük toxikus lehet;
- a beillesztett gén stabilitása;
- **bármilyen nem várt hatás**, mely a génbeillesztés eredménye lehet.

BioTrack termék adatbázis



- Engedélyezettő neve
- Összefoglaló adatok
- Engedélyezettő ország
- Engedély dátuma
- Alkalmazási terület
- Egyedi azonosító
- Hatósági élelmiszer-biztonsági vizsgálat összefoglalása, kimutatási módszerek, standardok
- Élelmiszer-biztonsági vizsgálatot végzőhöz kapcsolat
- Hatóság elérhetősége
- Engedélyezettő elérhetősége



<http://www2.oecd.org/biotech/default.aspx>



Európai Élelmiszer-biztonsági Hatóság

European Food Safety Authority

- Az EU-ban engedélyezett, engedélyezés alatt álló GM-terményekkel kapcsolatos információt az **EFSA** naprakészen közzéteszi
- **GMO panel** az EU Bizottság kérésére véleményezi a **GM-növények**, -állatok, -mikroorganizmusok környezetbe való kibocsátási, élelmiszer- és takarmány célú hasznosítási biztonságát **környezetvédelmi, humán- és állategészségügyi szempontból** (2001/18/EC).

(<http://www.efsa.eu.int>).



**GUIDANCE DOCUMENT
OF THE SCIENTIFIC PANEL
ON GENETICALLY MODIFIED
ORGANISMS FOR THE RISK
ASSESSMENT OF GENETICALLY
MODIFIED PLANTS AND
DERIVED FOOD AND FEED**

Adopted on 24 September 2004

Updated on 7 December 2005

Final, edited version of 28 April 2006

The EFSA Journal (2004) 99, 1-93

May 2006

GM növények összehasonlító élelmiszer-biztonsági vizsgálati elve (Comparitive Safety Assessment, CSA)

Alapul szolgáló feltételezések

- környezet/fogyasztók/állatok szempontjából a hagyományosan termesztett termények felhasználása biztonságos
- a nem GM termények tehát alapul szolgálhatnak a GM termények környezeti és élelmiszer-/takarmány-biztonsági értékeléséhez

CSA kulcselemei

- GM és nem GM termény közötti **eltérések** felismerése
- A felismert **különbségek elemzése** a környezetre, /élelmiszer/takarmány-biztonságra/, táplálkozásra gyakorolt hatás alapján:
 - bizalom elve
 - lényegi egyenértékűség elve
 - összehasonlító kockázatbecslés elve
- Nincs abszolút élelmiszer-biztonsági értékelés önmagában

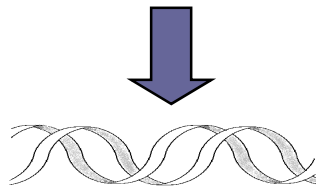
CSA folyamat lépései

- A módosítási folyamat és a r. DNS-t hordozó szervezet molekuláris jellemzése
- Agronómiai és fenotípusos jellemzés
- Élelmiszer/takarmány élelmiszer-biztonsági vizsgálat
- Környezeti kockázat vizsgálat
- Összehasonlító kockázatbecslés
 - Minden bizonyítható hatást melyet a molekuláris, agronómiai, összetételi, toxikológiai/táplálkozási és környezeti jellemzés tárt fel, figyelembe kell venni.
 - A tudományos ismeretek folyamatos fejlődésével a rendelkezésre álló módszereket is folyamatosan fejleszteni kell.

GM termények kockázatelemzési stratégiái I

GM termény és a hagyományos termény közötti különbségek feltárása (Lényegi egyenértékűség elve)

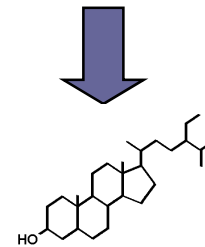
Fázis 1



Beillesztett gének



(Új) fehérjék



(Új) metabolitok és toxinok



Toxicitás / táplálkozási vizsgálatok

Fázis 2



Géntranszfer



Szétesés
Toxicitás
Allergenitás



Toxicitás



Termény

GM termények kockázatelemzési stratégiái II

Fázis 3

Beviteli szintek vizsgálata

- Élelmiszer szerepe az étrendben
- Diétával bevitt mennyiség

Fázis 4

GM élelmiszerek kockázatbecslése

(Kuiper, 2006)

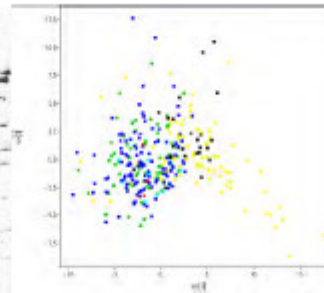
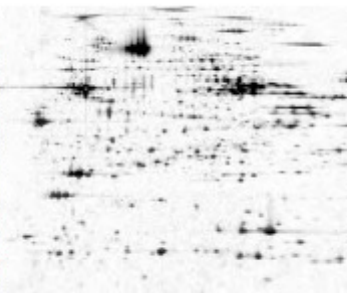
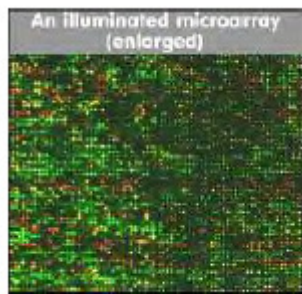
Transzformációból eredő váratlan hatás

A szülői és transzformált vonalak egymás melletti tesztelése szükséges, mivel

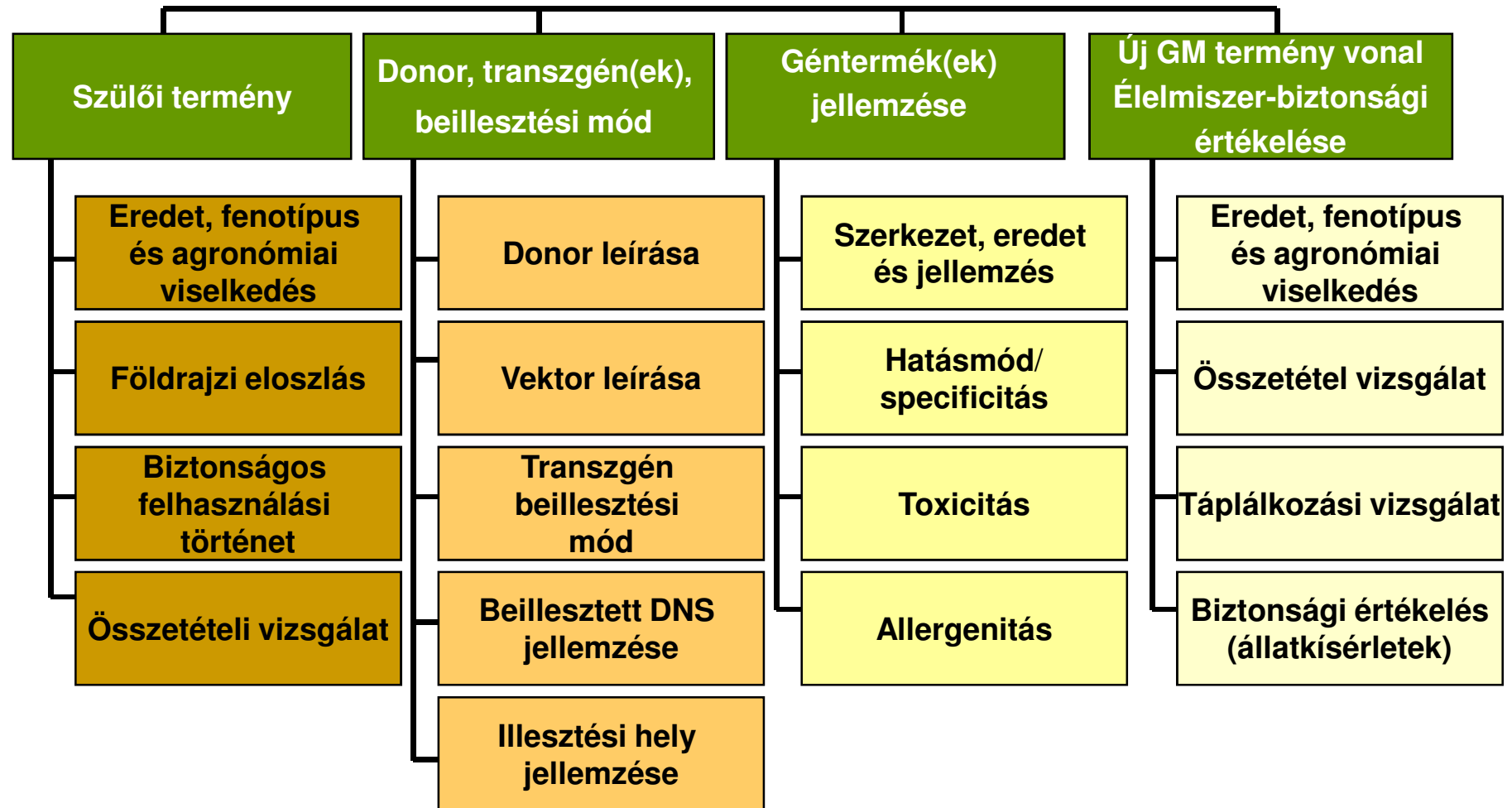
- a rekombináns technika alkalmazásából származó génbeillesztés (várt hatás) random beillesztés esetén nem várt génexpressziót eredményezhet
- az új gének inaktiválhatják az endogén géneket vagy stimulálhatják az elnyomott gén/ek expresszióját, melyek hatásáról keveset tudunk.
- az ún. antiszenz technológia megváltoztatja az eredeti összetevők részarányát.
- gén szétesés miatt módosulhat a fehérje expresszió

A váratlan hatások elemzése

Növény	↓	Fenotípusos elváltozások
Szövet	↓	Fenotípusos elváltozások
DNS	↓	DNS analízis
mRNS	↓	Genomix
Fehérjék	↓	Proteomix
Metabolitok	↓	Metabolomix



Új GM termény vonal veszélyelemzésének integrált megközelítése (ENTRANSFOOD)



(Kuiper, 2004)

A befogadó szervezet jellemzése

Mivel az új gén része lehet a GM-élelmiszernek, ezért az elemzésnek ki kell terjednie:

- a szülői (befogadó) szervezet jellemzőire
 - genotípus, fenotípus, változékonyság és a rendelkezésre álló élelmiszer-biztonsági információ
 - tápanyaghordozók, antinutritív, toxikus vagy allergén komponensek
- OECD szakértők konszenzus anyagai (Consensus Documents for the work on the Safety of Novel Foods and Feeds <http://www.oecd.org/document>).



OECD Konszenzus Dokumentumok

Sunflower: Key Food and Feed Nutrients, Anti-Nutrients and Toxicants No. 16, 2007, [ENV/JM/MONO\(2007\)6](#)

Cultivated Mushroom *Agaricus Bisporus*: Key Food and Feed Nutrients, Anti-Nutrients and Toxicants No. 15, 2007, [ENV/JM/MONO\(2007\)5](#)

An Introduction to the Food/Feed Safety Consensus Documents of the Task Force
No. 14, 2006, [ENV/JM/MONO\(2006\)10](#)

Alfalfa and Other Temperate Forage Legumes: Key Feed Nutrients, Anti-Nutrients and Secondary Plant Metabolites No. 13, 2005, [ENV/JM/MONO\(2005\)13](#)

Barley (*Hordeum vulgare* L.): Key Food and Feed Nutrients and Anti-Nutrients No. 12, 2004, [ENV/JM/MONO\(2004\)20](#)

Cotton (*Gossypium hirsutum* and *Gossypium barbadense*): Key Food and Feed Nutrients and Anti-Nutrients No. 11, 2004, [ENV/JM/MONO\(2004\)16](#)

Rice (*Oryza sativa*): Key Food and Feed Nutrients and Anti-Nutrients No. 10, 2004, [ENV/JM/MONO\(2004\)15](#)

Considerations for the Safety Assessment of Animal Feedstuffs derived from Genetically Modified Plants No. 9, 2003, [ENV/JM/MONO\(2003\)10](#)

Bread Wheat (*Triticum aestivum*): Key Food and Feed Nutrients, Anti-Nutrients and Toxicants No. 7, 2003, [ENV/JM/MONO\(2003\)7](#)

Maize (*Zea Mays*): Key Food and Feed Nutrients, Anti-Nutrients and Secondary Plant Metabolites No. 6, 2002, [ENV/JM/MONO\(2002\)25](#)

Potatoes: Key Food and Feed Nutrients, Anti-Nutrients and Toxicants No. 4, 2002, [ENV/JM/MONO\(2002\)5](#)

Sugar Beet: Key Food and Feed Nutrients and Antinutrients No. 3, 2002, [ENV/JM/MONO\(2002\)4](#) Consensus

Soybean: Key Food and Feed Nutrients and Anti-Nutrients No. 2, 2001, [ENV/JM/MONO\(2001\)15](#)

Key Nutrients and Key Toxicants in Low Erucic Acid **Rapeseed** (Canola) No. 1, 2001, [ENV/JM/MONO\(2001\)13](#)

[Consensus Documents for the work on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology](#)

[Documents on Harmonization of Regulatory Oversight in Biotechnology and the Safety of Novel Foods and Feeds](#)

A géndonor jellemzése

A géndonor (vírus, baktérium, növény) „új genetikai elem”-mel járul hozzá a transzformációhoz

Ezért vizsgálni kell

- az új gén vagy génextpressziós termék toxikus vagy allergén **szekvencia homológiáját** (nukleotid vagy fehérje szekvencia információs adatbázisok)
- a **konstrukciós vektor molekuláris jellemzőit**

GenBank: National Institute of Health (NIH). által összeállított, nyilvánosan hozzáférhető DNS szekvenciák gyűjteménye;

DNA Data Bank of Japan (Japán DNS adatbank): Japánban hivatalosan minőség tanúsított, kutatók által gyűjtött DNS szekvencia adatbank;

EMBL Nucleotide Sequence (EMBL Nukleotid szekvencia): tudományos publikációkból gyűjtött DNS és RNS szekvenciák, jogvédett alkalmazások vagy közvetlenül a kutatók és szekvenáló csoportok által benyújtott szekvenciák;

The SWISS-PROT Protein Sequence Data Bank (SWISS-PROT Fehérje Szekvencia Adatbank): Az Amos Bairoch (University of Geneva) és az EBI együttműködésével fejlesztett fehérje szekvencia adatbázis,

The FARRP Allergen Database (FARRRP Allergén Adatbázis): A fehérje adatbázisokban kutatás céljára nyilvánosan hozzáférhető adatbázisokból gyűjtött és egyedi allergének listája

A konstrukciós vektor (génkazetta) elemek jellemzése

- A génkazetta általában **kódoló** (fehérje) és **nem kódoló** (szabályozó) régiókból áll.
- A szabályozó szekvenciák a génkifejeződés elengedhetetlen részei, pl.
 - a **promóter (első vagy második generációs)** hatására a tervezett génkifejeződés (génexpresszió) mindenhol és állandóan megnyilvánulhat (**konstitutív**) vagy idő- és szövetspecifikusan, (**abiotikus faktor által stimulált**)
 - jelölő (**marker / rezisztencia**) gének
 - záró (**terminátor**), stb.

Lényegi egyenértékűség

Összehasonlításra alkalmas kontrol pár megválasztása

- nem-GM izogenikus változat
- legközelebb álló genetikai háttérű nem-GM vonalak
- visszakeresztezett kontrolok

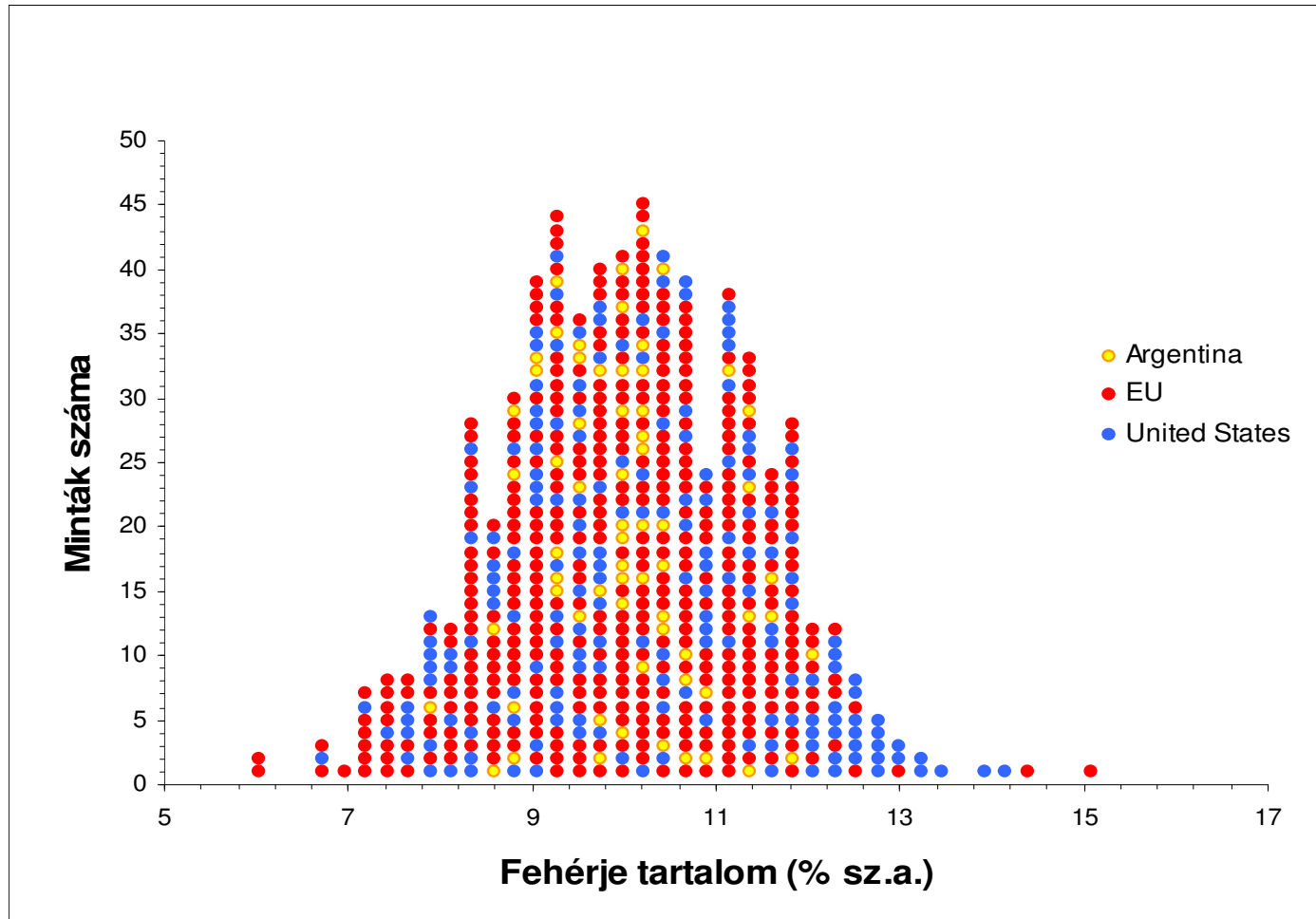
Kulcsfontosságú makro-és mikro-tápanyagok, antinutritív komponensek, természetes toxinok, allergének

- termény-specifikusak
- tulajdonság-specifikusak (herbicide rezisztens - aromás aminosav szintézis)

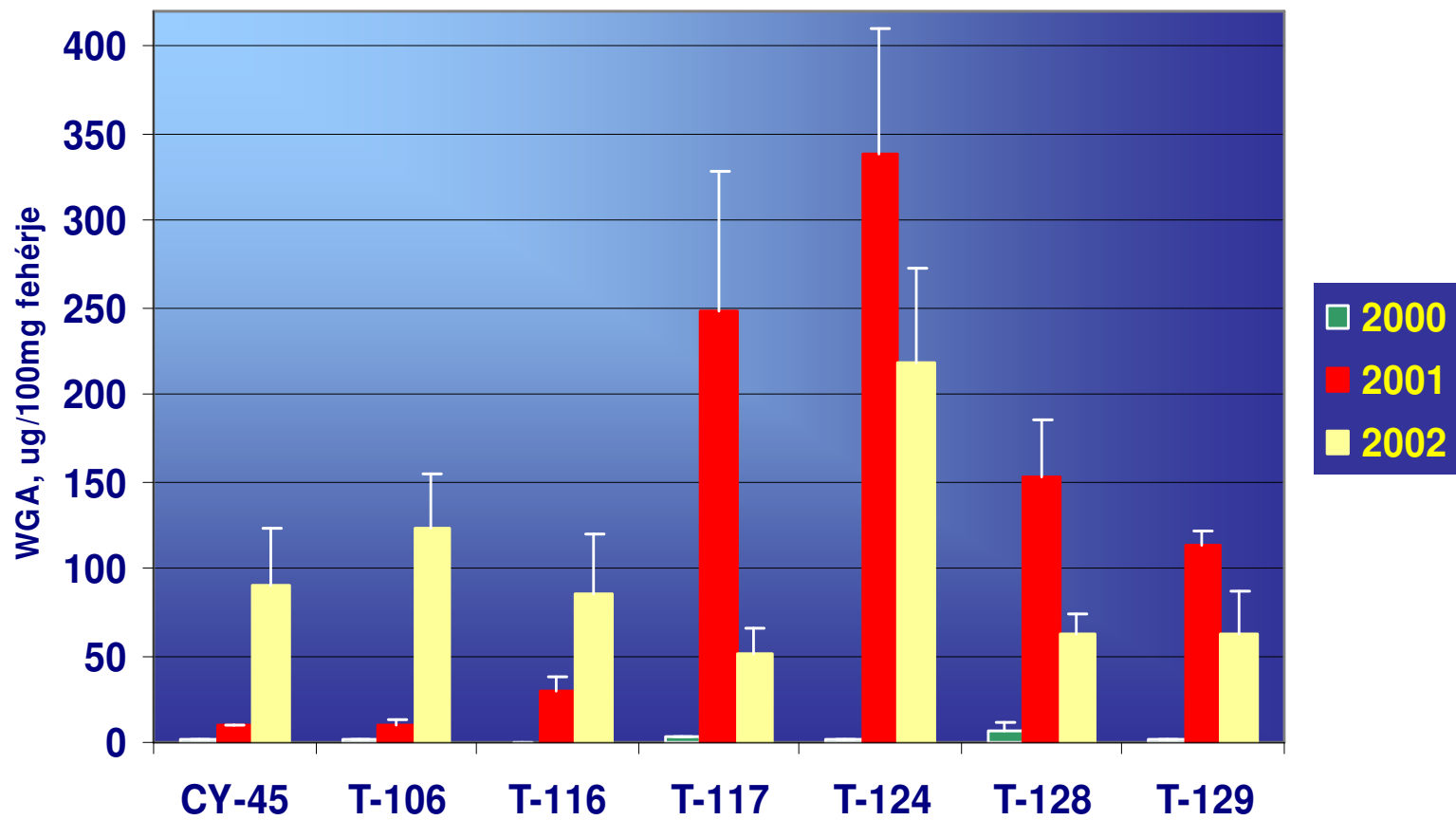
Komponens-összetételi adatok

- A különböző komponensek nagy mintaszám melletti egyedi összevetése (K vs GM vonalak) mindig eredményezhet szignifikáns különbségeket
- A komponensek közötti szisztematikus különbségeket a fajtára jellemző átlagos értékekkel és változékonyság (terület, évjárat) adataival szemben vizsgálják
- Természetes változékonyság adatai
 - irodalmi adatok
 - OECD Konszenzus Dokumentumok
 - ILSI adatbázis
- Célzott figyelem a normál szóráson kívül eső értékekre

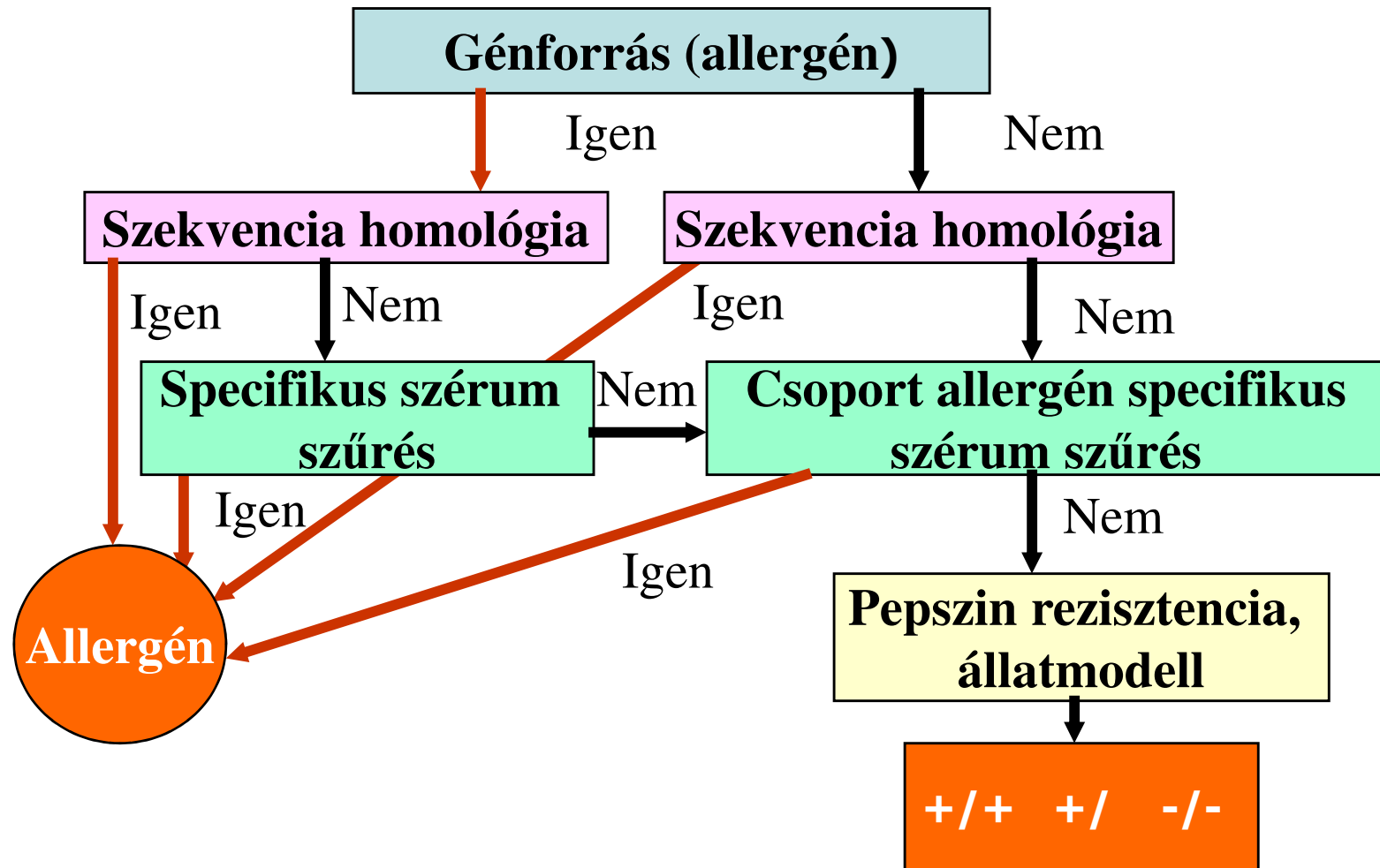
Kukorica fehérje tartalom eloszlás (ILSI Adatbázis)



Triticum Aestivum L. magminták WGA tartalma (KÉKI-GK Kht)



GM-növények allergenitásával kapcsolatos döntési mechanizmus (FAO/WHO, 2001)



Mikor van szükség GM terményre alapozott állatetelési kísérletekre?

- Ha a GM növény összetételében lényeges elváltozás tapasztalható
- Ha a nem tervezett hatások indikátorai erre okot adnak (molekuláris jellemzés, agronómiai paraméterek, összetétel analízis)
- 90-napos rágcsálókon folytatott kísérlet javasolt (British Toxicology Society, 1994)
- Igazoló kísérlet szükséges
- Kis molekulatömegű kémiai kockázatot jelentő anyagok kísérleti tervét (OECD) kell alkalmazni a teljes élelmiszer tesztelésére
(EFSA Guidance Document GM Plants and derived Food/Feed)

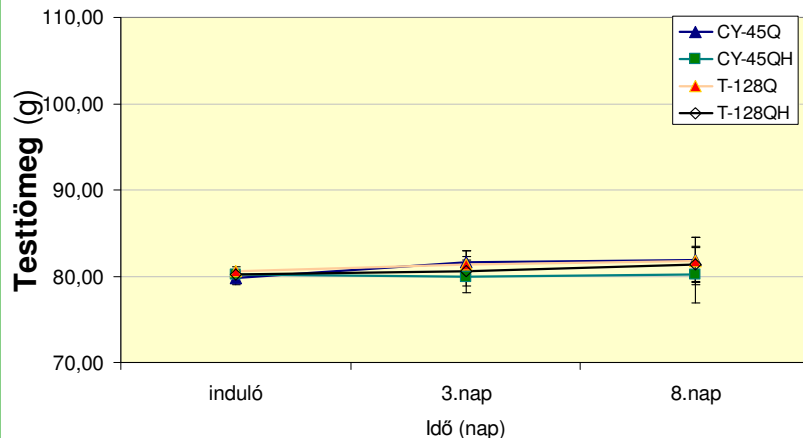
GM termény vizsgálata - állatetetési kísérletek

- Csak néhány hagyományos élelmiszert vetettek alá toxikológiai vizsgálatoknak, melyek fogyasztását mégis biztonságosnak fogadták el.
- Az élelmiszer mátrix rendkívül komplex, biológiailag aktív komponenseket is tartalmazhat, melyek káros hatások kiváltásáért tehetők felelőssé
- Kevés ismeretünk van az egyes élelmiszerekhez kapcsolható hosszú távú fogyasztás hatására vonatkozóan
 - kiterjedt genetikai változékonyság
 - diéta változása az idők folyamán

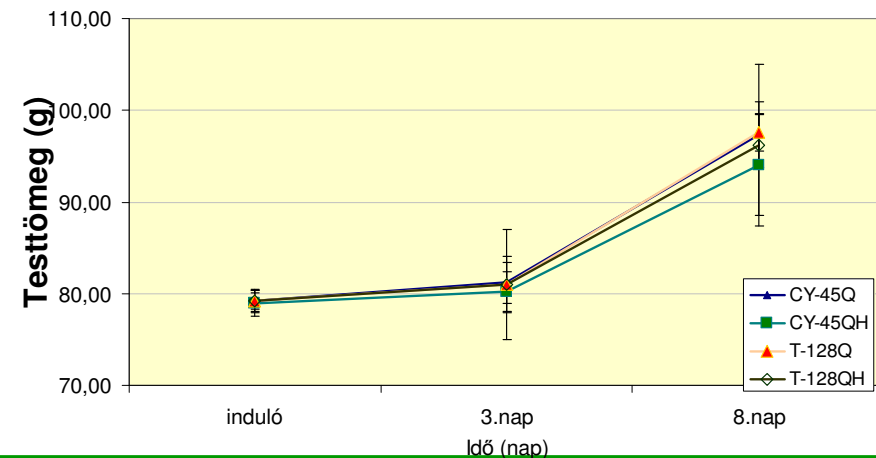
Állatetelési kísérletek nehézségei

- Az élelmiszer természetes tömege
- Telítődés/jóllakottság hatása
- Tápanyagegyensúly fenntartása
- Diétával bevihető fehérje dózis korlátok (5%) a kiegyensúlyozatlan tápanyagbevitel megelőzése miatt
- Mátrix hatások
- Félszintetikus diéta max.60%-os kiegészítéssel készíthető

Az állatok testtömegének változása (2001)



Az állatok testtömegének változása (2002)



Élelmiszer-biztonsági kockázat határértéke (Margins of Safety, MOS)

- Bizonytalansági tényezőkkel korrigálják a fogyasztókra vonatkozó MOS értéket, melyek lehetővé teszik a fajon belüli és a fajok közötti változékonyság figyelembe vételét érzékenység és specificitás szempontjából
- Az adott élelmiszer humán fogyasztásával becsülhető napi beviteli szintek összevetése a 90 napos patkányetetési kísérletben fogyasztott dózissal ad útmutatót a fogyasztói kockázat megítélésére.

Biztonsági határérték

Kukorica

- 90 napos patkányetelési teszt 33 % (w/w) GM kukoricával a diétában NOAEL (No-observed adverse effect) értéket képvisel.
- A **patkányok** átlagos fogyasztása a kísérlet során **25 g kukorica/kg/nap**.
- Az EU által becsült **humán** beviteli szint 17g/személy/nap, mely **0.24g kukorica/kg/nap** fogyasztásnak felel meg.
- Ez min. **100 x MOS biztosítékot** jelent.
- Vitatott kérdések: statisztikai elemzés

Vitatott kérdések

Összetételi vizsgálatok

- komponens összetevők megválasztása (OECD)
- természetes variációk (OECD, ILSI, publikációk)
- analízis: statisztikai értékelés és biológiai kapcsolat fontossága

GM terményekre alapozott állatetelési kísérletek

- a kísérlet célja
- toxikus dózisok előrejelzése
- biztonsági határértékek
- természetes variációk
- statisztikai értékelés és biológiai kapcsolat fontossága

EU tagországok által felvetett kérdések (EFSA, 2007)

1. A élelmiszer-biztonsági vizsgálatok folyamata és a vizsgálati módszerek standardizálása/harmonizálása
2. A tesztparaméterek és a biológiai végpontok meghatározása
3. A szántóföldi kísérletek és az állatetetési kísérletek statisztikai analízise
4. A feltárt különbségek biológiai szignifikanciája
5. Allergenitás vizsgálata
6. Az omix-technológiák élelmiszer-biztonsági célú használata (váratlan hatások)
7. Hosszútávú hatás vizsgálata (halmozott bevitel)
8. Nem élelmiszer vagy takarmány célra előállított GM növények kockázatelemzése
9. Multigén technologia
10. Egyszerűsített eljárás arra az esetre, ha nem tapasztalható váratlan hatás

A EFSA GMO panel további tervei

- Biológiai környezet biztonsága - antibiotikum rezisztencia marker gének
- Állat/humán-egészségügyi biztonság - piacra kerülést követő ellenőrzés,nyomonkövetés
- GMOk allergenitása - módszerek korszerűsítése
- Összehasonlító vizsgálatok - statisztikai elemzési stratégiák
- Állatetetés kísérletek - élelmiszer-biztonsági kockázatok
- Különleges táplálkozási célú GM növények kockázata– Codex útmutató
- R-DNS-t hordozó állatok kockázata - Codex útmutató
- EU-ban nem engedélyezett alacsony szinten előforduló r-DNS növények – FAO/OECD/CODEX információ megosztási mechanizmus

KBBE-2007-2-5-01 – GMSAFOOD

http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=FP7_PROJ_EN&ACTION=D&DOC=2&CAT=PROJ&QUERY=011d381ccba2:b63d:28dc234b&RCN=87817

- Projekt kezdete: 2008 július; Futamidő: 36 hónap
- Projekt címe: GM-biomarkerek a genetikailag módosított szervezetek piacra kerülését követő rövid és hosszú ideig tartó állat- és humán egészségügyi hatás követésére (GMSAFOOD)
- Koordinátor: Medizinische Universitaet Wien (MUW), Austria
- Partnerek: Ausztrália, Norvégia, Írország, Magyarország, Törökország
- Célkitűzés: A GM-terheléssel összefüggésbe hozható humán-és állategészségügyi hatások vizsgálatára alkalmas biomarkerek kifejlesztése, melyek alkalmasak lehetnek:
 - a káros hatás előre jelezésére,
 - az adott populációt érő GM-terhelés kockázatbecslésének extrapolációjára,
 - az EU PMM útmutatók számára.

**Köszönöm a
figyelmet !**



GM növényekkel kockázatelemzési elvek

- Principles for the Risk Analysis of Foods Derived from Modern Biotechnology (CAC/GL 44 -2003)
- Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants (CAC/GL 45 - 2003)
- Criteria for the Methods for Foods Derived from Biotechnology (CCMAS, Mar 5-9, 2007, Budapest, Hungary)
- Issues Raised by Member States on Risk Assessment Approaches for GMOs (EFSA Advisory Forum, 13 November 2007, Brussels)
- Issues Raised by Member States on Animal Feeding Trials with Whole GM Foods/Feed (EFSA Advisory Forum, 13 November 2007, Brussels)

EFSA GMO Panel GM növényekkel kapcsolatos útmutatói

- Útmutató a GM növények és GM eredetű élelmiszerek és takarmányok kockázat elemzéshez
- Útmutató a piacra kerülést követő környezet figyelő vizsgálatához
- Útmutató az engedélyezett termények engedélyének megújításához
- Útmutató a halmozott génmódosítású eseményhez