

**Innspill til Genteknologiutvalget vedrørende utvalgets mandat til oppdatering av kunnskapsgrunnlaget i Norge innen området genteknologi og genmodifiserte organismer.**

**Av  
GenØk-Senter for biosikkerhet  
Tromsø, Norge**

**21.November 2021**

## Sammendrag

Genteknologiutvalgets mandat er å oppdatere kunnskapsgrunnlaget for Norge i området genteknologi og genmodifiserte organismer (GMO). Utvalget skal dekke områder og spørsmål knyttet til fremstilling og utsetting av GMO i naturen, samt annen omsetning og innesluttet bruk av slike organismer som blir regulert av «lov om fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer», Genteknologiloven (LOV-1993-04-02-38).

Genteknologiutvalget skal utrede og vurdere regelverk og praksis og formulere eventuelle lovforslag iht det mandatet som er gitt og gi sin vurdering i en NOU 1.juni 2022.

På bakgrunn av dette er har Genteknologiutvalget invitert til en åpen innspillsrunde der vurderinger og synspunkter rundt mandatet kan gis.

GenØk-Senter for biosikkerhet arbeider med forskning og forskningsbaserte problemstillinger med formål om å gi råd vedrørende trygg bruk av bioteknologi. GenØk mener at genteknologiloven slik den er i dag representerer en god lov ved at den fremmer trygg og bærekraftige genmodifiserte og genredigerte organismer. Vi ser at veiledningsdokumenter bør oppdateres med hensyn på bruk av nye sekvenseringsteknikker samt -omics verktøy. Dette kan føre til at en kan effektivisere risikovurderingen og at bruk av felt- og dyreforsøk kan reduseres. Veiledningsdokumentene kan også vurderes med hensyn på om de kan tilpasses ulik bruk av genredigering (SDN-1 versus SDN 2 og 3). Metoder for å detektere og spore genredigerte organismer må utvikles. Merking er viktig for forbruker rettigheter og tillit. Merking er også viktig for sporing av den genredigerte organismen i miljøet og i matkjeden. Vi vil også påpeke at en etisk vurdering av en GMO eller en genredigert organisme må følge aksepterte og transparente metoder og med basis i relevante verdier og prinsipper. Dette sikres ved å involvere et bredt utvalg av befolkningen.

GenØk mener det er bra at Genteknologiutvalget inviterer til en åpen innspillsrunde rundt mandatet som er gitt og setter pris på muligheten til å kunne bidra inn her.

## Innledning

Genteknologiutvalgets mandat er gitt med bakgrunn i en teknologi som er i rask utvikling. Denne teknologien gjør det mulig å endre arvestoffet til organismer rundt oss, planter, dyr, mikroorganismer med mere og har mulig anvendelse innen medisin, havbruk, landbruk og industri.

Potensialet i disse genredigerings teknikkene er store, mulighetene mange, og genredigerte produkter vil sannsynligvis kunne representere helt nye produkter samt løse utfordringer innenfor landbruk, havbruk, medisin/helse, miljøteknologi med mere. I dag er det ulikt syn i mange land om nåværende lovverk skal opprettholdes, eller om lovverket skal tilpasses for å kunne ta hensyn til vitenskapelig og teknologisk fremgang, nivået av risiko som de genredigerte produkter representerer og fordelene for samfunnet.

For å sikre en trygg bruk av genredigering er det viktig å se på om det eksisterende lovverket, er dekkende for de produkter som er under utvikling samt fremtidige produkter, eller om det må gjøres justeringer.

Tidligere i år publiserte Europakommisjonen (EC) en rapport, «Study on the status of new genomic techniques under the Union law and in light of the Court of Justice ruling in Case-528/16 SWD (2021)92” (European Commission, 2021a), som har sett på status av nye genteknikker under de eksisterende lover som er gjeldende i EU (direktiv 2001/18/EC, regulering 1829/2003/EC, direktiv 2009/41/EC og regulering 1830/2003/EC).

Nye genteknikker er i rapporten definert som «teknikker som er i stand til å endre det genetiske materialet til en organisme og som har blitt utviklet eller dukket opp etter 2001, når den nåværende lovgivningen på genetisk modifiserte organismer (GMOer) ble iverksatt».

Rapporten slår fast at nøkkelspørsmålet er om lovverket og tolkningen av dette kan brukes for å regulere de nye teknikkene og bruken av disse, eller om lovverket trenger en oppdatering sett i lys av den vitenskapelige fremgangen på dette feltet. I rapporten fremkommer det at organismer som har blitt til ved hjelp av nye genteknikker reguleres av GMO lovverket. Det vises også til at disse teknikkene er ulike, og at dette fører til vurderingene av risiko og sikkerhet er avhengig av hvordan disse distinkte teknikkene brukes, og av hvordan produktet av teknikken er karakterisert.

Europakommisjonen har også laget et forslag for veikart for regulering av genredigerte planter, hvor de underveis ønsker innspill (EC, 2021b). Fremtidens regulering av GM-legemidler vil også mest sannsynlig bli vurdert under kommisjonens arbeid med farmasøytiske produkter.

Vitenskapskomiteen for Mattrygghet (VKM) publiserte også en rapport i år, hvor rapporten ser på om de veiledningsdokumentene som EFSA (European Food Safety Authority) har laget for risikovurdering av GMO, kan benyttes i vurderingen av risiko ved genredigerte organismer. I denne rapporten vises det til ulike formål genredigering kan ha i mat og fôr produksjon. Status for bruk av genredigering i mikroorganismer, planter og dyr med eksempler blir også presentert i rapporten (VKM, 2021).

VKM fastslår at de eksisterende veilednings og reguleringer som EFSA har for risikovurdering av GMOer, utgjør et «funksjonelt rammeverk for risikovurdering av genediterte organismer».

For å sikre en trygg bruk av genredigering i Norge er det viktig å se på om det eksisterende lovverket, er dekkende for de produkter som er under utvikling samt fremtidige produkter, eller om det må gjøres justeringer. Genteknologiutvalgets har fått et bredt mandat og vårt innspill er gitt med utgangspunkt i Genteknologiutvalgets mandat og de punkter som skal utredes (<https://www.genteknologiutvalget.no/mandat/>).

## Gjøre greie for teknologisk status, forventet teknologisk utvikling, muligheter og begrensninger

### *Genredigeringsteknikker og produkter vi kjenner til i dag*

Genredigering omfatter de nye molekylærbiologiske teknikkene som er i stand til å utføre målrettede endringer (inersjon, delesjon eller substitusjon) i genomet til en organisme. Disse teknikkene kalles også «site-directed» nuklease (SDN) teknikker og inkluderer teknikker som zink finger nukleaser (ZFN), transkripsjons aktiveringsaktig effektor nuklease (TALEN), oligonucleotid-styrt mutagenese (ODM) og meganukleaser. Av disse er meganukleaser og ODM teknikkene faset delvis ut til fordel for den teknikken som benyttes mest akkurat nå, og som kalles CRISPR/Cas. Denne teknikken er relativt enkel i bruk, har lav kostnad og høy effektivitet (Wang et al 2016). Denne teknologien ble kjent og utviklet fra 2012/2013 (Doudna og Charpentier, 2014).

Gode oversiktsartikler har blitt publisert de siste årene som viser trender for bruk av genredigering. Bakgrunnsdata her er publiserte artikler hvor det er en sannsynlighet for at privat forskning og innovasjon på bruk av genredigering ikke er godt dekket. Menz og kollegaer (2020) viser til at Kina er det landet som forsker mest fulgt av henholdsvis USA og Japan på bruk av genredigering i planter. Hovedvekt av prosjektene ser på agronomiske egenskaper, fulgt av mat og fôr kvalitet og biotisk stress toleranse. Flest studier er på ris, fulgt av tomat og mais. Blix og kollegaer (2021) fant at Kina har publisert flest artikler på bruk av genredigering av fisk, mens Norge er det landet som har publisert flest studier på laks. De fant at de fleste studiene undersøkte egenskaper knyttet til reproduksjon, fulgt av vekst og pigmentering. Den arten det forskes mest på er tilapia, fulgt av laks og malle. I og med at bruk av genredigering er en teknologi i rivende utvikling så kan disse trendene fort endre seg.

I tillegg vil vi vise til at Japan nettopp har godkjent to typer fisk, fugu og karuss, begge genredigert for økt muskelvekst, og i Argentina er en hurtigvoksende tilapia godkjent for kommersiell bruk. Flere genredigerte planter er godkjent for dyrkning, for eksempel så har i Japan godkjent tomat som senker blodtrykket, sprøytemiddel resistent raps i Canada, mais med forhøyet stivelsesinnhold er godkjent i USA, Canada, Chile, Brasil, og i USA er champignon med nedsatt evne til å bli brun godkjent.

### *Eksempler på teknologisk utvikling*

Ved siden av CRISPR/Cas 9, den mest kjente og brukte genredigering teknikken akkurat nå, har man teknikker som DNA metyleringseditering (CRISPR/Cas mediert epigenetisk editerings system) som kan gi målrettet regulering av gen uttrykk (Kang et al, 2019), og inhibitory (i)RNA og syntetisk (s) RNA teknikker, samt MAGE (multiplex automated genome engineering). Det finnes også CRISPR baserte teknikker (CRISPRa/CRISPRi) som i hovedsak brukes til å regulere

genekspresjon uten at genom sekvensen modifiseres. Dette betyr at vi snart vil kunne ha produkter som er laget ved bruk av nye genteknologiske teknikker, men hvor det kun er genekspresjonen som er endret, altså ingen endringer i genomet.

I tillegg har vi syntetisk biologi med mulighetene dette representerer og som genredigering kan effektivisere bruken av samt bidra til å lage helt nye produkter. Dette kommer vi ikke inn på her, men hvordan en skal regulere dette er noe som internasjonalt diskuteres direkte under konvensjonen om biologisk mangfold (Convention on Biodiversity, 2020).

#### *Rask utvikling av en teknologi og tillit i befolkningen*

Den raske utviklingen av disse teknikkene representerer mange nye muligheter innen matproduksjon og medisin/helse. En *for rask* utvikling av en teknologi, uten at man holder litt tilbake kan potensielt føre til utilsiktede hendelser på grunn av ukjente risikofaktorer, noe som kan ha negative konsekvenser for helse og miljø. Og fordi utviklingen går så raskt, har man ikke erfaring nok (såkalt «*history of safe use*») med et produkt til å kunne reversere en potensiell negativ effekt, når produktet først er satt ut.

Tillit hos forbrukere til produkter basert på ny teknologi, kan være avhengig av at samfunnsnyttene er positiv og at risikovurderinger er gjort på en god og grundig måte. I et større perspektiv vil motstand mot genteknologi i befolkningen kunne framstå som begrensende for bruken av teknologien. Slik motstand vil være svært avhengig av at befolkningen anser både utvikling og bruk av teknologien og lovgivningen rundt den som tillitsvekkende.

Carsons (2008) rammeverk for et felles samfunnsansvar gir viktige innblikk i de mange fasettene av det å bygge tillit. Fordi genredigerte produkter kan ha både identifiserbare og ikke identifiserbare risikofaktorer, så vil samfunnets tillit til disse teknikkene, samt til selskapene som utvikler og bruker disse, være refleksive og også emosjonelle (Carson, 2008; Beck, 1992). Det er refleksivt ved at tilliten er avhengig av rasjonelle argumenter om trygghet og nytten av produktene og den empiriske verifiseringen av disse argumentene gjennom verdikjeden samt hvordan begrensninger i kunnskapen håndteres. Det emosjonelle aspektet av tillit er annerledes og involverer et «sprang av tro» som ikke fullt ut kan rasjonaliseres. Dette aspektet er betydelig avhengig av om selskapet, industrien eller teknologien selv anses å være en samfunnsaktør (Carson 2008, s178). Den beste måten å sikre at det emosjonelle aspektet av tillit ikke ødelegges, er gjennom inkluderende og transparente samfunnsdebatter rundt bruk av genredigering og om disse nye teknologiene faktisk bidrar til ønskelige og bærekraftige løsninger til samfunnsmessige og miljømessige lokale og/eller globale utfordringer.

#### *Sikkert nok- «Safe enough» paradigmet*

Hva må til for at en genredigert organisme skal kunne vurderes til å være trygg nok for å kunne tas i bruk? Dette blir forsøkt diskutert i en nylig rapport av "European Group on Ethics in Science and New Technologies" (EGE, 2021), med tittel "Ethics of Genome Editing".

I denne rapporten hevdes det at å vurdere genredigerte produkter under "Safe enough" paradigmet anses ikke å være godt nok da dette kun inkluderer en risikoforståelse begrenset til tradisjonell risikovurdering. Grunnene til at dette ikke er godt nok er fordi:

- a. En slik form for risikovurdering ekskluderer viktig kunnskap samt en mer helhetlig vurdering av en ny og kraftig teknologi som potensielt kan endre hvordan vi produserer og forholder oss til mat
- b. En slik risikovurdering inkluderer ikke en vurdering av samfunnsnytte, bærekraft (samfunnsmessig, økonomisk og miljømessig), eller den etiske forsvarligheten utfra samfunnets verdigrunnlag.
- c. Maktstrukturer og god styring for bruk av nye og kraftfulle teknologier i matproduksjonen er ekskludert.
- d. En helhetlig forståelse av trygghet og risiko inkluderer både hva vi vet (kunnskap), det vi ikke vet (usikkerhet), hva vi anser som grunnleggende verdier, og hvordan ulike interessenter, inkludert forbrukere og andre samfunnsborgere, vurderer en teknologi.

I EGE rapporten vises det også til at fremtidsvyer og visjoner om fordeler og mulige bruksområder ved bruk av genredigering bør støttes av empiriske bevis og en åpenhet i forhold til hvilken rolle genredigering har i den fremtid vi ønsker (EGE, 2021).

### Beskrive etiske dilemmaer og utfordringer, mellom annet i hvilken grad reguleringen i dag trygger miljø, folkehelse og samfunn i stort, eventuelt hindrer eller forsinker utviklingen av produkt som ellers ville vært samfunnsnyttige

Vi mener at grunnlaget for all regulering av nye produkter basert på ny teknologi som mat, fôr, legemidler osv. er at de bør være trygge. Et produkt som ikke er trygt vil vanskelig være samfunnsnyttig over tid (se for eksempel European Environment Agency (EEA), 2013).

I vår analyse av høringsuttalelsene som ble produsert i forbindelse med Bioteknologirådets invitasjon til offentlig debatt om forslag til endring av Genteknologiloven (Bioteknologirådet 2018), viser det seg at flere landbruksorganisasjoner anser loven i sin nåværende form å beskytte *både* norsk natur *og* norsk landbruk fra konkurranse fra store, internasjonale produksjonsselskaper som gjør bruk av genteknologi (Kjeldaas et al. 2021). Flere landbruksorganisasjoner, miljøvernorganisasjoner og vitenskapelige miljøer anser den forventede økningen i bruken av genteknologi på planter og dyr som teknologiens økte tilgjengelighet og lavere brukskostnader tilsier (og som forslagene til endring av loven forutsetter) å ville føre til økt press på allerede stressede økosystemer. Gjennom sine høringssvar uttrykker disse aktørene implisitt et poeng som også «The European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE)» nevner i sin rapport (EGE, 2021), nemlig at bruken av genteknologi må sees i sammenheng med klimaendringer og andre miljøutfordringer ikke bare hva gjelder teknologiens muligheter til å avhjelpe disse utfordringene, men også ved vurderinger av hvordan allerede eksisterende og menneskeskapt stressfaktorer kan ha påvirket naturlige økosystemers bæreevne. Vi mener slike vurderinger nødvendigvis også må innebære kritiske analyser av allerede eksisterende produksjonssystemer genteknologien planlegges brukt i og deres miljømessige påvirkning, herunder den planlagte brukens utstrekning/skala.

Vår analyse av Bioteknologirådets endelig rapport om ny regulering (2018) avdekket et annet etisk problem (Kjeldaas et al. 2021), nemlig at den økonomisk-vitenskapelige innrammingen av spørsmålet om en mulig revidering av loven førte til at argumenter som ikke direkte

omhandlet spørsmål om helsemessig sikkerhet, men om sosio-økonomiske, etiske og bredere miljømessige aspekter, ikke ble tatt hensyn til i like stor grad som økonomiske, juridiske og teknisk-vitenskapelige argumenter i favør av en deregulering. Også annen forskning har pekt på hvordan samfunnsmessige og etiske argumenter har vanskelig for å slå gjennom i debatten om bruk av genteknologi (Helliwell et al. 2019; Shah et al. 2021). I sin rapport om *The Ethics of Genome Editing* (EGE 2021) blir det argumenterte for at det vil være nødvendig å forlate en innramming der spørsmålet om regulering og bruk av genteknologi framstilles som et vitenskapelig spørsmål om *sikkerhet*, nettopp på bakgrunn av at denne innrammingen usynliggjør eller underminerer relevansen av etiske og sosiale spørsmål knyttet til denne teknologien.

Etiske vurderinger er komplekse, dynamiske og omfattende prosesser som krever både etisk ekspertise og praktisk kunnskap. En etisk vurdering av en GMO eller en genredigert organisme må følge aksepterte og transparente metoder og med basis i relevante verdier og prinsipper. Dette sikres ved å involvere et bredt utvalg av befolkningen. Det trengs mer forskning på hvordan man sikrer et godt etisk vurderingsverktøy, og bedre opplæring i praktisk kunnskap om hvordan etiske beslutninger fattes og begrunnes. Dette sikrer at også etiske prosesser er etterprøvbare og transparente.

#### *Naturlighet*

Naturlighet er et begrep om ofte ser ut til å spille en avgjørende rolle i debatten om forskjellen mellom GMO og genredigerte organismer. Dette henger nøye sammen med en statisk forståelse av hva arter er og (dermed) at skillelinjene trekkes mellom cisgene og transgene organismer. Dette er et lite fleksibelt rammeverk for etisk overveielse da det avleder det som er verdispørsmål til å bli fakta spørsmål. Det som fremstår som "unaturlig" kan godt være virkemidler i å løse viktige samfunnsutfordringer og det som fremstår som "naturlig" kan stå som hinder. Å redusere de etiske utfordringene til et vitenskapelig eller empirisk spørsmål om en organisme er naturlig eller ikke, er utilfredsstillende når vi søker å gjøre et inkluderende og demokratisk verdivalg. En etisk vurdering må basere seg på videre rammeverk og inkludere forståelser av relasjoner, aktørskap og integritet i utvikling av nye organismer (Antonsen og Dassler, 2020).

#### *Bærekraft*

Vi er overasket over at Genteknologiutvalget ikke har fått inkludert bærekraft i sitt mandat. Dette fordi det allerede er et kriterium i loven, og dermed vil være relevant i en diskusjon om en ny lov for å regulere bruk av genteknologi og produkter basert på denne teknologien. Vi ønsker her å vise til FNs bærekraftsmål som i dag er viktig for både teknologiske og økonomiske aktiviteter. Bærekraft har fått en viktig plass hos store forsknings-finansierer i Norge, som Forskningsrådet. I Europa spiller bærekraft en viktig rolle i «A European Green Deal» og de har laget en egen taksonomi for bærekrafts aktiviteter (EUs taxonomy for sustainable activities). Bærekraft er også inkludert i forslaget til veikart for regulering av GM og genredigerte planter (EC, 2021b). Vi vil derfor oppfordre utvalget til å inkludere bærekraft i sitt arbeid.



## Vurdere og beskrive risikoaspekt, for eksempel knyttet til bruken av nye teknikker for genmodifisering

Her vil vi først vise til at det ikke er noen direkte sammenheng mellom størrelse på genetisk endring og effekt av modifisering. I det forslaget Bioteknologirådet hadde til nivådelt regulering i 2017, la nivådelingens alternativ 1 stor vekt på størrelsen av den genmodifiseringen som skulle utføres. I vårt innspill til dette forslaget (GenØk, 2018) påpekte vi at konsekvens og effekt har mer å gjøre med sammenheng enn størrelse av modifiseringen. Det er i mange sammenhenger vist at små modifiseringer gir små effekter, men også at små modifiseringer kan gi store effekter avhengig av sammenhenger og interaksjoner med miljøet rundt. Eksempler her er sykdomstilstander som er forårsaket av enkelt nukleotid endringer, altså at bare én base endres i genomet. Det er også vist at slike, små endringer også kan forårsake sprøytemiddel- og antibiotika-resistens utvikling (Bell, 2004; Bessenyei et al. 2004; Baylay et al. 2015; Hammarlöf et al. 2018; Jindal et al. 2018; Stalker et al. 1985; Patent US 2003; Comai et al. 1983), filet med høyere utbytte/vekt i tilapia (ISAAA, 2019), eller en GM *Salmonella* som i eksemplet lenger ned. Risikovurdering av disse organismene vil variere signifikant og kan ikke forutsies av endring på DNA nivå alene.

I tillegg til målrettede redigeringer av genomet ved målsekvens, kan det oppstå utilsiktede mutasjoner ved ikke-mål sekvenser i planter (Chen et al. 2018; Gao et al. 2020; Lei et al. 2021). Et eksempel her er metodene som brukes ved genredigering med CRISPR/Cas9 i planter. To av disse er klassiske GM metoder; *Agrobacterium*-mediert genoverføring og «biolistics» (metode for høyhastighetsoverføring av sekvenser via partikler). Et resultat ved bruk av slike metoder for CRISPR/Cas9 overføringer, inkluderer potensielle utilsiktede konsekvenser som at sekvenser fra vektor integreres i genomet, og også at multiple T-DNA kopier settes inn. Dette resulterer i et produkt som har exogent DNA satt inn i genomet, som kan være fra vektor «back bone». Særlig, den såkalte «biolistiske» metoden for levering av CRISPR/Cas9 inn til cellekjernen, enten som DNA alene eller som ribonukleoprotein kompleks, vil kunne føre til tilfeldige kutt i DNA på grunn av den kraften som brukes under biolistisk transformasjon (Banakar et al. 2019). Risikoaspekter rundt dette og effekten av dette er det behov for at det forskes mere på. Det er også vist at CRISPR/Cas9 levert via disse to metodene kan bli stabilt integrert i genomet. Stabil nedarving av et aktivt Cas9 enzym har potensialet til å lage nye mutasjoner i senere generasjoner (Chen et al. 2018; Zhang et al. 2019a, Zhang et al. 2019b). Dette viser at selv om genredigerings teknikkene i seg selv er effektive i å utføre kutt når de først er på plass, så er metodene for å overføre CRISPR/Cas kompleksene inn i cellene viktige i en risiko sammenheng, og er også noe det bør forskes videre på.

Bevis for at genomet kan bli ustabil er vist i en studie der både *Agrobacterium* og biolistisk mediert genoverføring har blitt utført (Fossi et al. 2019; Liu et al. 2019). Mens alvorlig genomisk ustabilitet ikke har blitt rapportert for planter etter CRISPR/Cas9 editering så langt, så har såkalt «chromothripsis» (omfattende kromosom rearrangering) forårsaket av CRISPR-Cas9 editering allerede blitt rapportert hos dyr (Leibowitz et al. 2021). Dette er noe som kan ha implikasjoner for klinisk bruk av denne teknologien og noe som bør overvåkes og undersøkes videre.



For genredigerte planter må en potensiell endring av fitness (overlevelse, invasivitet, genflyt mellom planter) være viktig basis for risikovurderingen. I en litteraturanalyse utført av Bauer-Panskus og kollegaer (2020) anbefales det å etablere "cut-off" kriterier i risikovurderinger som tar kunnskapshullene som eksisterer med i betraktningen, i tillegg foreslås det også et punkt med "spatio temporal controllability", dvs kontroll av den genredigerte planten innenfor et begrenset område. Dette punktet foreslår å kombinere følgende tre områder: (i) den naturlige biologien hos organismen, (ii) deres naturlige interaksjoner i miljøet (biotisk og abiotisk), (iii), den tiltenkte biologiske karakteristikkene av den genredigerte planten.

#### *Risiko er knyttet til mer enn en enkelt analyse av de modifiserte DNA sekvensene*

Innenfor fagfeltet genteknologi er det en «risiko-diskurs» som korrelerer sikkerhet av ulike typer genetisk modifisering som er forårsaket av menneskelig aktivitet med sikkerheten av mutasjoner som skjer spontant eller naturlig (Hartung og Schiemann, 2014; Jones, 2015; Sprink et al. 2016; Davison og Ammann, 2017). Slike «risiko-diskurser» korrelerer også antall nukleotider som er endret i vertsorganismen med nivå av sikkerhet, der et lite antall endringer i nukleotider betyr mindre risiko (Bratlie et al., 2019). En slik forståelse av risiko som er begrenset til en enkel analyse av de modifiserte DNA sekvenser tar ikke hensyn til at potensielle effekter forårsaket av en GMO kan variere avhengig av (i) egenskaper hos GMOen, (ii) hvordan GMOen brukes (i lukkede omgivelser versus utsetting i miljø), og av (iii) faktorer i miljøet som eksponeres for GMOen.

Overordnede faktorer i risikovurderings prosessen, og ikke risikoen *per se* kan være avgjørende elementer i etableringen av om en GMO eller genredigert organisme er trygg. For eksempel, definisjonen av hva som er bevaringsmål relatert til biodiversitet, vurderingen av endepunkter og måling av endepunkter opp mot disse bevaringsmålene vil være med å bestemme relevans av informasjon som tas med i risikovurderingen, på lik linje med målet å identifisere og beskrive grad av usikkerhet som kan oppstå under en risikovurdering. Eksempel på bevaringsmål inkluderer arter med verneverdi eller kulturell verdi, arter på IUCNs rødliste, og beskyttede habitater og landskap. Bevaringsmål som fokuserer på økologiske funksjoner inkluderer jord, vann og produksjonssystemer. Bærekraftige økosystemer inkluderer både bevaring av biodiversitet og økosystem funksjoner (UNEP, 2016).

Måten GMOen skal brukes på og hva den skal brukes til vil også påvirke vurderingen av sikkerheten til den. Om en GMO brukes i innesluttede fasiliteter eller i store åpne felt så vil dette direkte påvirke hvilken type fare eller skade og påvirkning den kan ha på biodiversitet samt menneskers og dyrs helse. Det vil også være relevant å se på om GMOen har en tiltenkt bruk for å endre biodiversitet, for eksempel med hensikt å drepe andre dyr/insekter (som ved BT avlinger) eller om en slik utilsiktet effekt potensielt kan oppstå av seg selv.

Det har nylig vært brukt GMMOer som utfører genetiske modifikasjoner utenfor laboratoriet. Dette er GM bakterier som inneholder Crispr/Cas9 kassetter som skal leveres som tilsetninger i mat til fjørfe. Slike GM bakterier (her; *Eschericia coli*) vil virke på stammer av *Salmonnella sp* i magen hos fjørfe for å slå ut vitale gener hos disse (Agapito-Tenfen and Tenfen, 2019). Det faktum at *Eschericia coli* her er en GMO i seg selv samtidig som at den fungerer som en genmodifiserings teknikk (produserer en annen GMO) er en kompleks situasjon som krever en risikovurdering av to GMOer samtidig og kan ikke blir vurdert ved bare å beskrive antall

nukleotider som er endret i hver av de involverte organismene. Hvordan kan en GMO av en GMO bli vurdert hvis dette bare vil skje i tilfellet der den første GMOen er godkjent?

Risikoen vil også avhenge av mottaker miljøet. Rekkevidde og størrelse av miljøene, slik som økosystemer eller habitater, inkludert andre organismer, som mest sannsynligvis vil støte på en GMO som er sluppet ut på grunn av omstendighetene rundt utsettingen eller den spesielle økologiske oppførselen av GMOer vurdert i mottaker miljøet. Det samme gjelder for type praksis eller system den skal brukes i, for eksempel industrielt landbruk med monokulturer versus småskala landbruk. De potensielle risikoene/farene, i dette tilfellet, vil derfor være avhengig av egenskaper til og faktorer i mottaker miljøet, og av interaksjoner det kan ha med GMOen .

Ideen om å etablere sikkerhets kriterier basert på antall DNA endringer, vil derfor ikke kunne korrelere med risikoen en GMO eller en genredigerte organisme vil kunne ha på biodiversitet og helse hos mennesker og dyr.

### Beskrive koblinger mellom GMO-loverket og regulering av genmodifisert mat og fôr langs hele verdikjeden fra produsent til forbruker, peke på eventuelle styrker og svakheter.

Dagens lov framstår som velegnet til å støtte opp under Regjeringens strategi for «Matnasjonen Norge» som fremhever satsninger på utvikling av lokal, norsk mat og kobling mellom landbruk og turistnæring (Regjeringen, 2021). Som nevnt tidligere anser flere landbruksorganisasjoner genteknologiloven i sin nåværende form å beskytte norsk landbruk fra konkurranse fra store, internasjonale produksjonsselskaper som gjør bruk av genteknologi (Kjeldaas et al. 2021). Den støtter opp om hva store aktører i norsk næringsliv presenterte som norske produkters (herunder avlsdyrs) «Unique Selling Points»: det at de er relativt 'rene': og framstilt med lite bruk av sprøytemidler og antibiotika.

En viktig europeisk strategi er "Green Deal" hvor initiativet "Farm to Fork", står sentralt. Formålet her er å gjøre matssystemer så rettferdige, sunne og miljøvennlige som mulig. Dette må gjøres med bakgrunn i de utslippene som kommer fra det moderne landbruket, og andre konsekvenser, som tap av biodiversitet, negative påvirkninger på helse (over og underernæring) og rettferdighet for produsenter, forbrukere osv. Denne strategien har som mål å få til en overgang til bærekraftig matproduksjonssystemer med mål som; nøytral eller positiv innvirkning på miljø, minske effekt på klima og tilpasse seg til de endringer som er der, reversere tap av biodiversitet, mattrygghet for alle, og rettferdige økonomiske aspekter.

Det er viktig å ha dette initiativet med i vurderingen av hvilken rolle GM mat og fôr har eller i forhold til de hva de kan bidra med.

Med "Farm to Fork" så forstås det implisitt av matprodukter skal kunne spores gjennom verdikjeden. I den sammenheng kommer merking av GMO og genredigerte organismer inn. Ved siden av å sikre forbrukernes valgfrihet vil merking også fremme sporbarhet i verdikjeden samt sikre sameksistens mellom ulike dyrkningsformer (GM/ økologisk(konvensjonelt landbruk)).

### *Sporing og deteksjon*

Ifølge retningslinjene i EU, skal produkter som inneholder GMO kunne spores på alle nivå av matproduksjonen og distribusjonsskjeden. Denne reguleringen stadfester også at EU land må utføre inspeksjoner, test undersøke prøver og tester, for å forsikre at regler vedrørende merking av GMO følges.

Norge følger EUs sporings og merkings system selv om regulering 1830/2003/EC ikke er implementert.

EU-kommisjonen opprettholder et sentralt register av GMO referanse materiale og metoder, som må følge følgende kriterier: (1) metoden må være harmonisert etter felleskapets rammer (community framework) for å kunne implementeres igjennom hele Europa, og (2) metoden må være istand til å skille et GM-produkt fra mange ulike kilder/materialer (e.g ikke-modifiserte variant, eller andre GM varianter) ved hjelp av en unik identifikator (Regulering 1829/2003/EC). Derfor, har EU-kommisjonen utviklet en «EU Database of Reference methods for GMO Analysis (GMOMETHODS)» som nå inneholder 125 validerte deteksjonsmetoder. EUs offisielle analytiske tilnærming er basert på (i) DNA som et analytisk mål-molekyl, og (ii) analytisk testing via et måleinstrument kalt «real time polymerase chain reaction-PCR». Disse to komponentene utgjør basis for deteksjons og identifiserings protokollene som brukes.

De grunnleggende kriteriene for utvikling av metoder som kan brukes av de lovgivende myndighetene i Europa er beskrevet av Hougs med kollegaer i 2017. Dette dokumentet inneholder tekniske råd om parametere og kriterier for validering og harmonisering av metoder. Dette dokumentet har ikke blitt fagfelle vurdert, men har blitt skrevet om og brukt av mange eksperter fra mange europeiske land, noe som betyr at det kan anses som et robust, teknisk dokument.

Frem til nå har tilnærmingen beskrevet av Hougs med kollegaer gitt vellykket identifisering av kommersielt godkjente GMOer. Ganske nylig ble det vist at bruken av mer sofistikert og sensitive kjemiske metoder er effektive i å detektere SNPs i sammenheng med GMO regulering (Chhalliyil et al. 2020 and Zhang et al. 2021). Slike analytiske forbedringer har også blitt anerkjent av noen europeiske myndigheter (Ribarits et al. 2020 and 2021).

Det har blitt reist en bekymring til den restriktive tilnærmingen i «European GMOMETHODS», og til om denne kan være utilstrekkelig eller lite effektiv i å skille genredigerte organismer fra organismer som finnes naturlig, konvensjonelt avlet eller til og med andre GM-varianter. Bortsett fra de metodene som er nevnt over, finnes det er rekke deteksjons og identifiserings protokoller for genredigerte materiale for bruk i laboratorier som arbeider med CRISPR/Cas9 verktøyet. Dette kan tilpasses og justeres for å kunne møte de kravene som stilles til harmonisering (Zischewski et al. 2017; Wilson et al. 2018).

Avslutningsvis vil vi også nevne av det utvikles alternative tilnærminger for å kunne imøtekomme de begrensningene som er i den nåværende tilnærmingen til «European GMOMETHODS». Blant annet har GenØk-senter for biosikkerhet nylig fått tildelt et prosjekt fra Forskningsrådet som kalles «FoodPrint: traceability and labelling of gene-edited product in the food chain», hvor hovedfokuset ligger på å utvikle og teste alternative metoder for deteksjon.

## Vurdere norsk praksis for vurdering og godkjenning av GMO-legemiddel til klinisk utprøving, sammenlikne med EU sin praksis, eventuelt foreslå endringer

Ved vurdering og godkjenning av GMO-legemidler, er det to deler av norsk lovgivning som er relevant: genteknologiloven og legemiddeloven, i tillegg til EØS avtalen. Genteknologiloven regulerer produksjon og bruk av GMO. Formålet med denne loven er å sikre at produksjon og bruk av GMOer foregår på en etisk og samfunnsmessig forsvarlig måte og i samsvar med prinsippet om bærekraftig utvikling og uten fare for helse og miljø.

Genteknologiloven implementerer EU direktiv 2001/18/EC i norsk lov vedrørende utsetting av GMO i miljøet. Dette EU-direktivet vurderer kun helse og miljøeffekter.

Da direktivet ble inkorporert i EØS avtalen, fikk Norge gjennom en tilpasning som var et permanent unntak som også ga mulighet til å vurdere GMO søknader basert på kriteriene bærekraft, samfunnsnytte og etikk.

I 2020 foreslo Klima og Miljødepartementet (KLD) tre endringer i Genteknologiloven som ble sendt ut på offentlig høring. GenØk sendte inn et innspill til denne høringen (GenØk, 2020a). Det første forslaget fra KLD omhandlet en endring av loven slik at den ikke skulle gjelde omsetning av GMO legemidler tillatt under legemiddeloven. GenØk støttet den foreslåtte endringen i loven vedrørende omsetning, men vi kommenterte at forslaget fra KLD ikke tok i betraktning at GMO legemidler er en gruppe med stor diversitet som hver for seg representerer ulike bruksområder og ulike potensielle nivåer av risiko. Vi foreslo den gang at GMO legemidler til veterinær bruk, skulle forbli innenfor loven.

Det andre forslaget til endring i loven var relatert til kliniske forsøk med GMO legemidler der det ble foreslått å fjerne kravene i loven relatert til samfunnsnytte, bærekraft og etikk. Vi anså disse forslagene til endring av genteknologiloven til å være uklare og det ble heller ikke forelagt gode nok grunner til de foreslåtte endringene. Vi foreslo derfor at nye og mer passende retningslinjer for vurdering av samfunnsnytte, bærekraft og etiske aspekter blir laget for klinisk utprøving av GMO medisiner.

Det siste forslaget til endring i loven vedrørte hva som skal defineres som en GMO og hva som ikke skal defineres som en GMO, her var vår kommentar at dette forslaget var og er prematurt.

Det er uklart hvordan fremtidige genredigerte organismer eller organismer laget ved hjelp av syntetisk biologi til slutt skal dekkes av lovverket. I og med at dette er uklart både med hensyn på hvilke kriterier som skal ligge til grunn og hvilke fremtidige organismer dette gjelder, mener vi at dette må kartlegges videre før en vedtar en endring av loven.

GenØk sendte også et innspill til KLD sin høring vedrørende forskrift om klinisk utprøving og utlevering av GMO-legemidler til behandling eller forebygging av covid-19 (GenØk, 2020b). Her viste vi igjen til at forslaget til forskrift som foreligger vedrørende klinisk utprøving og utlevering av GMO-legemidler er prematurt, da det blant annet er uklart hvordan fremtidige genredigerte organismer eller organismer med bakgrunn i syntetisk biologi skal omfattes av dette.

## Vurdere behovet for uavhengig forskning og betydning av immaterielle rettigheter (patent) i forskning og utvikling

I Norsk sammenheng trengs det mer midler til forskning og innovasjon basert på bruk av genredigering, spesielt siden Norge er et lite marked med egne naturgitte og klimatiske utfordringer. GMO som er kommersielt godkjente er hovedsakelig planter som er tilpasset dyrkning under andre klimatiske forhold enn det som er i Norge. Det er også behov for økte midler til uavhengig forskning. Uavhengighet i forskning er en av grunnpilarene for tillitsbasert kunnskapsgenerering. Koronakrisen har også vist hvor viktig fri og uavhengig forskning er for beredskapen.

Med uavhengig forskning så definerer vi dette som forskning som ikke utføres av eller er finansiert av selskaper som har som mål å se på mulighetene ved teknologien eller ønsker å utvikle kommersielle produkter. Det vil si forskning som bidrar med kunnskap om effekter på helse, miljø og samfunn, samt har et tverrfaglig og helhetlig perspektiv. Denne type forskning inkluderer også forskning og innovasjon av nye metoder for bruk i risikovurderinger (som sekvensering og -omics metoder), nye metoder for deteksjon samt retningslinjer eller verktøy for vurdering av bærekraft og etikk. Uavhengig forskning bør være transparente og etterprøvbare, samt bruke åpen publisering

I Norge har vi tverrpolitisk enighet om nødvendigheten omkring dette. I Næringskomiteens innstilling til Jordbruksmeldingen (Meld. St. 11 (2016–2017)) står det at:

*"Komiteen mener det må forskes mer på de nye genredigerte GMO-ene, som for eksempel CRISPR-teknologien. Det er helt nødvendig med mer kunnskap før genredigerte GMO-er kan godkjennes til bruk utenfor lukkede systemer. I likhet med de gamle GMO-ene er det risiko for at nye, genredigerte organismer vil kunne spre seg til naturen og gi utilsiktede konsekvenser."*

VKM la nylig fram sin vurdering av genredigering og risikovurderinger. De belyser en rekke områder hvor det trengs mer kunnskap. F.eks. nevnes tolkning av -omics basert profilering og utvikling av nye modeller for å forstå spredning av gener som områder der forskning og utvikling vil gi bedre verktøy for risikovurderinger (VKM 2021).

Det Tyske «Federal Agency for Nature Conservation» (Bundesamt für Naturschutz, BfN) fremla i høst sitt syn på regulering og risikovurdering av genredigerte planter og de understreker også behovet for uavhengig biosikkerhetsforskning (Bfn, 2021). Hovedpunktene deres er at risikovurderingene må møte høy vitenskapelig standard og at data fra disse skal kunne etterprøves og reproduseres. BfN viser til at dette behovet er nedfelt i utsettingsdirektivet (Recital (21) of Directive 2001/18/EC).

Uavhengig forskning på GMO-relevante områder bør finansieres både via forskningsfinansiører som Forskningsrådet og ved at ett forskningsmiljø mottar midler fast over en lengre periode. Ved direkte finansiering av et forskningsmiljø så vil en oppnå at en har et stabilt forskningsmiljø som kan fremskaffe ny kunnskap og som kan konkurrere om frie forskningsmidler i Norge og EU, samt at en sikrer at Norge har uavhengige forskere som kan delta i nasjonale og internasjonale ekspertutvalg og fagkomiteer.

Et slikt stabilt miljø vil også kunne bidra til å etterprøve og reprodusere data fra risikovurderinger, til overvåkning av miljø effekter ved bruk av GMO og genredigerte produkter, til utvikling av deteksjonsmetodikk, og bidra med vurdering av bærekraft og etisk forsvarlighet ved nye prosesser og produkter.

## Vurdere Bioteknologirådets anbefaling fra desember 2018 om endringer i den norske GMO-forvaltningen

Genteknologiloven har vært under vurdering av Bioteknologirådet (2017). I sin vurdering fremmet rådet to nye modeller for lov, der en minoritet av rådet ønsket å beholde loven slik den er. I det endelige forslaget (Bioteknologirådet 2018) er flertallets forslag vektlagt. Dette forslaget er basert på en nivåbasert regulering.

GenØk sendte inn et innspill til disse forslagene i 2018. Våre hovedpunkter til Bioteknologirådet var (GenØk, 2018):

- Regulering er viktig og bør ikke sette en stopper for innovasjon og forskning.
- Det er for tidlig å innføre nivådelt regulering av genredigerte organismer. Det trengs mer erfaring og forskningsbasert kunnskap om bruk av de nye teknikkene.
- Genredigerte organismer godkjent for bruk i mat og fôr bør merkes og kunne spores.
- Regulering bør fortsatt inneholde et krav om overvåking av genredigerte organismer i miljøet. Dette vil kunne bidra til økt kunnskap om uventet risiko, samt om samfunnsnytte og bidrag til bærekraft.
- Samfunnsnytte, bærekraft og etiske prinsipper bør vektlegges vesentlig i vurdering av genredigerte organismer.

I forslaget om nivådelt godkjenningssystem var formålet å tilpasse kravet om risikovurdering til det antatte risikonivået for hver genredigerte organisme det søkes om kommersiell godkjenning for. Her ble små endringer plassert til å ha lavere risiko enn store endringer. Vi trakk den gang frem noen utfordringer knyttet til denne antagelsen i og med at det i biologien ikke er slik at små endringer nødvendigvis har små konsekvenser eller effekter. Vi trakk også frem at det er effekten av en forandring som bestemmer risikoen, ikke hvor stor denne forandringen er. En liten mutasjon kan ha store konsekvenser for, for eksempel proteinstruktur.

Vi viste også til at forslaget om nivådeling ikke ville lette eller forenkle saksbehandlingen i særlig grad, da selv organismer som søkes regulert på det laveste nivået (nivå 0), også må ha en grundig vurdering av myndighetene, samt at de ulike nivåene vil kreve ulike saksrutiner og saksgjennomgang.

I vår analyse av andre organisasjoners innspill til rådets forslag (Kjeldaas, 2021) fant vi flere som påpekte at et sentralt problem med rådets forslag til nivåbasert regulering (på bakgrunn av genetisk endring) var at det per dags dato ikke finnes nok kunnskap om sammenhengen mellom type/ størrelse på en genetisk endring og dens effekt(er) til at kategorier for en nivåbasert regulering kan forhånds bestemmes.



## Beskrive handlingsrommet for genteknologiforvaltningen og matforvaltningen i Norge innenfor rammen av EØS-avtalen og internasjonale plikter om handel og biologisk mangfold

Norge er tilsluttet EUs systemer for godkjenning av GMO gjennom EØS avtalen, og følger i tillegg de internasjonale retningslinjene som gjelder import og eksport. Norge har underskrevet Cartagena protokollen for biosikkerhet (Cartagena protocol on biosafety to the Convention on biological diversity) som har som mål å begrense den potensielle skade på natur og helse ved import og eksport av GMOer. Per i dag så er det 174 land som har underskrevet denne protokollen som ligger under konvensjonen om biologisk mangfold.

Gjennom det såkalte "Biosafety Clearing House (BCH)" utveksles informasjon om ulike GMOer (innsatte gener, status av godkjenninger, risikovurderinger, beslutninger og annen info) for å kunne bidra til å kunne følge opp protokollen. Norge har implementert Cartagena protokollen i norsk lov. Bruk og regulering av genredigering diskuteres i dag ikke under Cartagena Protokollen, men direkte under konvensjonen og der i ekspertgruppen på syntetisk biologi (Convention of Biodiversity, 2019).

Historien har vist at Norge har betydelig handlingsrom og fleksibilitet i Genteknologiloven. I 2017 gjorde daværende Klima- og Miljøminister Vidar Helgesen, vedtak om å forby dyrkning i Norge av tre genmodifiserte rapsarter og en genmodifisert mais sort (Kongelig resolusjon 02.16.2017). Grunnlaget var noe forskjellig og viser spennet av den fleksibiliteten Norge har i loven. Raps sortene ble forbudt da de var ansett som en risiko for å kunne skade norsk natur via spredning av frø og transgener til ville slektninger, mens mais TC1507 ble forbudt av etiske grunner med bakgrunn i et sprøytemiddel som ikke er tillatt å bruke i Norge. Det er verdt å merke seg at EU ikke har mulighet til å forby dyrking av etiske grunner, men siden dette er nedfelt i den norske GMO lovgivningen, hadde og har Norge denne muligheten. EU har ikke reagert på denne avgjørelsen selv etter 5 år. Slik vi forstår EØS-avtalen så kan derimot ikke Norge godkjenne en GMO som løser en samfunnsutfordring eller er relevant under norske forhold, hvis EU ønsker å forby denne.

EU åpnet i 2015 for at medlemsland kunne på sosio-økonomiske grunner avslå bruk av godkjente GMO i sitt land (Direktiv 2015/412/EC). I forslag til veikart for regulering av GM planter fremmes bærekraft, sosio-økonomiske hensyn og fundamentale rettigheter (EC, 2021b). Dette kan være tegn på at flere land følger etter Norge ved å inkludere andre aspekter enn risiko i vurdering av GMO. Vurderinger av sosio-økonomiske effekter, bidrag til bærekraft og etiske aspekter bør også kunne vurderes i positiv sammenheng.

I Norge regulerer Matloven import og salg av prosessert GMO mat og fôr. Kun fem planter er godkjent for bruk i Norge, dette er nellik med endret farge. Ingen GM-produkter for bruk i mat eller fôr er så langt godkjent i Norge selv om de er godkjente i EU og dermed viser dette også at EU respekterer norsk lovgivning. En utfordring her er at den norske matloven ennå ikke er harmonisert med EUs tilsvarende regelverk for GM mat, fôr og næringsmidler som ble vedtatt i 2003. Per i dag venter en på en beslutning i EØS komiteen.

I og med at Norge er tilsluttet EUs systemer for godkjenning av GMO gjennom EØS avtalen, forstår vi det slik at Norge også må tilslutte seg de eventuelle endringer som blir i direktiv,



reguleringer og forordninger i EU. Via EØS- avtalen har Norge en mulighet til å opprettholde særnorske krav, men slik vi forstår det så kan ikke Norge være mer liberal enn EU.

Norge følger i tillegg til EU sine systemer de internasjonale retningslinjene som gjelder import og eksport av GMO. Norge har underskrevet Cartagena protokollen for biosikkerhet, eventuelle endringer i norsk lov må derfor sees i lys av dette lovverket også. Her er det en utfordring at flere land som har signert Cartagena protokollen, har utarbeidet forskjellig praksis for godkjenning av genredigerte organismer, som vanskeliggjør internasjonal harmonisering.

I internasjonal handel vil åpenhet om hvordan en har vurdert genredigerte organismer være viktig. Dette kan for eksempel løses ved at det lages et internasjonalt offentlig register hvor alle kommersielle organismer og produkter basert på genteknologi er listet. Dette kan eksempelvis legges under "Biosafety Clearing House". EU kommisjonen har også vist til at det kan være behov for et slikt internasjonalt register i sin rapport om nye genomiske teknikker (EC, 2021a).

### Veie fordeler og ulemper ved en teknologibasert regulering (som i genteknologiloven) opp mot en mer produktbasert modell

Det er diskutert i hvor stor grad Norge har en ren teknologibasert reguleringsmodell (Sprink et al., 2016). Det har blitt argumentert med at det er et skille mellom de land som har implementert et eget regelverk for GMO versus de som ikke har gjort det. De land som har implementert spesifikke GMO lover har i dag en blanding av teknologi (prosess) - og produkt baserte elementer i reguleringen. I en teknologibasert regulering er det slik at teknologien som er brukt i framstillingen av produktet avgjør hvorvidt produktet skal reguleres eller ikke etter et gitt rammeverk, mens kravene som settes til produktet er basert på selve produktet og de forandringene som er gjort i det.

I mandatet vises det til at det ønskes en sammenligning mellom en produktbasert versus en teknologi-basert modell. Eckerstorfer og kollegaer (2019) viser til at både produkt og teknologi (prosess)-basert reguleringer har sine fordeler og ulemper. De argumenterer også for at begrepene prosess versus produkt kun bør brukes om hva som induserer regulering (regulatorisk trigger), og ikke i forhold til tilnærminger brukt i risikovurderinger, da risikovurderingen gjennomføres uavhengig av hvilken type regulering det er. Eckerstorfer og kollegaer (2019) har også analysert krav til risikovurderinger i flere land og finner at prinsippene som er brukt i risikovurderingene er svært like og dermed uavhengig av om reguleringen er teknologi- eller produkt-basert. Så i praksis har begge systemene store likheter.

Ifølge Turnbull og kollegaer (2021) er det kun Canada som har en ren produktregulering. I Canada er det ikke genteknologi som fører til en mer omstendelig regulering prosess, men hvor nytt produktet er (novelty) og om det er en sannsynlighet for at produktet har en uønsket effekt. Canada godkjente tidlig en genredigert raps (teknikk brukt var ODM) som var sprøytemiddelresistent, og fant denne ikke til å være "novel" (Turnbull, 2021). I en rapport fra 2019 analysere COGEM forskjeller og ulikheter mellom regelverk i Canada og EU. De fant

at hvis EU implementerte det Canadiske regelverket så ville noen av GM plantene som er godkjent falle utenfor “novelty” kravet mens noen konvensjonelle planter ville kreve en grundigere vurdering siden disse ville ha falt inn under “novelty” kravet. COGEM finner som Eckerstorfer og kollegaer (2019) at det er store likheter selve godkjennings vurderingen som må gjøres. I Canada har spesielt bioteknologiske selskap etterspurt bedre retningslinjer for hva som definerer noe som nytt, de viser til at denne mangelen på retningslinjer samt sak-til-sak vurdering gjør godkjenningsprosessen uforutsigbar (COGEM, 2019). COGEM (2019) viser også til at det er kun planter som blir vurdert basert på “novelty”, mens GM mat, fôr og dyr blir vurdert i forhold til om de blant annet er genmodifisert eller ikke, altså utfra en mer teknologi-basert regulering.

Fordelene med en teknologi-basert regulering er at den synliggjør både de etiske implikasjonene og de potensielle omfattende endringer som bruk av ny teknologi kan føre til. Grundige veiledningsdokumenter og sak-for-sak tilnærming vil være med å sikre at selve produktet får en god risikovurdering. I og med at genteknologiloven er en kombinasjon av teknologi-basert og produkt-basert regulering – vil vi foreslå at en kaller den norske modellen for «teknologi-indusert regulering».

## Vurdere om GMO-definisjonen i gjeldende lovverk fremdeles er formålstjenlig, eventuelt foreslå endringer og/eller et skille mellom genredigerte og genmodifiserte organismer

### *Definisjon av GMO og lovens virkeområde*

Ifølge genteknologiloven (GTL) § 4 b er genmodifiserte organismer: mikroorganismer, planter og dyr hvor den genetiske sammensetning er endret ved bruk av gen- eller celleteknologi.

Gen- eller celleteknologi defineres som (§ 4 c og d):

- genteknologi: teknikker som innebærer at arvestoff isoleres, karakteriseres, modifiseres og insettes i levende celler eller virus
- celleteknologi: teknikker for framstilling av levende celler med nye kombinasjoner av genetisk materiale ved fusjon av to eller flere celler

Slik vi forstår definisjonen og begrepene som brukes i loven så dekker den: *genetiske sammensetningen* DNA, RNA, proteiner og fremtidige material somgenetisk materiale.

Vi har foreslått over at den norske loven er teknologi indusert, dette gjenspeiles i loven ved at det vises til at det genetiske materialet er endret ved bruk av celle- og genteknologi. Vi mener også at den er fremtidsrettet ved at den inkluderer bruk av *gen/celle teknologi* for å endre *den genetiske sammensetningen*), herunder faller de klassiske GMOene og de vi kjenner til av i dag som er genredigerte.

Definisjonen i EU er litt annerledes, i motsetning til den norske loven så krever den arvelighet, og at endring har oppstått som ikke er naturlig ved parring og/eller naturlige rekombinasjoner. Her viser den norske loven til endring ved gen/celleteknologi. Dette viser

til at diskusjonen om hva som ligger under begrepet naturlig er mest relevant for EU definisjonen, i og med at den norske loven ikke har unntak spesifisert til dette, se også avsnitt tidligere i dokumentet om naturlighet.

#### *Utfordringer til GMO definisjonen*

Under den norske loven er en DNA vaksine til laks blitt unntatt GMO regulering. Dette da den ikke integreres i genomet hos mottager dyret og dermed ikke endrer den *genetiske sammensetningen* (Miljødirektoratet 2017). Midlertidig opprettholdes her en sak til sak vurdering. Dette unntaket kan ha betydning for fremtidig bruk av siRNA spray. Her foreslår vi at utvalget diskuterer om en GMO bør tilfredsstillende tre krav: 1) metode (gen/celle teknologi), 2) endret genetisk sammensetning, og 3) arvbarhet av endring.

Videre her lister vi opp hva vi har identifisert som mulige utfordringer til loven, dette er derimot komplisert både juridisk og biologisk og krever derfor ytterligere undersøkelser og klargjøringer.

1. I rapporten fra ekspertgruppen på syntetisk biologi (CBD, 2019), vises det til at de fleste genredigerte produktene vil falle inn under CBD og Cartagena Protokollen, men at genredigering ved bruk av teknikker som sink-fingre, TALEN-og meganukleaser kan være et unntak når disse påføres en organisme som "proteiner eller enzymer" fordi ingen "nukleinsyre" ville være involvert. Dette er også relevant for den norske definisjonen, men vi antar at dette faller inn under den genetiske sammensetningen blir endret ved bruk av gen/celle teknologi.
2. Metoder som kan falle utenom loven er epigenetiske forandringer (epigenetic editing såkalt CRISPRoff). Epigenetikk innebærer genetisk kontroll av andre faktorer enn en organismes DNA-sekvens. Epigenetiske teknologier er i stand til å endre en cellefunksjon og en organismes egenskap eller fenotype ved å gjøre endringer, for eksempel i den kjemiske foldingen av DNA-proteiner eller kjemisk modifisering av DNA-biter eller ved å introdusere små interfererende RNA-molekyler (iRNA). Epigenetiske endringer kan modifisere og kontrollere genfunksjoner i en celle, og de kan være midlertidige eller være arvelige gjennom mange generasjoner. Dette kan omfattes av dagens definisjon etter loven, men er avhengig av hvordan en forstår begrepene arvestoff/genetisk sammensetning.
3. Endring av DNA i mitokondrier eller kloroplaster kan forstås som annerledes enn endring av gener i cellekjernen, og at dette faller utenfor hva som defineres som GMO. Ifølge den norske definisjonen vil dette mest sannsynlig fortsatt være en GMO. Se også her hvor dette diskuteres [https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/press/z0508\\_00182.html](https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/press/z0508_00182.html)
4. CRISPR kan brukes til å "ta ut" transgene kassetter. I noen tilfeller kan fjerning av kassetten også bety fjerning av mål-DNA-sekvensen for påvisning og identifikasjon. Dette kan føre til at såkalte "nullsegreganter" kan holdes utenfor loven, men krever en god risikovurdering for å vise at kassetten er fjernet og at organismene er trygge.

5. Definisjon av innesluttet versus utsetting bør spesifiseres for GM-legemidler. Representerer den vaksinerte et biologisk inneslutnings system? Dette kommer ikke klart frem i krav i § 5.

## Foreslå endringer i genteknologiloven og GMO-regelverket under matloven og/eller justeringer i forvaltningen der utvalget finner det nødvendig eller formålstjenlig.

Lowerket rundt GMO regulering må være i stand til å stimulere til forskning og innovasjon samtidig som det tas vare på hensynet til blant annet miljø og helse. Den nåværende Genteknologiloven i Norge har også bidratt til å ivareta hensynet til bærekraft, samfunnsnytte og etiske aspekter rundt produksjon og bruk av GMOer.

Det er viktig at risikoen av de ulike teknikkene som inngår i genteknologi, belyses/forskes på, basert på hvilken teknologi som brukes for å gi mer kunnskap om konsekvens av disse, dette gjelder både muligheter og mulige uønskede effekter. Det vil være forskjell på de ulike metodene, deres effektivitet og spesifisitet. Samtidig vil disse teknikken utvikles hurtig videre. Det er derfor også viktig at det er rom for utvikling av nye metoder for deteksjon og evaluering av potensielle effekter på miljø og helse.

Vi vil vise til at dagens lov allerede har to nivåer: innesluttet bruk og utsetting i miljøet, med tilhørende veiledningsdokumenter, og at det er en fleksibilitet i dagens lov jmf §10.

Vi mener at dersom det utvikles gode veiledningsdokumenter rettet mot genredigerte produkter, og disse kan tilpasses og differensieres i forhold de ulike måtene genredigeringer interagerer med genomet (SDN-1, SDN-2 og SDN-3) så er dagens lovgivning god nok for å sikre trygg bruk av fremtidens bruk av genteknologi. VKM (2021) deler dette synet og sier klart at "*Konklusjonen er at EFSA's veiledning for risikovurdering av genmodifiserte organismer er et funksjonelt rammeverk for risikovurdering av genomredigerte organismer.*" De viser til at det kan være noen utfordringer med terminologi som er basert på såkalt gamle GM teknikker som involverer transgen insersjon i tilfeldige lokasjoner i genomet, men at dette kan oppdateres og harmoniseres mot de nye teknikkene og terminologien brukt der.

Kravene til bærekraft, samfunnsnytte og etikk er særnorskt og har unntaksvis blitt benyttet for å forby import og utsetting av enkelte GMO. Europakommisjonen har åpnet en prosess for å se på direktivene i EU omkring GMO regulering. De har åpnet for å ta inn "impact assessments for social and economic impact and fundamental rights" inn i EUs GMO lovgivning. Dette mener vi er skritt i riktig retning og viser at Norges genteknologilov har vært meget tidsriktig og fremtidsrettet ved å ta inn over seg disse tre kriteriene. Disse kriteriene bør ikke kun brukes til å avslå søknader om bruk av GMO, men kan også vektlegges i positiv retning.

Risikovurderinger av både genmodifiserte og dermed genredigerte organismer bør inneholde omics-baserte tilnærminger ("transcriptomics, proteomics, metabolomics") for å kunne gi en grundigere og mer dypgående komparativ analyse. Dette vil gi økt kunnskap og mer informasjon og dermed bedre vurderinger, samt være mer tids- og ressurs effektivt.

Genteknologiloven, slik den fremstår i dag, setter ikke noen brems på forskning og innovasjon. Gode veiledningsdokumenter kan bidra til å støtte opp om dagens lovverk for vurdering av GMOer, samtidig som kriteriene for bærekraft, samfunnsnytte og etikk må styrkes ytterligere.

## Referanser

Agapito-Tenfen and Tenfen, 2019. Parecer técnico sobre Resolução Normativa Nº 16 de 15 de janeiro de 2018 da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança e o conflito normativo com a Lei n. 11.105/2005, o Protocolo de Cartagena e a Convenção da Diversidade Biológica.

Antonsen, T. og Dassler, T. (2020) Operasjonalisering av etikk-kriteriet i genteknologiloven: Behov for etisk ekspertise og et representativt utvalg av etiske verdier i saksbehandling, Policy brief, GenØk – Senter for biosikkerhet, Tromsø.

Banakar, R., Eggenberger, A.L., Lee, K., Wright, D.A., Murugan, K., Zarecor, S., Larence-Dill, C.J., Sashital, D.G. and K. Wang. (2019) High-frequency random DNA insertions upon co-delivery of CRISPR-Cas9 ribonucleoprotein and selectable marker plasmid in rice. Scientific Reports. doi:10.1038/s41598-019-55681-y.

Bauer-Panskus, A., Miyazaki, J., Kawall, K. et al. Risk assessment of genetically engineered plants that can persist and propagate in the environment. Environ Sci Eur 32, 32 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12302-020-00301-0>

Baylay AJ, Piddock LJ. Clinically relevant fluoroquinolone resistance due to constitutive overexpression of the PatAB ABC transporter in *Streptococcus pneumoniae* is conferred by disruption of a transcriptional attenuator. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2015;70(3):670-9.

Beck, Ulrich (1992) Risk Society: Towards a New Modernity. - (Theory, Culture & Society Series) I. Title II. Ritter, Mark III. Series 306 ISBN 0-8039-8345-x

Bell JI. Single nucleotide polymorphisms and disease gene mapping. Arthritis Research. 2002;4(Suppl 3):S273-S8.

Bessenyei B, Márka M, Urbán L, Zeher M, Semsei I. Single nucleotide polymorphisms: aging and diseases. Biogerontology. 2004;5(5):291-303.

Bfn Viewpoint (2021) New developments and regulatory issues in plant genetic engineering. [https://www.bfn.de/sites/default/files/2021-10/Viewpoint-plant-genetic-engineering\\_1.pdf](https://www.bfn.de/sites/default/files/2021-10/Viewpoint-plant-genetic-engineering_1.pdf)

Bioteknologirådet (2017). Genteknologiloven- invitasjon til offentlig debatt. <https://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2017/12/Genteknologiloven-uttalelse-invitasjon-til-offentlig-debatt-web.pdf>

Bioteknologirådet (2018) Forslag til oppmyking av regelverket for utsetting av genmodifiserte organismer. <https://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2018/12/2018-12-03-Komplett-genteknologiloven-Bioteknologir%C3%A5det-til-web.pdf>

Blix, T., Dalmo, R., Wargelius, A., Myhr, A.I. (2021). Genome editing on finfish: Current status and implications for sustainability. Reviews in Aquaculture, <https://doi.org/10.1111/raq.12571>

Bratlie, S, et al. 2019. A novel governance framework for GMO: A tiered, more flexible regulation for GMOs would help to stimulate innovation and public debate. EMBO Reports 20(5). DOI: <http://dx.doi.org/10.15252/embr.201947812>.

Cartagena protokollen: "Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2000). Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity: text and annexes. Montreal: Secretariat of the Convention on Biological Diversity».

Carson, S (2008) The fact of reason, A linguistic-pragmatic approach to the Free Agency Problem. Thesis for the degree of Philosophiae Doctor, NTNU. [https://ntnuopen.ntnu.no/ntnu-xmlui/bitstream/handle/11250/242792/158699\\_FULLTEXT01.pdf?sequence=1](https://ntnuopen.ntnu.no/ntnu-xmlui/bitstream/handle/11250/242792/158699_FULLTEXT01.pdf?sequence=1)

Chen, R., Zu, W., Liu, Y., Zhang, J., Ren, D., Wang, G. and Y. Liu. (2018) Generation of Transgene-Free Maize Male Sterile Lines Using the CRISPR/Cas9 System. *Frontiers in Plant Science*. doi: 10.3389/fpls.2018.01180.

Chhalliyil P, Ilves H, Kazakov SA, Howard SJ, Johnston BH, Fagan J. A Real-Time Quantitative PCR Method Specific for Detection and Quantification of the First Commercialized Genome-Edited Plant. *Foods*. 2020 Sep 7;9(9):1245. doi: 10.3390/foods9091245

COGEM (the Netherlands Commission on Genetic Modification). (2019). No rose without thorns. Implications of a product-based regulatory system for GM crops in the European Union. COGEM Policy Report CGM/191010-01. [https://cogem.net/app/uploads/2019/12/191010-01-No-Rose-Without-Thorns\\_ENG\\_DEF.pdf](https://cogem.net/app/uploads/2019/12/191010-01-No-Rose-Without-Thorns_ENG_DEF.pdf)

Comai L, Sen LC, Stalker DM. An Altered *aroA* Gene Product Confers Resistance to the Herbicide Glyphosate. *Science (New York, NY)*. 1983;221(4608):370-1

Convention of Biodiversity (CBD) (2019) Report of the Ad hoc Technical Expert Group on Synthetic Biology, <https://www.cbd.int/meetings/SYNBIO-AHTEG-2019-01>

Davison, J. and Ammann, K. (2017) New GMO regulations for old: determining a new future for EU crop biotech. *GM Crops Food*, 8:13.

Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*. 2014; 346 (6213):12 58096. <https://doi.org/10.1126/science.1258096>

Eckerstofer, M.F., Engelhard, M., Heissenberger, A., Simon, S., Teichmann, H. (2019). Plants developed by new genetic modification techniques – comparison of existing regulatory frameworks in the EU and non-EU countries, *Front. Bioeng. Biotechnol.* <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00026>

European Commission. (2021a). Legislation for plants produced by certain new genomic techniques. *Study on the status of new genomic techniques under Union law and in light of the Court of Justice ruling in Case C-528/16*. [https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-04/gmo\\_mod-bio\\_ngt\\_eu-study.pdf](https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_eu-study.pdf)

European Commission (2021b). Legislation for plants produced by certain new genomic techniques. <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/13119-Legislation-for-plants-produced-by-certain-new-genomic-techniques-en>

EU Direktiv 2001/18/EC (Utsettingsdirektivet) «Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC - Commission Declaration". <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/18/oj>



EU Direktiv 2015/412/EC, ("Opt-out" direktivet) «Directive (EU) 2015/412 of the European Parliament and of the Council of 11 March 2015 amending Directive 2001/18/EC as regards the possibility for the Member States to restrict or prohibit the cultivation of genetically modified organisms (GMOs) in their territory Text with EEA relevance".  
<http://data.europa.eu/eli/dir/2015/412/oj>

European Group on Ethics in Science and New Technologies (2021). Ethics of Genome Editing  
<https://doi.org/10.2777/659034>

European Environment Agency (EEA) (2013) Late lessons from early warnings: science, precaution and innovation. Report no 1/2013. ISBN 978-92-9213-349-8.  
<https://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2>

EU taxonomy of sustainable activities [https://ec.europa.eu/info/business-economy-euro/banking-and-finance/sustainable-finance/eu-taxonomy-sustainable-activities\\_en](https://ec.europa.eu/info/business-economy-euro/banking-and-finance/sustainable-finance/eu-taxonomy-sustainable-activities_en)

Fossi, M., Amundson, K., Kuppu, S., Britt, A. and L. Comai. (2019). Regeneration of *Solanum tuberosum* Plants from Protoplasts Induces Widespread Genome Instability. *Plant Physiology*. doi: 10.1104/pp.18.00906.

Gao, Q., Li, G., Sun, H., Xu, M., Wang, H., Ji, J. Wang, D., Yuan, C. and X. Zhao. (2020). Targeted Mutagenesis of the Rice FW2.2-Like Gene Family Using the CRISPR/Cas9 System Reveals OsFWL4 as a Regulator of Tiller Number and Plant Yield in Rice.

Genteknologiloven. Lov om fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer m.m .LOV-1993-04-02-38

GenØk (2018) Innspill til Bioteknologirådets forslag om endring av Genteknologiloven.  
<https://genok.no/arkiv/7918/>

GenØk (2020a) Innspill til Klima og Miljødepartementets forslag om endringer i Genteknologiloven av 2.april 1993 nr.38 om fremstilling og bruk av genmodifiserte organismer m.m,  
[https://genok.no/wp-content/uploads/2020/08/KLD-horing\\_GenOk-svar-140720.pdf](https://genok.no/wp-content/uploads/2020/08/KLD-horing_GenOk-svar-140720.pdf)

GenØk (2020b) Innspill til Klima og Miljødepartementets f sin høring vedrørende forskrift om klinisk utprøving og utlevering av GMO-legemidler til behandling eller forebygging av covid-  
[https://genok.no/wp-content/uploads/2020/08/180820-KLD-horing\\_GenOk-svar-1.pdf](https://genok.no/wp-content/uploads/2020/08/180820-KLD-horing_GenOk-svar-1.pdf)

GMOMETHODS. European Union Reference Laboratory for Genetically Modified Food and Feed (EURL GMFF) <https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/gmomethods/>

Hammarlöf DL, Kröger C, Owen SV, Canals R, Lacharme-Lora L, Wenner N, et al.(2018). Role of a single noncoding nucleotide in the evolution of an epidemic African clade of *Salmonella*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018.

Hartung, F. and Schiemann, J. (2014), Precise plant breeding using new genome editing techniques: opportunities, safety and regulation in the EU. *Plant J*, 78: 742.

Helliwell, R. Hartley,S and Pearce,W. (2019). NGO perspectives on the social and ethical dimensions of plant genome-editing. *Agriculture and Human Values*, Springer;The Agriculture, Food, & Human Values Society (AFHVS), vol. 36(4), pages 779-791, December.

Hougs L, Gatto F, Goerlich O, Grohmann L, Lieske K, Mazzara M, Narendja F, Ovesna J, Papazova N, Scholtens I, Žel J. Verification of analytical methods for GMO testing when implementing interlaboratory validated methods. EUR 29015 EN, Publication Office of the European Union, Luxembourg, 2017, ISBN 978-92-79-77310-5, doi:10.2760/645114, JRC 109940.

ISAAA, 2016.

Available at: <https://www.isaaa.org/kc/cropbiotechupdate/article/default.asp?ID=17132>

Jindal HM, Ramanathan B, Le CF, Gudimella R, Razali R, Manikam R, et al. Comparative genomic analysis of ten clinical *Streptococcus pneumoniae* collected from a Malaysian hospital reveal 31 new unique drug-resistant SNPs using whole genome sequencing. *Journal of biomedical science*. 2018;25(1):15.

Jones, H. D. (2015) Regulatory uncertainty over genome editing. *Nat Plants*, 1:14011.

Kang, J.G., Park, J.S., Ko, J.H. *et al.* Regulation of gene expression by altered promoter methylation using a CRISPR/Cas9-mediated epigenetic editing system. *Sci Rep* 9, 11960 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48130-3>

Kjeldaa, S.; Antonsen, T.; Hartley, S.; Myhr, A.I. Public Consultation on Proposed Revisions to Norway's Gene Technology Act: An Analysis of the Consultation Framing, Stakeholder Concerns, and the Integration of Non-Safety Considerations. *Sustainability* 2021, 13, 7643. <https://doi.org/10.3390/su13147643>

Kongelig Resolusjon (2017) Klima og Miljødepartementet- Endring i forskrift om forbud mot omsetning i Norge av bestemte genmodifiserte produkter.

Lei, J., Dai, P., Li, J., Yang, M., Li, X., Zhang, W., Zhou, G., Guo, W. and X. Liu (2021) Tissue-Specific CRISPR/Cas9 System of Cotton Pollen with GhPLIMP2b and GhMYB24 Promoters. *Journal of Plant Biology*. doi: 10.1007/s12374-020-09272-4.

Leibowitz, M.L., Papathanasiou, S., Doerfler, P.A., Blaine, L.J., Sun, L., Yao, Y., Zhang, C.-Z., Weiss, M.J. and D. Pellman. (2021). Chromothripsis as an on-target consequence of CRISPR-Cas9 genome editing. *Nature Genetics*. doi: 10.1038/s41588-021-00838-7.

Liu, J., Nannas, N., Fu, F., Shi, J., Aspinwall, B., Parrott, W.A., R.K. Dawe. (2019) Genome-Scale Sequence Disruption Following Biolistic Transformation in Rice and Maize. *The Plant Cell*. doi:10.1105/tpc.18.00613.

Menz, J., Modrzejewski, D., Hartung, F., Wilhelm, R., Sprink, T. (2020). Genome Edited Crops Touch the Market: A View on the Global Development and Regulatory Environment, *Frontiers in Plant Science*, doi: 10.3389/fpls.2020.58602

Miljødirektoratet (2017) DNA vaksinerter fisk defineres ikke som GMO.

<https://nettarkiv.miljodirektoratet.no/hoeringer/tema.miljodirektoratet.no/no/Nyheter/Nyheter/2017/Juli-2017/DNA-vaksinert-fisk-defineres-ikke-som-GMO/index.html>

Patent US, inventor; Bayer Crop Science, assignee. Mutated 5-enolpyruvylshikimate-3- phosphate synthase, gene coding for said protein and transformed plants containing said gene. US patent US 6,566,587 B1. 2003 20. May. 2003.

Regjeringen (2021). Matnasjonen Norge.

[https://www.regjeringen.no/contentassets/4934157014d94e3986b2219111bdf806/matnasjonen-norge\\_strategi\\_uu.pdf](https://www.regjeringen.no/contentassets/4934157014d94e3986b2219111bdf806/matnasjonen-norge_strategi_uu.pdf)

Regulering 1829/2003 (GM mat og fôr), "Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on genetically modified food and feed (Text with EEA relevance)". <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1829/oj>

Regulering 1830/2003. "Regulation (EC) No 1830/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 concerning the traceability and labelling of genetically modified organisms and the traceability of food and feed products produced from genetically modified organisms and amending Directive 2001/18/EC". <http://data.europa.eu/eli/reg/2003/1830/oj>

Ribarits, A.; Eckerstorfer, M.; Simon, S.; Stepanek, W. Genome-Edited Plants: Opportunities and Challenges for an Anticipatory Detection and Identification Framework. *Foods* 2021, 10, 430, doi:10.3390/foods10020430.

Ribarits, A.; Narendja, F.; Stepanek, W.; Hochegger, R. Detection Methods Fit-for-Purpose in Enforcement Control of Genetically Modified Plants Produced with Novel Genomic Techniques (NGTs). *Agronomy* 2020, 11, 61, doi:10.3390/agronomy11010061.

Shah, E.; Ludwig, D. and Macnagthen, P. (2021). The complexity of the gene and the precision of CRISPR: What is the gene that is being edited? *Elementa – Science of Anthropocene*, DOI: <https://doi.org/10.1525/elementa.2020.00072>

Sprink, T., et al. (2016) Regulatory hurdles for genome editing: process- vs. product-based approaches in different regulatory contexts. *Plant Cell Rep*, 35:1493.

Stalker DM, Hiatt WR, Comai L. A single amino acid substitution in the enzyme 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase confers resistance to the herbicide glyphosate. *The Journal of biological chemistry*. 1985;260(8):4724-8.

Stortingsmelding Meld. St.11 (2016-2017) Endring og utvikling – En fremtidsrettet jordbruksproduksjon. <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-11-20162017/id2523121/>

Turnbull, C., Lillemo, M., Hvoslef-Eide, T. A. (2021) Global Regulation of Genetically Modified Crops Amid the Gene Edited Crop Boom – A Review. *Frontiers in Plant Science*, <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.630396>

United Nations Environmental Programme – UNEP, 2016. CONFERENCE OF THE PARTIES TO THE CONVENTION ON BIOLOGICAL DIVERSITY SERVING AS THE MEETING OF THE PARTIES TO THE CARTAGENA PROTOCOL ON BIOSAFETY. GUIDANCE ON RISK ASSESSMENT OF LIVING MODIFIED ORGANISMS AND MONITORING IN THE CONTEXT OF RISK ASSESSMENT. UNEP/CBD/BS/COP-MOP/8/8/Add.1

VKM (2021) Genome editing in food and feed production – implications for assessing risk. ISBN: 978-82-8259-372-4.

<https://vkm.no/download/18.10afeec517cb7b2af6388ada/1635753509892/Use%20of%20genome%20editing%20in%20food%20and%20feed%20production-abbreviated,%20web.pdf>

Wang, H., La Russa, M., and Qi, L. S. (2016). CRISPR/Cas9 in genome editing and beyond. *Annu. Rev. Biochem.* 85, 227–264. doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014607

Wilson LOW, O'Brien AR and Bauer DC (2018) The Current State and Future of CRISPR-Cas9 gRNA Design Tools. *Front. Pharmacol.* 9:749. doi: 10.3389/fphar.2018.00749

Zhang, Z., Hua, L., Gupta, A., Tricoli, D., Edwards, K.J., Yang, B. and W. Li. (2019a) Development of an Agrobacterium-delivered CRISPR/Cas9 system for wheat genome editing. *Plant Biotechnology Journal*. doi: 10.1111/pbi.13088.

Zhang, S., Zhang, R., Gao, J., Gu, T., Song, G., Li, W., Li, D., Li, Y. and G. Li. (2019b) Highly Efficient and Heritable Targeted Mutagenesis in Wheat via the Agrobacterium tumefaciens-Mediated CRISPR/Cas9 System. *International Journal of Molecular Sciences*. doi:10.3390/ijms20174257.

Zhang, H.; Li, J.; Zhao, S.; Yan, X.; Si, N.; Gao, H.; Li, Y.; Zhai, S.; Xiao, F.; Wu, G.; et al. (2021) An Editing-Site-Specific PCR Method for Detection and Quantification of CAO1-Edited Rice. *Foods*, 10, 1209, doi:10.3390/foods10061209.

Zischewski, J., et al. (2017) Detection of on-target 1793 and off-target mutations generated by CRISPR/Cas9 and other sequence- 1794 specific nucleases. *Biotechnol Adv*, 35:95.

Wilson, L.O., et al. (2018) The Current State and Future of CRISPR-Cas9 gRNA Design Tools. *Front Pharmacol*, 9:749.