



STROKOVNO MNENJE O ZNANSTVENI OBJAVI

G.E. Séralini, E. Clair, R. Mesnage, S. Gress, N. Defarge, M. Malatesta, D. Hennequin, J.S. de Vendômois: Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. Food Chem. Toxicol. 50(11):4221-31 (2012)

Mandat znanstvenega odbora: Na svoji 123. redni seji je Vlada Republike Slovenije dne 3. 3. 2011 (št. 01101-2/2010/9) imenovala člane in namestnike v znanstveni odbor za namerno sproščanje gensko spremenjenih organizmov v okolje in dajanje izdelkov na trg (ZOOS) za mandatno dobo štirih let.

Izhodišča priprave strokovnega mnenja:

Znanstveni odbor je bil dne 24. septembra 2012 s strani odgovornega organa v skladu z 10(1). členom¹ Zakona o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (ZRGSO², Ur.l. RS 53/05 UPB1 in 21/10) naprošen, da poda strokovno mnenje o znanstveni objavi »Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize«, avtorjev G. E. Séralini, E. Clair, R. Mesnage, S. Gress, N. Defarge, M. Malatesta, D. Hennequin, J.S. de Vendômois, objavljeni v novembrski številki revije Food and Chemical Toxicology 50(11):4221-4231 (2012), ter oceno potrebe za zavzetje varnostnega pridržka v skladu z 51a. členom ZRGSO (23. člen Direktive 2001/18/ES³) ali ukrepov ob nesreči v skladu s 34. členom Uredbe (ES) 1829/2003⁴ na podlagi ugotovitev.

OSNOVNI PODATKI

mnenje in predlogi v drugih zadevah v zvezi z ravnanjem z GSO

Dokumentacija, ki jo je prejel znanstveni odbor:

- i. Séralini GE, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M, Hennequin D, de Vendômois JS.: Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. Food Chem Toxicol. 2012 Nov;50(11):4221-31

¹ 10(1). Člen ZRGSO – naloge znanstvenega odbora ;

² ZRGSO - Zakon o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (Ur.l. RS, 53/05 UPB1 in 21/10)

³ Direktiva 2001/18/ES – Evropskega parlamenta in Sveta z dne 12. marca 2001 o namernem sproščanju gensko spremenjenih organizmov v okolje in razveljavitvi Direktive Sveta 90/220/EGS (UL L 106, 17.4.2001)

⁴ Uredba (ES) št. 1829/2003 – Evropskega parlamenta in Sveta z dne 22. septembra 2003 o gensko spremenjenih živilih in krmi (EGT L 268, 18.10.2003)

STROKOVNO MNENJE

Strokovno mnenje / Scientific Opinion

Povzetek

Znanstveni odbor meni, da ima znanstveni članek Séralinija in sodelavcev, ki poroča o dolgoročnih učinkih gensko spremenjene koruze NK603 in herbicida Roundup na podgane, resne pomanjkljivosti tako z vidika analize kot tudi interpretacije rezultatov. Zato ta ne predstavlja verodostojne raziskave in s tem novih ali dodatnih, pomembnih informacij, ki bi lahko vplivale na presojo tveganj z vidika, da izdelek ali njegova uporaba predstavlja tveganje za okolje ali zdravje ljudi in živali. Na tej podlagi znanstveni odbor zaključuje, da rezultatov zadevne prehranske raziskave na podganah ne moremo jemati kot zadosten razlog in podlago za uveljavitev varnostnega pridržka na osnovi 51a. člena Zakona o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (ZRGSO, Ur. l. RS 23/05 UPB1 in 21/10) ali ukrepov ob nesreči v skladu s 34. členom Uredbe (ES) št. 1829/2003 o gensko spremenjenih živilih in krmi.

Znanstveni odbor je menja, da so v zadevnem primeru potrebne ponovne proučitve in analize izhodiščnih podatkov, ki so jih Séralini in sodelavci v okviru raziskave pridobili (več neodvisnih inštitucij, ponovne proučitve rezultatov z uporabo primernih statističnih analiz), saj na podlagi rezultatov objavljenega članka ni mogoče (verodostojno) trditi, da ta raziskava prinaša nova ali dodatna spoznanja za presojo varnosti gensko spremenjenih rastlin, ki bi lahko vplivala na pretekle odločitve odgovornih organov glede uporabe in varnosti gensko spremenjene koruze NK603.

Poudarja tudi, da znanstveni odbor v okviru svojih nalog spremlja znanstvena dognanja na področju ravnanja z gensko spremenjenimi organizmi, ki bi potencialno lahko pomenila nove informacije za presojo tveganja/varnosti gensko spremenjenih organizmov in jih tudi ustrezno prouči, predvsem z vidika možnih tveganj za okolje, zlasti glede ohranjanja biotske raznovrstnosti, in na zdravje ljudi, živali in rastlin do katerih bi lahko prišlo pri namernem sproščanju GSO v okolje ali dajanju izdelkov na trg.

Summary

Slovenian Scientific committee for the deliberate release of GMOs into the environment and placing products on the market is of the opinion that scientific article, published by Seralini and co-authors, reporting health effects in rats, fed for long periods with genetically modified corn (NK603) or herbicide Roundup, has serious shortcomings in analyses and interpretation of the data presented. Therefore, data in this *peer reviewed* publication could not be applied as novel important scientific information that could impact existed safety assessment of corn NK603 in regard to potential risk to the environment and human or animal health. Therefore, the Committee concluded that the results published in aforementioned long-term feeding study in rats could not be used as scientifically based grounds for implementation of safeguard clause in accordance with Article 51a of the Management of Genetically Modified Organisms Act (MGMO Act, OJ RS 23/2005 consolidated version and 21/2010) or emergency measures in line with Article 34 of Regulation (EC) No 1829/2003 of the European Parliament and of the Council on genetically modified food and feed.

The Committee also concluded that the raw data used in the publication should be made available by the authors and re-analysed by independent institutions with more appropriate (and standardly used) statistical analyses. Published results do not convincingly show harmful effects of genetically modified corn that would impact existed safety assessment of genetically modified plants and therefore, influence previously adopted decision of Competent Authority regarding safety of genetically modified corn NK603.

The Committee would also like to stress that in accordance with its' tasks it closely monitors all new scientific developments in the field of GMOs, and devote special attention to those GMOs which could have the potential to cause adverse effects, and new information that could impact the risk/safety assessment. Particularly, the new scientific information that becomes available on GMOs which were assigned and authorised for deliberate release into the environment is examined continuously in relation to potential adverse effect to the environment considering biological diversity, and human or animal health.

UTEMELJITEV MNENJA

Nedavno je bil v znanstveni reviji »Food and Chemical Toxicology« objavljen članek »Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize« (Dolgotrajna toksičnost herbicida Roundup in nanj odporne gensko spremenjene koruze). Avtorji Séralini s sodelavci opisujejo rezultate dvoletne prehranske raziskave zdravstvenih vplivov gensko spremenjene koruze (NK 603)⁵ z in brez herbicida Roundup in samega

⁵ gensko spremenjena korusa NK603 – register skupnosti za gensko spremenjeno hrano in krmo (Commission Decision Food: Authorised by decision of the EU commission on March 3, 2005 Commission Decision Feed and other products: Authorised by decision of the EU commission on July 19, 2004 (to be effective on October 26, 2004) (http://ec.europa.eu/food/dyna/gm_register/index_en.cfm))

herbicida Roundup. Gensko spremenjena koruza (NK 603)⁶ ima v EU dovoljenje za uporabo kot hrana ali krma, ki vsebuje, je sestavljena, ali je proizvedena iz nje. Na tej osnovi je bil Znanstveni odbor za namerno sproščanje GSO v okolje in dajanje izdelkov na trg (v nadaljevanju Znanstveni odbor za sproščanje) naprošen za pripravo strokovnega mnenja glede članka in oceno potrebe za zavzetje varnostnega pridržka v skladu z 51a. členom Zakona o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (ZRGSO, Ur. l. RS 23/05 UPB1 in 21/10) ali ukrepov ob nesreči v skladu s 34. členom Uredbe (ES) št. 1829/2003 o gensko spremenjenih živilih in krmi na podlagi ugotovitev in zaključkov v članku.

Znanstveni odbor za sproščanje je na osnovi ZRGSO zadolžen za dajanje strokovnih mnenj v zvezi z ravnanjem z gensko spremenjenimi organizmi (GSO), predvsem glede na zdravje ljudi in možnih tveganj za okolje, zlasti glede ohranjanja biotske raznovrstnosti, in do katerih bi lahko prišlo pri namernem sproščanju GSO v okolje ali dajanju izdelkov na trg. Ob tem je treba izpostaviti, da člani obeh znanstvenih odborov ustanovljenih na osnovi 8. člena ZRGSO (Znanstveni odbor za zaprte sisteme in Znanstveni odbor za sproščanje) stalno spremljajo znanstvena dognanja na svojih področjih. V primeru novih dostopnih informacij se te v okviru znanstvenih odborov tudi ustrezno proučijo.

V zadevnem primeru je Znanstveni odbor za sproščanje organiziral delovno skupino strokovnjakov s posameznih področij, ki so pomembna za razumevanje članka dr. Séralinija in soavtorjev. Delovna skupina je pregledala članek in ugotavlja, da ima članek številne pomanjkljivosti, zaradi česar rezultatov raziskave po njenem mnenju ne moremo jemati kot zadosten razlog za uveljavitev varnostnega pridržka na osnovi ZRGSO ali ukrepov ob nesreči na osnovi Uredbe 1829/2003.

Znanstveni članek opisuje rezultate dvoletne prehranske raziskave pri podganah, ki naj bi pokazala povečano umrljivost ter povečano pojavljanje tumorjev pri podganah, ki so bile hranjene z gensko spremenjeno koruzo NK603, tretirano ali netretirano s herbicidom Roundup, ali pa so v pitni vodi prejemale herbicid Roundup, v primerjavi s kontrolno skupino. Rezultati raziskave so predvsem relevantni za prehransko izpostavljenost ljudi, vendar pa bi potencialno lahko imeli tudi pomemben okoljski vidik, saj se s koruzo prehranjujejo številne prostoživeče živali, na katere bi lahko gensko spremenjena koruza vplivala, če bi se izkazalo, da so rezultati raziskave verodostojni. Vendar pa ima članek številne pomanjkljivosti, zaradi česar Znanstveni odbor za sproščanje meni, da znanstvena objava v tej obliki ne predstavlja novih ali dodatnih pomembnih informacij, ki bi lahko vplivale na presojo tveganj z vidika, da izdelek ali njegova uporaba predstavlja tveganje za okolje ali zdravje ljudi.

Znanstveni odbor izpostavlja nekatere specifične pripombe na članek Séralinija in sodelavcev:

1. Statistične metode:

Za znanstveni članek je izjemno nenavadno, da avtorji ne navajajo rezultatov statističnih analiz primerjav med kontrolo in tretiranimi skupinami živali. Ne navajajo, ali so bile razlike med skupinami statistično značilne, navajajo le razlike v absolutnih oziroma relativnih številkah/deležih. To je skrajno nenavadno in neobičajno za znanstveni članek, saj brez navedbe statistične značilnosti razlik v skladu s splošno sprejetimi pravili znanstveno-raziskovalnega dela ne moremo govoriti o razlikah med

⁶ gensko spremenjena koruza NK603 – register skupnosti za gensko spremenjeno hrano in krmo (Commission Decision Food: Authorised by decision of the EU commission on March 3, 2005 Commission Decision Feed and other products: Authorised by decision of the EU commission on July 19, 2004 (to be effective on October 26, 2004) (http://ec.europa.eu/food/dyna/gm_register/index_en.cfm))

skupinami. Poleg tega, da avtorji za večino podatkov ne navajajo rezultatov statističnih analiz, so avtorji uporabili malo znano in redko uporabljano statistično metodo, čeprav bi glede na naravo raziskave lahko uporabili zelo običajne in splošno uveljavljene statistične analize kot so analiza variance s *post-hoc* testi ter test hi-kvadrat za primerjave med skupinami. Ker avtorji nikjer ne navajajo statistične moči pri razlikah, je nemogoče ugotoviti (ali trditi), da iz navedenih rezultatov izhaja, da so bile razlike v smrtnosti med posameznimi skupinami podgan posledica hranjena z gensko spremenjeno koruzo NK603 ali pa prejetanja herbicida Roundup v pitni vodi. Groba statistična ocena ob upoštevanju podatkov iz objave (30-odstotna smrtnost v kontrolni skupini, 50 do 80-odstotna smrtnost v različnih poskusnih skupinah) kaže na to, da gre verjetno za naključni vpliv, ne pa za statistično značilen vpliv. Vsekakor bi bilo potrebno pred potrditvijo rezultatov o razlikah med skupinami surove podatke ponovno obdelati in ustrezno statistično ovrednotiti s standardnimi statističnimi metodami.

2. Izbira poskusnih živali

Raziskovalci so izbrali sev podgan Sprague-Dawley (SD), kar je glede na znane in dobro proučene fiziološke značilnosti nenavadna (neprimerna) izbira. Sev SD je bil vzgojen predvsem za raziskave rakastih obolenj in se zato pri teh podganah tumorji pojavljajo pogosteje kot pri drugih sevih podgan ali miši. Po podatkih iz literature se pri sevu SD različni tumorji pri starosti dveh let pojavljajo povprečno pri okoli 60 % podgan (1, 2). Ta podatek pa je povsem v skladu z navedbami Séralinija in sodelavcev, kjer poročajo o 50 do 80 % pojavnosti tumorjev pri podganah iz poskusnih skupin. Nekoliko nizka je pojavnost tumorjev v kontrolni skupini (samo 30 %), kar odstopa od podatkov iz literature (kar pa ni povsem nenavadno glede na majhnost kontrolne skupine v raziskavi Séralinija in sodelavcev). To odstopanje bi lahko nakazovalo na premajhne poskusne skupine. Zaradi tega bi bilo nujno potrebno primerjati podatke večje kontrolne skupine. Pomemben podatek bi bil že navedba, kako pogosto se pojavljajo tumorji v laboratorijih, v katerih je bila izvedena proučena raziskava, v drugih raziskavah. Tega podatka žal ni navedenega, zato ne moremo sklepati o morebitni razliki v pojavnosti tumorjev med laboratorijem dr. Séralinija in drugimi laboratoriji po svetu.

3. Velikost poskusnih skupin

Znanstveni odbor meni, da so bile poskusne skupine premajhne, da bi lahko iz raziskave potegnili smiselne zaključke. Smernice OECD (3, 4) priporočajo v dolgotrajnih prehranskih raziskavah 50 poskusnih živali v skupinah, kar bi dalo dovolj statistične moči za sklepanje o rezultatih takšnih raziskav. Kontrolna in poskusne skupine v raziskavi dr. Séralinija in sodelavcev so bile sestavljene samo iz 10 živali vsaka. Poleg tega so imeli izjemno majhno kontrolno skupino, samo deset podgan, kar je premajhno število glede na to, da so primerjali rezultate 90 poskusnih podgan (9 poskusnih skupin, v vsaki po 10 podgan).

4. Prehrana poskusnih živali

V članku avtorji ne navajajo nikakršnih podatkov o sestavi krme (razen, da naj bi bila podobna med kontrolno in poskusnimi skupinami). Koruze različnih sort in gojene na različnih področjih imajo lahko zelo različno prehransko vrednost, kar bi bilo pri tej raziskavi nujno potrebno vedeti. Tudi prehrana pri sevu podgan SD namreč vpliva na pojavnost tumorjev. Ob obilni prehrani s hrano visoke kalorične vrednosti se namreč

tumorji pojavljajo pogosteje. Zaradi tega bi morali raziskovalci v raziskavi nujno navesti podatek o sestavi koruz ter podatke o zauživanju hrane in vode med samim poskusom.

Koruza je tudi pogosto onesnažena z mikotoksini, ki lahko povzročajo raka, poleg tega pa koruza vsebuje fitoestrogene (5, 6, 7, 8), ki prav tako lahko motijo delovanje endokrinega sistema in vplivajo na razvoj tumorjev mlečne žleze (najpogosteje opaženi tumorji v raziskavi). Brez teh podatkov (o vsebnosti mikotoksinov ter fitoestrogenov) ni mogoče povsem nedvoumno trditi, da je bila prehrana vseh skupin podgan enaka/ekvivalentna, zaradi česar rezultati raziskave niso verodostojni.

5. Razlike v koncentracijah spolnih steroidnih hormonov

Avtorji raziskave poročajo, da naj bi obstajale statistično zanesljive razlike v koncentracijah androgenov (moških spolnih hormonov) ter estrogenov (ženskih spolnih hormonov) v krvi med kontrolno in poskusnimi skupinami, kar naj bi kazalo na morebiten vpliv glifosata na endokrini sistem. Meritve so bile izvedene na samo enem vzorcu krvi vsake poskusne živali, pri čemer avtorji ne podajo nobenih podatkov o tem, ob katerem času je bila kri vzeta. Koncentracije ženskih spolnih hormonov v telesu samic nihajo zelo visoko glede na fazo ciklusa (spolni cikel samic je pri podganah dolg 4 ali 5 dni), prav tako pa zelo nihajo koncentracije testosterona (najpomembnejšega moškega spolnega hormona) zaradi česar rezultati, ki navajajo meritve ob samo enem odvzemu krvi, niso reprezentativni. Avtorji bi morali nujno navesti, v kateri fazi cikla je bila kri odvzeta samicam in zagotoviti, da je bila kri vedno odvzeta v isti fazi spolnega cikla. Pri samcih pa bi bilo potrebno odvzeti več vzorcev krvi vsaki živali in v vsakem vzorcu izmeriti raven testosterona. Poleg tega bi, če bi avtorji želeli resnično dokazati vpliv na endokrini sistem, morali proučiti nekatera ciljna tkiva spolnih hormonov ter navesti maso in velikost primarnih in sekundarnih spolnih organov (mehuric, prostate, mod pri samcih; maternice pri samicah; anogenitalne razdalje pri obeh spolih), kar bi lahko pokazalo morebiten škodljivi vpliv glifosata na endokrini sistem.

Znanstveni odbor je glede na opisane resne pomanjkljivosti raziskave mnenja, da objavljeni znanstveni članek Séralinija in sodelavcev ne predstavlja povsem verodostojne raziskave in s tem novih ali dodatnih, pomembnih informacij, ki bi lahko vplivale na presojo tveganj z vidika, da izdelek ali njegova uporaba predstavljata tveganje za okolje ali zdravje ljudi. Na tej podlagi odbor zaključuje, da v primeru zadevne prehranske raziskave na podganah, povezane z gensko spremenjeno koruzo NK603, objavljenih rezultatov ne moremo jemati kot zadosten razlog in podlago za uveljavitev varnostnega pridržka na osnovi 51a. člena Zakona o ravnanju z gensko spremenjenimi organizmi (ZRGSO, Ur. l. RS 23/05 UPB1 in 21/10) ali ukrepov ob nesreči v skladu s 34. členom Uredbe (ES) št. 1829/2003 o gensko spremenjenih živilih in krmi.

Znanstveno odbor poleg tega izpostavlja, da bi rezultati raziskave, če bi se izkazali za resnične, sicer lahko pomenili pomembne nove informacije za presojo varnosti gensko spremenjenih rastlin. Mnenja je, da so v zadevnem primeru potrebne ponovne proučitve in analize izhodiščnih podatkov (surovih podatkov), ki so jih Séralini in sodelavci v okviru raziskave pridobili (več neodvisnih inštitucij, ponovne

proučitve rezultatov z uporabo primernih statističnih analiz), saj na podlagi rezultatov objavljenega članka ni mogoče verodostojno trditi, da ta raziskava prinaša nova ali dodatna spoznanja, ki bi lahko vplivala na pretekle odločitve odgovornih organov glede uporabe in varnosti gensko spremenjene koruze NK603.

Viri

1. Brix, A. E. et al. (2005) Incidences of selected lesions in control female Harlan Sprague-Dawley rats from two-year studies performed by the National Toxicology Program. *Toxicologic Pathology* 33 (4), 477-483.
2. Dinse, D. E. et al. (2010) Comparison of NTP historical control tumor incidence rates in female Harlan Sprague Dawley and Fischer 344/N rats. *Toxicologic Pathology* 38 (5), 765-775.
3. OECD (2009a) Carcinogenicity Studies. Test Guideline No. 451. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.
4. OECD (2009b) Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Studies. Test Guideline No. 453. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD, Paris.
5. Villalon Landeros R, Morisseau C, Yoo HJ, Fu SH, Hammock BD, Trainor BC. Corn cob bedding alters the effects of estrogens on aggressive behavior and reduces estrogen receptor- α expression in the brain. *Endocrinology*. 2012;153(2):949-53.
6. Markaverich BM, Alejandro MA, Markaverich D, Zitzow L, Casajuna N, Camarao N, Hill J, Bhirdo K, Faith R, Turk J, Crowley JR. Identification of an endocrine disrupting agent from corn with mitogenic activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;291(3):692-700.
7. Markaverich B, Mani S, Alejandro MA, Mitchell A, Markaverich D, Brown T, Velez-Trippe C, Murchison C, O'Malley B, Faith R. A novel endocrine-disrupting agent in corn with mitogenic activity in human breast and prostatic cancer cells. *Environ Health Perspect*. 2002;110 (2):169-77.
8. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2004;14(6):473-86.

Dr. Jelka Šuštar Vozlič
PRESEDNICA ZOOS