

**GIDA AMACIYLA İTHALİ İSTENEN GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ  
(MON 89034 x NK603) MISIR ÇEŞİDİ ve ÜRÜNLERİ İÇİN  
BİLİMSEL RİSK DEĞERLENDİRME RAPORU**

## **1. RAPORUN HAZIRLANIŞ GEREKÇESİ ve DAYANAKLARI**

Bu rapor, glifosat (CP4 EPSPS) herbisitine toleranslı ve *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* bakterisine ait *cry1A105*, *cry2Ab2* genlerinin aktarılmasıyla hedef böceklerle dayanıklı, genetiği değiştirilmiş mısır çeşidinin gıda amaçlı ithalatı için, 5977 sayılı Biyogüvenlik Kanunu ve ilgili yönetmelik uyarınca Biyogüvenlik Kurulu'nun 03.03.2011 tarih ve 6 no'lu kararı ile oluşturulan ve bu karar doğrultusunda görevlendirilen "Bilimsel Risk Değerlendirme Komitesi" tarafından hazırlanmıştır.

Rapor, çeşitle ilgili başvuru sahibi ithalatçı firmalar tarafından sunulan belgeler, risk değerlendirmesi yapan muhtelif kuruluşların (EFSA, JRC/CRL-GMFF, WHO, FAO, FDA ve Japonya Çevre Bakanlığı) görüşleri ve bilimsel araştırmaların sonuçlarını içeren makaleler ile farklı ülkelerde kullanım durumları göz önünde bulundurularak hazırlanmıştır. Çeşidin gıda olarak üretim ve tüketiminden kaynaklanan risk değerlendirmesi, gen aktarım yöntemi, aktarılan genlerin ve ürünlerinin moleküler düzeyde tanımlanması, muhtemel alerjik ve toksik etkileri ile çevreye olası riskleri dikkate alınarak yapılmıştır.

Rapordaki bilgiler; ithalatçı kuruluş, ithal edilmek istenen çeşit ve ürünleri ve çeşidi geliştiren kuruluş, çeşidin geliştirilme amacı ve üretimi, risk analizi ve değerlendirmesi, genel sonuç ve öneriler ve risk yönetimi başlıkları altında verilmiştir.

## **2. İTHALATÇI KURULUŞLAR**

- Türkiye Gıda ve İçecek Dernekleri Federasyonu İktisadi İşletmesi

## **3. İTHAL EDİLMEK İSTENEN ÇEŞİT ve ÜRÜNLERİ**

MON 89034 x NK603; *Agrobacterium* CP4 suşundan elde edilen CP4 EPSPS proteiniyle sağlanan glifosat'a toleranslı ve *B. thuringiensis* var. *kurstaki* bakterisine ait *cry1A105*, *cry2Ab2* genlerinin ürettiği toksinlerin Lepidoptera takımında yer alan bazı zararlı hedef türlere dayanıklı olarak tanımlanan melez mısır çeşididir.

## **4. ÇEŞİDİ GELİŞTİREN KURULUŞ**

Monsanto Europe S.A. Avenue de Tervuren 270-272 B-1150 Brussels – BELGIUM On behalf of Monsanto Company 800 N. Lindbergh Boulevard St. Louis, Missouri 63167 - USA

## **5. ÇEŞİDİN GELİŞTİRİLME AMACI**

Monsanto firması MON 89034 x NK603 mısır çeşidini glifosat'a toleranslı ve Lepidoptera takımında yer alan bazı zararlı hedef türlere dayanıklılık amacıyla geliştirmiştir.

## 6. RİSK ANALİZİ ve DEĞERLENDİRMESİ

MON 89034 x NK603 mısır çeşidine ve bundan üretilen gıda ürünlerine ait bilimsel risk analiz ve değerlendirilmesi; bu çeşidin geliştirilmesinde kullanılan gen aktarım yöntemi, aktarılan genlerin ve ürünlerinin moleküler düzeyde tanımlanması, çeşidin muhtemel alerjik ve toksik etkileri ile çevre ve biyolojik çeşitlilik üzerine olası riskleri dikkate alınarak yapılmıştır.

Bu çeşitle ilgili bilimsel risk değerlendirilmesi yapılırken, çeşitle ilgili ithalatçı firma tarafından sunulan dosyadaki belgeler, risk değerlendirilmesi yapan kuruluşların (EFSA, JRC/CRL-GMFF, WHO, FAO, FDA ve Japonya Çevre Bakanlığı) görüşleri ve bilimsel araştırmaların sonuçlarını içeren makaleler (alerjik ve toksik etki analizleri, genetik modifikasyonun stabilitesi, hedef dışı organizmalara etkisi vb.) ile farklı ülkelerde kullanım durumları göz önünde bulundurulmuştur. Bu genetiği değiştirilmiş çeşitle yapılan hayvan besleme çalışmaları incelenerek, gıda olarak kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek riskler değerlendirilmiştir. Ayrıca, bu çeşide ait tohumların istem dışı doğaya yayılması halinde ortaya çıkabilecek tarımsal ve çevresel riskler de dikkate alınmıştır.

### 6.1. Moleküler Genetik Yapı Tanımlanması ve Risk Değerlendirmesi

#### 6.1.1. Aktarılan genleri taşıyan vektörlerin yapısı ve gen aktarım yöntemi

MON 89034 x NK603 çeşidinde Çizelge 1'de belirtilen genetik elementler bulunmaktadır. Gen aktarımı amacıyla MON 89034 çeşidinde PV-ZMIR245 ve NK603 çeşidinde ise PV-ZMGT32L plazmitleri kullanılmıştır.

Çizelge 1. MON 89034 x NK603 çeşidine aktarılan genler ve kaynakları

<b>Aktarılan genler (MON 89034):</b>	
<i>cry1A105</i> ve <i>cry2Ab2</i>	Kaynak: <i>B. thuringiensis</i> var. <i>kurstaki</i>
<b>Aktarılan genler (NK603):</b>	
CP4 <i>epsps</i>	Kaynak: <i>Agrobacterium</i> subsp. CP4

Melez mısır çeşidinin geliştirilmesinde, Lepidoptera takımında yer alan bazı zararlı hedef türlere (örn. *Ostrinia nubilalis*, *Helicoverpa zea*) dayanıklılık sağlayacak Cry1A105 ve Cry2Ab2 proteinlerini üreten MON 89034 ve glifosat'a tolerans sağlayacak CP4 EPSPS proteinini ifade eden NK603 çeşitleri kullanılmıştır.

MON 89034 x NK603 melez mısır çeşidi; *A. tumefaciens* aracılığıyla gen aktarılmış MON 89034 ve partikül bombardımanı yöntemiyle gen aktarılmış NK603'ün klasik yöntemle melezlenmesi ile elde edilmiştir.

#### 6.1.2. Aktarılan genlerin moleküler yapısı, anlatımı ve stabilitesi

Bu melez çeşit, daha önce elde edilen iki transgenik çeşidin (MON 89034 ve NK603) klasik olarak melezlenmesinden elde edilmiş olup, herhangi bir genetik değişiklik yapılmamıştır. Bu nedenle, anaçların genetik yapısı melez çeşidin genetik yapısını oluşturmaktadır.

JRC laboratuvarlarında doğrulanan verilere göre MON 89034'de iki ayrı T-DNA bulunmaktadır. T-DNA I *cry1A105* ve *cry2Bb2* gen kasetlerini içermektedir. T-DNA II,

neomisin, kanamisin ve paromomisin gibi antibiyotiklere tolerans sağlayan *npfII* anlatım kasetini içermektedir. İki T-DNA'nın kullanımı klasik ıslah yoluyla iki farklı T-DNA'nın birleşimini kolaylaştırmaktadır. Southern blot analizi sonucunda MON 89034 mısır çeşidinin tek lokusta bir kopya T-DNA I içerdiği, *npfII* (T-DNA II)'nin bulunmadığı ve vektör iskeletinin olmadığı beyan edilmektedir (EFSA, 2009a).

NK603 mısır çeşidinde kullanılan plazmit kloroplast transit peptit (*ctp*) dizisiyle kaynaştırılan CP4 *epsps* geninin tek bir kopyasını bitişik iki plazmit anlatım kaseti içermektedir. Birinci *ctp2*-CP4 *epsps* kasetini kodlayan diziler *ctp* yönünde dizileri tanıyan çeltik aktin promotörü ve bir çeltik intron dizisi tarafından düzenlenmektedir. İkinci kasetin (*ctp2*-CP4 *epsps*) anlatımı bir ısı şok proteinini kodlayan genden türemiş mısır intronu ve zenginleştirilmiş CaMV 35S promotörü tarafından düzenlenmektedir. İkinci kasette 214. pozisyondaki lösin amino asidinin yerini prolin amino asidinin alması sonucunda oluşan mutant gen kaseti CP4 EPSPS L214P'yi sentezlemektedir. Ancak bu mutant protein orijinal gen kasetinin sentezlediği CP4 EPSPS ile yapısal ve işlevsel olarak benzerdir. Çeşidin geliştirilmesinde kullanılan vektörün aynı zamanda kanamisin direnci için bir *npfII* bakteriyel seçici markör gen ve bir replikasyon orijini (*ori*) bulundurduğu rapor edilmiştir (EFSA, 2009c). NK603 mısır çeşidine aktarılan genleri göstermek için yapılan Southern blot analizi, PCR ve DNA dizi analizleri sonucunda bu çeşitte PV-ZMGT32L'nin tek kopya olarak yerleştiği gösterilmiştir. RT-PCR analiz sonuçlarına göre aktarılan genlerin tespit edilebilir bir transkripsiyona uğramadığı belirtilmektedir. Southern blot analiz yöntemi ile NK603'e aktarılan genin tek bir aktarma bölgesiyle uyumlu ve kararlı olduğu vurgulanmıştır (EFSA, 2009a).

Yabancı bir DNA'nın, aktarıldığı organizmaya kendi DNA'sı gibi entegre olup stabil bir biçimde etkinliğini sürdürebilmesi tartışmalı bir konudur. Transgenlerin stabil olmadıklarına ilişkin doğrudan ve dolaylı kanıtlar ileri sürülmekte ve bunlardan elde edilen çeşitlerin gerçek ıslah çeşitleri olmadıkları vurgulanmaktadır (Pawloski ve Somers, 1996). Transgenik bitkinin döllerinde, rekombinant DNA'nın stabilitesi ile ilgili olarak; moleküler yapıya, aktarılan genin genomdaki yerine ve aktarımdan sonra genlerin yeniden düzenlenmesine ilişkin bilgilerin yetersiz olması, bu konuda belirsizlik yaratmaktadır. Aktarılan genler, transgenik bitkinin gelecek kuşaklarında ilgili genin protein sentezini durdurabilmekte ya da gen tümüyle kaybolabilmektedir (Srivastava ve Anderson, 1999). *Arabidopsis*'e vektör aracılığı ile aktarılan ve herbisit toleransı sağlayan genlerin ileri kuşaklarda kaybolma olasılığı, aynı genin mutagenез ile elde edilenine oranla, 30 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir (Bergelson ve ark., 1998). Transgenik bitkilerde stabilite; bitkinin fizyolojik durumuna, ışık kalitesine, su ve besin maddelerinin durumuna, sıcaklık, hastalık, zararlılar gibi stres faktörlerine bağlı olarak değişim gösterebilmektedir (Craig ve ark., 2008).

## **6.2. Kimyasal Bileşim ve Tarımsal Özelliklerin Değerlendirilmesi**

2004-2005 yılları arasında Arjantin'de yapılan tarla denemelerinde MON 89034 x NK603 mısır çeşidi, genetik yapısı benzer olan klasik LH198 x LH172 (H1325023 olarak da adlandırılır) çeşidi ile karşılaştırılmıştır (EFSA, 2009a, 2009c).

### **6.2.1. Kimyasal bileşimi**

MON 89034 çeşidinin, transgenik olmayan kontrol çeşidine (LH198 x LH172) göre ferulik, eikosanoik, stearik ve araşidik asit, mangan, fosfor ve B2 vitamin düzeylerinde kayda değer

değişimler göstermediği belirtilmiştir. Tüm bu değişimlerin, klasik ıslah yöntemleri ile geliştirilmiş mısır çeşitlerinin doğal varyasyon sınırları içerisinde kaldığı belirtilmiştir (ILSI, 2006).

NK603 çeşidinde amino asit, yağ asitleri, mineraller, E vitamini, fitik asit ve tripsin inhibitörü yönünden yapılan analizler sonucunda ilgili transgenik olmayan kontrol çeşide (LH198 x LH172 ) göre önemli farklılıklar olmadığı bildirilmiştir.

Melez mısır ve kontrol çeşitlerinde, tüm lokasyonlardan elde edilen veriler analiz edilip sonuçları karşılaştırıldığında, taneler arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Kontrol çeşidi ile karşılaştırıldığında MON 89034 x NK603 melez mısır çeşidinin tanelerinde, alanin, linoleik asit, araşidik asit ve ferulik asitte önemli artışlar; eikosanoik asit, bakır, potasyum ve B2 vitamininde ise önemli azalmalar belirlenmiştir (EFSA, 2009a, 2009c). Bitki genomlarına yeni bir genetik materyal aktarıldığında, aktarılan bölgedeki değişiklik nedeniyle bitkinin fenotipinde ya da kimyasal yapısında beklenmeyen değişiklikler görülebilmektedir (Cellini ve ark., 2004; Latham ve ark., 2006; Rischer ve Oksman-Caldentey. 2006).

MON 89034 x NK603 çeşidinde protein, yağ, kül, nem, asidik ve nötral deterjan lifleri, kalsiyum, fosfor ve karbonhidrat miktarları hesaplanmıştır. Ayrıca, tohumlarda asidik, nötral ve toplam deterjan lifleri, amino asitler, yağ asitleri, vitaminler (B1, B2, B6, E, niasin, ve folik asit), mineraller (kalsiyum, bakır, demir, mangan, magnezyum, potasyum, fosfor, sodyum ve çinko), fitik asit, rafinoz ve sekonder metabolitler (furfural, ferulik asit, p-kumarik asit) analiz edilerek bu değerlerin klasik ıslah yöntemleri ile geliştirilmiş mısır çeşitlerinin doğal varyasyon sınırları içerisinde kaldığı belirlenmiştir (EFSA, 2009c).

MON 89034 x NK603 çeşidi ile ilgili yapılan tarla denemeleri ve biyolojik çeşitlilik açısından yapılan değerlendirmeler sonucunda, ilgili çeşidin transgenik olmayan kontrol çeşide (LH198 x LH172) göre içerik açısından eşdeğer olduğu bildirilmiştir. Söz konusu çeşidin ürünleri işlendiğinde de kimyasal yapıda önemli bir değişiklik olmadığı ifade edilmiştir (EFSA, 2009c).

### **6.2.2.Tarımsal özellikler**

Daha önceki çalışmalar, genetik olarak değiştirilmiş bu mısırların fenotipik olarak ya da tarımsal açıdan, geleneksel mısır varyetelerine eş değer olduğunu göstermektedir (EFSA, 2003a, 2003b, 2008, 2009a, 2009c).

MON 89034 x NK603 çeşidinde tane nemi ve verimi ile hektolitreye ağırlığı gibi özellikler incelenmiş ve bu özellikler açısından ilgili transgenik olmayan klasik ıslah yöntemleri ile geliştirilmiş mısır çeşitlerine (kontrol çeşide) (LH198 x LH172) göre anlamlı herhangi bir değişiklik içermediği belirlenmiştir (EFSA, 2009a, 2009c).

### **6.3. Toksikite Değerlendirmesi**

Toksikolojik yönden yapılan değerlendirmeler sonucunda MON 89034, NK603 anaçları ile MON 89034 x NK603 melez çeşidi arasında önemli farklar bulunmadığı gösterilmiştir.

MON 89034 x NK603 çeşidinde Cry1A105, Cry2Ab2, CP4 EPSPS ve CP4 EPSPS L214P proteinleri dışında yeni bir bileşim ve mısır bileşiminde kayda değer değişim saptanmadığı bildirilmiştir (EFSA, 2009a). Japonya Çevre Bakanlığı raporuna göre ise CP4 EPSPS L214P modifiye edilerek lösin amino asidi yerine serin amino asidi yerleştirilerek mutasyon oluşturulmuştur. Başvuru dosyasında yer alan, çeşidi geliştiren firmaya ait rapora göre söz konusu modifikasyon EFSA raporu ile uyumludur.

MON 89034 x NK603 çeşidi ile fareler üzerinde yapılan 90 günlük besleme denemesi sonucunda, gıda ve yem maddesi olarak kullanımına yönelik sorun saptanmamıştır (EFSA, 2009c). Amerika'da yapılan bir araştırmada, kök kurduna dayanıklılığı sağlayan *cry3Bb1* genini içeren transgenik mısır çeşidi ve klasik mısır ile cinsiyetlerine göre ayrılmış 400 adet sıçan 90 gün süreyle beslenmişlerdir. Hayvanların genel sağlık durumu, canlı ağırlık artışları, yem tüketimi, klinik patoloji parametreleri (hematoloji, kan kimyası vb.), organ ağırlıkları ve dokuların mikroskopik görünüşleri değerlendirildiğinde, transgenik mısır çeşidinin, besleyicilik ve güvenlik bakımından, klasik mısır çeşitleri ile benzer olduğu vurgulanmıştır (Hammond ve ark., 2006).

*Cry1F* geni ve *pat* geni aktarılmış 1507 mısır çeşidi ile sıçanlarda yapılan 90 günlük besleme denemesi sonucunda, besi performansında, klinik ve nörolojik bulgularda, oftalmolojik ve hematolojik parametrelerde, biyokimyasal verilerde, koagülasyon ve idrar analizi, organ ağırlıklarında, mikroskopik patolojide eşdeğer kontrollere göre önemli farklılıklar saptanmamıştır (MacKenzie ve ark., 2007). Appenzeller ve ark. (2009), Sprague–Dawley sıçanlarda 1507 x 59122 mısır çeşidini, yakın izogenik kontrolü (091) ile karşılaştırarak uzun süreli (92 gün) besleme çalışması yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda 091 mısır çeşidi ile 1507 x 59122 uygulama grubu arasında besi performansı, klinik ve sinirsel davranış bulguları, oftalmoloji, klinik patoloji (hematoloji, klinik kimya, koagülasyon, ve idrar analizi), organ ağırlıkları, makroskopik ve mikroskopik patoloji bulgularında anlamlı farklılıklar bulunmadığı belirtilmiştir.

Fransa'da yapılan bir araştırmada ise (Seralini ve ark., 2007), sıçanlar *cry3Bb1* geni aktarılmış, kök kurduna dayanıklı transgenik mısır çeşidi ve klasik mısır çeşidinden oluşan diyetler ile 90 günlük süreyle beslenmişlerdir. Karaciğer, böbrek, pankreas ve beyin gibi organlarda hepatorenal toksisite parametreleri ve vücut ağırlıkları cinsiyetlere göre iki grup halinde irdelenmiştir. Veriler cinsiyete göre önemli farklılık göstermiştir. Trigliserit değerlerinin dişilerde % 24-40 oranında arttığı; erkeklerin ise böbreklerinde ürin fosfor ve sodyum değerlerinin % 31-35 oranında azaldığı belirlenmiştir. Araştırmacılar çalışmalarının sonunda, inceledikleri transgenik mısır çeşidinin güvenli bir ürün olmadığını vurgulamışlardır. Genetik yapısı değiştirilmiş mısırla 90 gün besleme denemesi sonucunda ortaya çıkan yan etkilerin toksisitenin işareti olduğu açıklanmıştır. Ayrıca, genetik yapısı değiştirilmiş mısırla besleme sonucunda subkronik ya da kronik biyolojik etkilerin ortaya çıkışının nedeni olarak ya memeli beslenmesindeki bu yeni rejim ya da mutagenез gösterilmiştir (Seralini ve ark., 2009).

Farelerde üç temel transgenik mısır çeşidi (NK 603, MON 810 ve MON 863) ile yapılan bir başka karşılaştırmalı besleme denemesinde kan ve organlara ilişkin veriler değerlendirilmiştir. Araştırmada, cinsiyete ve dozlara bağlı olarak, transgenik mısır ile beslenen farelerde yeni yan etkilerin ortaya çıktığı belirtilmiştir. Yan etkiler özellikle karaciğer (albumin %-7\*\*, albumin/globulin oranı %-10\*) ve böbrek (ürin kreatinin %+42\*\*, potasyum %+13\*) gibi toksisite ile doğrudan ilgili organlarda belirlenmiştir. Bunların dışında, kalp,

adrenal salgı bezleri, dalak ve hematolojik sistemde de bazı önemli etkiler görülmüştür. Araştırma sonunda, hepatorenal toksisitenin, genetik yapısı değiştirilmiş mısırlardaki glifosata ve böceklere dayanıklılığı sağlayan genlerden (*cp4 epsps*, *cry1Ab* ve *cry3Bb1*) kaynaklandığı vurgulanmıştır (de Vendomois ve ark., 2009). Genetiği değiştirilmiş ürünlerle beslenen hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalara ait bazı araştırma verileri Çizelge 2 de verilmiştir.

**Çizelge 2.** Genetiği değiştirilmiş ürünlerle beslenen hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalara ait bazı sonuçlar

Bitki	Hayvan türleri	Çalışma süresi	Etkiler	Kaynaklar
<b>MISIR</b>				
MON 863	Sıçanlar	90 gün	Erkek (% 3.3 azalma) ve dişilerde (% 3.7 artış) değişik oranda doza dayalı ağırlık değişimleri. Hepatorenal toksisite belirtileri, dişilerde trigliserit artışı (% 24-40). Erkeklerde idrarda fosfor ve sodyum atılımında azalma (%31-35).	Seralini ve ark (2007,2009)
NK 603, MON 810 ve MON 863	Sıçanlar	14 hafta	GDO tüketimi ile ilişkilendirilen cinsiyete ve doza bağlı, çoğunlukla hepatorenal toksisite ile ilgili yan etkiler. Kalp, dalak, böbrek üstü bezleri ve hemopoietik sistemde diğer yan etkilerde belirlenmiştir.	de Vendomois ve ark (2009)
Mısır 1507	Dawley sıçanları	90 gün	Deneme grupları arasında besi performansı, klinik ve sinirsel davranış belirtileri, oftalmoloji ve klinik patoloji, organ ağırlıkları ve mikroskobik patoloji bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir	MacKenzie ve ark (2007)
Mısır 59122	Sıçanlar	90 gün	Canlı ağırlık, diyet tüketimi, klinik toksisite belirtileri, ölüm, oftalmoloji, sinirsel davranış belirtileri, klinik patoloji ve patoloji bakımından diyetle ilgili yan etki saptanmamıştır	Malley ve ark (2007)
Mısır 1507 x 59122	Sıçanlar	92 gün	Deneme grupları arasında besi performansı, klinik ve sinirsel davranış belirtileri, oftalmoloji ile birlikte klinik patoloji, organ ağırlıkları, makro ve mikroskobik patoloji bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir	Appenzeller ve ark. (2009)
DAS-59122-7	Dawley sıçanları	90 gün	Bazı hematoloji ve serum kimyası ile ilgili değişkenlerde anlamlı farklılıklar gözlenmiş, bu durum kontrol diyete kıyasla yüksek düzeyde mısır unu içeren diyetlerle beslenmelerine bağlanmıştır	He ve ark. (2008)

Y642 (lizin bakımından zengin)	Dawley sıçanları	90 gün	Canlı ağırlık, diyet tüketimi, klinik kimya, hematoloji, ve organ ağırlıkları bakımından beslenme ile ilgili yan etki saptanmamıştır	He ve ark. (2009)
MR 604, MON 88107	----	-----	Hematolojik, morfolojik, biyokimyasal parametreler ve sisteme duyarlı biyolojik markır analizlerinde herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir	Tutel'ian ve ark. (2008, 2009)
MR 604, MON 88107	----	-----	DNA hasar ve yapısal kromozom sapma analizleri ile potansiyel alerjik ve immunoreaktif özelliklerin değerlendirilmesine ait çalışmalar herhangi bir genotoksik, alerjik ve immunoreaktif etkiler göstermemiştir	Tyshko ve ark. (2007,2008)
NK603	sıçanlar		Genel sağlık durumu, organ ağırlıkları, diyet tüketimi, dokuların mikroskobik görünümü açısından genetik yapısı değiştirilmemiş klasik mısır ile beslenen sıçanlardan farksız olduğu belirlenmiştir. Makroskobik ve mikroskobik incelemeler sonucunda genetik yapısı değiştirilmiş mısır NK603'ün ticari klasik melez mısır kadar güvenli ve besleyici olduğu gösterilmiştir.	Hammond ve ark. (2004)
MON 863	sıçanlar	90 gün	Genel sağlık durumu, canlı ağırlık artışı, diyet tüketimi, klinik patoloji parametreleri (hematoloji, kan kimyası vb.), organ ağırlıkları ve dokuların mikroskobik görünüşleri incelenmiş, transgenik mısır çeşidinin besleyici özellik ve güvenilirlik bakımından klasik mısır çeşitleri ile benzer olduğu vurgulanmıştır.	Hammond ve ark. (2006)



Dona ve Arvanitoyannis (2009) genetiği değiştirilmiş gıdalar ile ilgili yapılan pek çok çalışmanın sonuçlarını değerlendirdiği araştırmasında, bu gıdaların bazı belirli toksik etkilere sebep olduğunu bildirmiştir. Genetiği değiştirilmiş gıdaların güvenilirliğinin belirlenmesinde, potansiyel toksik etkilerinin olup olmadığının tespit edilmesi önemlidir. Herhangi bir toksik etkinin varlığı genetik modifikasyonun istenmeyen etkilerini tetikleyebilmektedir (Tyshko ve ark. 2007, 2008). GD rnlerin insan gıdası olarak kullanıma sunulmasından önce daha etraflıca ve detaylı olarak araştırılması gerekmektedir. Bununla beraber, olası toksik etkilerin belirlenerek bir sonuca varılabilmesi için çok daha fazla çalışmanın yapılmasının gerekli olduğu düşünülmektedir. GD gıdaların mutagenез ve karsinogenezi ne şekilde etkilediğini belirlemek için gerekli olan benzer detayda testlerin yapılması gerekmektedir.

#### **6.4. Alerjenite Değerlendirmesi**

MON 89034 x NK603 eşidinin, anaçları ve klasik ıslah yöntemi ile elde edilen genetiği değiştirilmemiş mısır eşitleri ile karşılaştırıldığında alerjik özellikte olmadığı belirtilmiştir. Mısır kaynaklı gıda alerjilerinin görülme sıklığı çok düşüktür ve genellikle belirli coğrafyalarda gözlenmektedir. MON 89034 x NK603'n kullanımı ile mısır tkretiminde belirgin artışlar olmamaktadır. Bu nedenle, alerjenik olduğu bilinmeyen herhangi bir endojen proteinin aşırı üretiminin, bitkinin alerjenik özelliğini veya tüketicinin alerji riskini değiştirmeyeceği belirtilmektedir (EFSA, 2009c).

Rekombinant proteinler, kaynağı ve yapısına bağlı olarak değişmekle birlikte, genellikle potansiyel alerjenler olarak değerlendirilmektedir. Genetik yapısı değiştirilmiş ürünlerin potansiyel alerjen olması iki şekilde açıklanmaktadır. Birincisi, transgenik üründe sentezlenen yeni protein, yeni bir alerji kaynağı olabileceği gibi, diğer alerjenlerle etkileşime girerek duyarlı kişilerde etkili olabilir. İkinci olasılık ise, genetik yapısı değiştirilmiş ürünün aslında var olan alerjenitesi, bu genetik değişiklikle farklı biçime dönüşebilir (Kleter ve Peijnenburg, 2006; Prescott ve Hogan, 2006). Her yeni proteinde olduğu gibi genetik yapısı değiştirilmiş ürünlerde de ayrıntılı biçimde alerjenite testleri yapılmalıdır. Aktarılan yeni genin kaynağının alerji ile ilgili geçmişi irdelenmeli, bu genin oluşturduğu proteinin biyokimyasal yapısı bilinen alerjenlerle karşılaştırılmalıdır. rn kullanacak olanın alerji ile ilgili sorunu biliniyorsa, genetik yapısı değiştirilmiş ürünün tkertilmesi durumunda, potansiyel alerjenite mutlaka dikkate alınmalıdır (Kleter ve Kok, 2010).

Bu nedenle yeni bir protein sentezlendiği zaman, proteinin duyarlı kişiler üzerindeki alerjik reaksiyonlarının ya da duyarlılığını artırma potansiyelinin ortaya çıkarılması ve üretilen gıdanın alerjik özelliğini değiştirecek herhangi bir dönüşümün olup olmadığının belirlenmesi gerekmektedir.

#### **6.5. Genetik Değişiklikten Kaynaklanabilecek Beklenmeyen Etkiler**

Genetik yapısı değiştirilmiş bitkilerde, aktarılan hedef genlerin oluşturduğu özellikler dışında, geliştirildiği anacından farklı olarak meydana gelen fenotipik, tepkisel ve yapısal değişikliklere, beklenmeyen etkiler denilmektedir. Wahl ve ark. (1984), transgenik organizmanın genomuna eklenmiş olan DNA'nın kromozomun yapısını bozacağını, kromozomların yeni bir düzenlemeye gitmelerine neden olabileceğini ve gen fonksiyonlarının etkilenebileceğini açıklamışlardır. Bu açıklama, bir organizmaya başka bir organizmadan aktarılan genetik materyalin mevcut genetik materyallerle allelik olmayan gen

interaksiyonlarına girmesi durumunda önceden kestirilmeyen birtakım sonuçları da zaman içinde ortaya çıkabileceğine işaret etmektedir. Beklenmeyen etkilerin bazıları tahmin edilebilmekle birlikte, genellikle önceden tahmin etmek mümkün değildir (Cellini ve ark., 2004; Kleter ve Kok, 2010). Beklenmeyen etkiler, genetik yapısı değiştirilmiş ürünün güvenliğini yakından ilgilendiren bir olaydır. Önceden tahmin edebilmek için, gen aktarılacak bitkinin genomik yapısının bilinmesi kadar, aktarılan DNA'nın moleküler yapısının bilinmesi de büyük önem taşımaktadır (Craig ve ark., 2008). Bu etkiler sonucu ortaya çıkan yeni özelliklerin insan sağlığı bakımından risk oluşturmadığı bildirilmektedir (OECD, 2000; FAO/WHO, 2000; Jonas, ve ark., 2001; Van den Eede, 2004). Genetik yapısı değiştirilmiş bitkilerde modifikasyonlar arttıkça beklenmeyen etkilerin oranı da artmaktadır. Yapılan genetik değişikliğin karmaşıklığı beklenmeyen etkileri teşvik etmektedir (Kleter ve Kok, 2010).

MON 89034 x NK603 çeşidinin tanelerinde asidik, nötral ve toplam deterjan lifleri, amino asitler, yağ asitleri, vitaminler (B1, B2, B6, E, niasin, ve folik asit), mineraller (kalsiyum, bakır, demir, mangan, magnezyum, potasyum, fosfor, sodyum ve çinko), fitik asit, rafinoz ve sekonder metabolitler (furfural, ferulik asit, p-kumarik asit) analiz edilerek bu değerlerin klasik ıslah yöntemleri ile geliştirilmiş mısır çeşitlerinin doğal varyasyon sınırları içerisinde kaldığı belirlenmiştir. Ancak diğer bir genetiği değiştirilmiş melez mısır çeşidi MON 88017 x MON 810 tanelerinde, alanin, linoleik asit, araşidik asit ve ferulik asit bakımından önemli artışlar; eikosanoik asit, bakır, potasyum ve B2 vitamini yönünden ise önemli azalmalar belirlenmiştir (EFSA, 2009b, 2009c). Bitki genomlarına yeni bir genetik materyal aktarıldığında, aktarılan bölgedeki değişiklik nedeniyle bitkinin fenotipinde ya da kimyasal yapısında beklenmeyen değişikliklerin oluşabileceği bilinmektedir (Cellini ve ark., 2004; Latham ve ark., 2006; Rischer ve Oksman-Caldentey, 2006). Çiftlik hayvanlarına yabancı DNA fragmantlarının transferine ait bazı çalışmalar Çizelge 3 de özetlenmiştir.

**Çizelge 3** Çiftlik hayvanlarına yabancı DNA fragmantlarının transferine ait çalışmalar

Bitki	Hayvan Türleri	Transgenik DNA durumu	Non Transgenik DNA durumu	Kaynaklar
Bt Mısır (Silaj ve Dane)	Et ve yumurta tipi tavuklar,	Hayvan dokularında transgenik DNA ya rastlanmamıştır	Kas, karaciğer, dalak ve böbrekte bitkisel DNA lara rastlanmış, dışkı ve yumurtalarda rastlanmamıştır.	Einspanier ve ark. (2001)
Bt Mısır (Silaj ve Dane)	Besi sığırları ve süt inekleri	Hayvan dokularında transgenik DNA ya rastlanmamıştır	Besi sığırlarında kan, kas karaciğer ve böbreklerde, süt ineklerinin dışkılarında rastlanmamıştır.	Einspanier et al. (2001)
Bt Mısır (Dane)	Domuzlar	Rektumda 48 saate kadar transgenik DNA ya rastlanmış, kan organ ve dokularda rastlanmamıştır	Kan, organ ve dokular ile sindirim sisteminde bitkisel DNA ya rastlanmıştır.	Reuter and Aulrich (2003)
Bt Mısır (Dane)	Et tipi tavuklar	Sindirim sisteminde transgenik DNA ya rastlanmış, kan, organ ve dokularda rastlanmamıştır.	Kan, organ ve dokular ile sindirim sisteminde bitkisel DNA ya rastlanmıştır.	Tony ve ark. (2003)
Bt Mısır (Dane)	Bıldırcın (10 nesil çalışılmış)	Mide ve tüm sindirim sisteminde Transgenik DNA ya rastlanmış. Kas karaciğer, mide, dalak, böbrek, kalp ve yumurtada rastlanmamıştır.	Sindirim sisteminde bitkisel DNA ya rastlanmıştır.	Flachowsky ve ark. (2005)
Bt Mısır (Silaj)	Süt İneği		Sindirim Sisteminde Bt toksini bulunmuştur	Einspanier ve ark. 2004
MON 810 (Dane ve silaj)	Süt İneği	Kan, süt ve idrarda transgenik DNA dizinlerine rastlanmıştır	Cry1Ab protein immunoreaktif parçaları dışkıda tespit edilmiştir.	Guertler ve ark. (2010)
Bt Mısır MON 810 (Dane)	Domuz	Kan, karaciğer, dalak ve böbrekte Cry1Ab transgene rastlanmıştır.		Mazza ve ark. (2005)
Bt Mısır MON 810 (Dane)	Süt İneği	Kan plazmasında Cry1Ab proteinine rastlanmamıştır.		Paul ve ark. (2008)

## 6.6. Çevresel Risk Değerlendirmesi

MON 89034 x NK603 mısır çeşidiyle ilgili başvuru, gıda amaçlı ithalat için yapılmıştır. Dolayısıyla çevre ve biyoçeşitliliğe ilişkin risk analizleri, taşıma ve gıda amaçlı işleme sürecinde istem dışı çeşitli yollarla çevreye yayılma ile sınırlı tutulmuştur. Gen geçişinin potansiyel kaynakları tohum ve çiçek tozu olarak bilinmektedir. Mısır tohumlarının doğaya istem dışı taşınmalarının depolama, gıda işleme ve nakliye gibi süreçlerde ya da hayvanlar aracılığıyla gerçekleşebileceği düşünülmektedir.

MON 89034 x NK603 mısır çeşidiyle ilgili başvuru, gıda amaçlı ithalat için yapılmıştır. Dolayısıyla çevre ve melez mısır çeşidinin çevresel risk değerlendirilmesi; hedef dışı organizmalara etkisi ve istenmeyen gen geçişleri olmak üzere iki başlık altında gerçekleştirilmiştir.

### 6.6.1. Hedef dışı organizmalara etkisi

Böceklerle karşı Cry proteinini içeren tüm transgenik bitkiler, çevrelerinde bir başka organizmayı da etkileyebilirler. Bu nedenle, transgenin hedefi, bir zararlı ya da patojen olabileceği gibi, hedef dışı organizmalar da olabilmektedir. Böceklerle dayanıklı çeşitlerin etkilediği hedef dışı organizmalar 5 grupta toplanmaktadır (OECD, 2007; Sanvido ve ark., 2007);

- yararlı türler (zararlıların doğal düşmanları ve tozlayıcılar)
- toprak organizmaları
- hedef dışı otçul böcekler
- tehlikesiz ve nötr türler
- lokal çeşitliliğe katkıda bulunan diğer türler

MON 89034 x NK603 mısır çeşidinde ekim söz konusu olmadığından sadece tane olarak çevresel etkisi irdelenmiştir. Bu durumda, etkilenen hedef dışı organizmalar olarak tane ve tane ürünleriyle beslenebilen böcekler ön plana çıkmaktadır. Transgenik bitkilerde *cry* genleri tarafından üretilen aktif toksinler hedef organizmaların barsağındaki epitel hücrelerinin plazma zarında bulunan özel reseptörlere bağlanırlar (Bravo ve ark., 2007; OECD, 2007). Toksin, plazma zarına girerek önce zar içinde gözenekler daha sonra iyon kanalları oluşturarak tahribat yapar. Bu zar girişi işleminin biyokimyasal yapısı tam olarak anlaşılammıştır. Bazı Cry proteinlerinin çoklu reseptörlere sahip olduğu, tek reseptör üzerinde birden çok bağlantı yaptığı ya da toksisite için reseptör bağlantısının gerekli fakat yeterli olmadığı gibi konularda değişik görüşler bulunmaktadır (Aronson ve Shai, 2001; OECD, 2007). Ayrıca, Cry proteinleri ile hedef organizmalar arasında etkileşim olduğu da bilinmektedir (Aronson ve Shai, 2001; Zhang ve ark., 2006). Hedef dışı organizmaların larvaları ve erginleri ile yapılan testler sonucunda; *Apis mellifera* (bal arısı) larvaları, Coleoptera takımından *Hippodamia convergens* ve Neuroptera takımından *Chrysoperla carnea* predatörleri, Hymenoptera takımından *Nasonia vitripennis* paraziti gibi birçok böcek türünde Cry proteininin önemli bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir (OECD, 2007). Habustova ve ark., (2006) tarafından *B. thuringiensis* var. kurstaki suşunun Cry1Ab proteini içeren MON 810 melez mısır çeşidi ile 3 yıl boyunca Çek Cumhuriyetinde tarla çalışmaları yapılmıştır. Çalışma sonucunda söz konusu genetiği değiştirilmiş mısır çeşidinin bitki üzerinde ve toprakta yaşayan hedef dışı arthropod populasyonları üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

Hedef dışı organizmaların olumsuz etkilerine ilişkin de birçok araştırma yapılmış ve sonuçları tartışılmıştır. Cry proteini, transgenik bitkileri tüketen hedef organizmalar için doğrudan, bu proteinin bulaştığı diğer ürünleri tüketen hedef dışı organizmalar için dolaylı etki göstermektedir. Amerika'nın önemli böcek türlerinden olan kral kelebekleri üzerine yapılan bir araştırmada, üzeri transgenik mısır çeşitlerinin çiçek tozları ile kaplı yapraklarını yiyen larvaların zarar gördüğü belirtilmiştir (Losey ve ark., 1999). Ayrıca, *H. convergens* ve *C. carnea* gibi böcek türlerinin öldüğünü bildiren araştırmalar da bulunmaktadır (Hilbeck ve ark., 1998). Bu araştırmalar, Cry proteinlerinin dolaylı toksik etkisini göstermesi bakımından önemlidir. Hedef dışı böceklerin genetik yapısı değiştirilmiş organizmalardan etkilenmesine ilişkin kapsamlı bir çalışma yapan Naranjo (2009), toplam 360 araştırma makalesini laboratuvar ve tarla denemeleri olarak meta analizi ile irdemiştir. Bu konuda yapılan tüm laboratuvar çalışmaları değerlendirildiğinde, hedefi olmayan böceklerin Cry proteinleri ile karşılaştıklarında, bir kısmının dayanıklı bir kısmının ise dayanıksız olduğu belirlenmiştir. Zararlıların doğal düşmanları olan böceklerin, Cry proteinlerinin etkisinde kalmaları halinde, özellikle predatörlerin gelişim oranlarında istatistiksel açıdan önemli düzeyde azalma olduğu belirlenmiştir. Ancak, Cry proteinlerinin bu böceklerin canlılıklarına herhangi bir olumsuz etkisi belirlenmemiştir. Üreme oranında belirlenen azalmalar ise istatistiksel olarak önemli düzeyde bulunmamıştır. Önemli artropodlardan olan arılar, kral kelebekleri ve ipek böcekleri gibi hedef dışı otçul böcekler ve tozlayıcı böceklerin de Cry proteinlerine farklı tepki gösterdikleri belirlenmiştir. Otçul zararlıların gelişmelerinde ve canlılıklarında önemli düzeyde azalma görülmesine karşın, tozlayıcılar bu öğeler bakımından Cry proteinlerinden etkilenmemişlerdir. Bu konuda yapılan tüm alan denemeleri irdelendiğinde ise, zararlılarla mücadelede önemli bir yeri olan doğal düşmanların Cry proteinlerinden istatistiksel açıdan önemli ölçüde olumsuz yönde etkilendiği; transgenik mısır alanlarında doğal düşmanların belli oranda azalmasına karşın bu azalmanın istatistiksel açıdan önemli olmadığı belirlenmiştir. Araştırmalar, çalışmanın yapıldığı laboratuvar ya da alan denemelerine göre de hedef olmayan organizmaların tepkilerinin farklı olduğunu göstermektedir. Ayrıca, kontrolü daha iyi sağlandığından, laboratuvar çalışmalarının tarla denemelerine oranla güvenilirliğinin yüksek olduğu bildirilmiştir.

## **6.7. Genetik Değişiklikten Kaynaklanabilecek Beklenmeyen Etkiler**

Gen geçişinin potansiyel kaynakları tohum ve çiçek tozu olarak bilinmektedir. Mısır tohumlarının doğaya istenmeyen taşınmalarının depolama, yem işleme ve nakliye gibi süreçlerde ya da hayvanlar aracılığıyla gerçekleşebileceği düşünülmektedir.

Tarla denemelerinde genetik olarak değiştirilmiş MON 89034 x NK603 mısır çeşidi kontrol çeşidi ile karşılaştırıldığında, canlılık, üreme ve yayılma özellikleri bakımından herhangi bir fark göstermediği bulunmuştur.

### **6.7.1. Bitkiden bitkiye gen geçişleri**

MON 89034 x NK603 melez mısır çeşidi tarım amaçlı kullanılmayacağından, bitkiden-bitkiye gen geçişleri riski, taşıma ve gıda amaçlı işleme esnasında kazayla çevreye yayılma ile sınırlı tutulmuştur. Bitkiden bitkiye gen geçişlerinin potansiyel kaynaklarının tohum ve çiçektozu olduğu bilinmektedir. Mısır tohumlarının doğaya yayılması gıda işleme ve nakliye süreçleri sırasında da gerçekleşebilir.

Transgenik çeşitlerden diğer çeşit ve türlere doğrudan gen geçişleri üzerinde de farklı görüşler vardır. Bilindiği gibi, transgenik mısır çeşitleri (*Zea mays* ssp. *mays*) ile yabancı mısır çeşitleri (*Zea mays* ssp. *mexicana*), yakın akraba olduklarından, genetik olarak uyum sağlarlar. Bu nedenle, çiçek tozu aracılığı ile gen geçişlerinin mümkün olduğu ancak, izolasyon mesafesine dikkat edildiği sürece, bunun bir sorun oluşturmadığı belirtilmektedir. Örneğin, transgenik mısır çeşitlerinin yaygın olarak yetiştirildiği ABD ve Kanada'da yabancı mısır çeşidi bulunmadığından, bu ülkelerde riskin söz konusu olmadığı vurgulanmaktadır (Anonim, 2009).

Taşıma ve işleme sırasında istem dışı oluşan yabancı genetiği değiştirilmiş mısır bitkilerinin polenlerinin diğer mısır bitkilerine kayda değer miktarda dağılması pek mümkün değildir. İspanya'da genetiği değiştirilmiş mısır üzerinde yapılan tarla gözlemleri, bunlarda canlılığın az olduğunu, nadiren koçanları olduğunu ve çevresindeki bitkilere çapraz tozlaşma ile bulaşabilen çok düşük düzeyde polen ürettiklerini göstermiştir.

MON 89034 x NK603 melez mısır çeşidi tarım amaçlı kullanılmayacağından, bitkiden-bitkiye gen geçişi riski, taşıma ve yem amaçlı işleme esnasında istem dışı çevreye yayılma ile sınırlı tutulmuştur. Bitkiden bitkiye gen geçişlerinin potansiyel kaynaklarının tohum ve çiçek tozu olduğu bilinmektedir. Mısır tohumlarının doğaya yayılması hayvanlar aracılığı ile olabileceği gibi, yem işleme ve nakliye süreçleri sırasında da gerçekleşebilir. MON 89034 x NK603 melez mısırı glifosat etkili maddeli herbisitlere ve/veya hedef zararlı böceklerle dayanıklılık dışında hayatta kalma, çoğalma veya yayılma özelliklerini değiştirmemiştir. Bu mısırın genlerinin yayılması sonucunda istenmeyen çevresel etkilerin görülme olasılığının MON 89034 ve NK603 melez mısırı ya da geleneksel mısır türlerinininkinden farklı olmayacağı belirlenmiştir (EFSA, 2009a, 2009c).

Ancak, sorun sadece yabancı gen kaynakları ile sınırlı değildir. Mısır bitkileri yabancı döllenem ve çiçek tozlarını canlı olarak çok uzak mesafelere gönderebilen bitki türlerindedir. Bu nedenle, transgenik çeşitlerden klasik kültür çeşitlerine de gen geçiş olasılığı çok yüksektir.

### **6.7.2. Bitkiden bakteriye gen geçişi**

Transgenik mısır bitkisinin, taşıma ve yem amaçlı işleme esnasında istem dışı, ya da bu ürün ile beslenen hayvanların sindirim sisteminden dışkı ile çevreye doğrudan ya da dolaylı olarak yayılan Cry proteinlerinin toprak organizmalarına olan etkisi irdelendiğinde, transgenlerin antibiyotiklere dirençlilik ve toksik özellikleri dikkat çekmektedir. Antibiyotiğe dirençli bir çok bakterinin, transgenik gıdalar tüketilmediği zaman da ortaya çıkabildiği bilinmektedir (Salyers, 1997; Smalla ve ark., 1997). Hastanelerde, çevrede ve gıdalarda birden fazla antibiyotiğe dirençli bakterilerin bulunması (Perreten ve ark., 1997), transgenik bitkilerin antibiyotiğe dirençli bakteri geliştirmede yeni bir gen havuzu oluşturmadığını göstermektedir (Anonim, 2009).

Amerika ve Fransa'da 1994 ve 1995 yıllarında yapılan tarla araştırmalarında ise, transgenik bitkilerin hedef dışı organizmalara olumsuz etkilerinin olmadığı ve popülasyondaki miktarlarının klasik çeşitlere oranla farklılık göstermediği belirlenmiştir (Anonim, 2009). Bu proteinlerin sindirim sisteminde enzimlerle parçalanması, transgen özelliğinin kaybolmasının (Anonim, 1988) yanında hayvan dışkılarında miktarlarının da düşük olmasını sağlamaktadır. Ayrıca, dışkıdaki mikrobiyel işlemler de bu proteinlerin çevreye yayılmalarını önlemede

etkili olmaktadır. Topraktaki kil mineralleri tarafından Cry proteinlerinin tutulması da yayılmayı önleyen bir başka faktör olarak bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı, transgenik bitkilerden geçen Cry proteinlerinin toprakta birikmesi mümkün görülmemektedir (EFSA, 2009a). Genetik olarak değiştirilmiş MON 89034 x NK603 mısır çeşidinden üretilen gıda ve yemlerde bulunan transgenlerin, insan ve hayvanların sindirim sistemlerinde bulunan mikroorganizmalarla karşılaşma riski bulunmaktadır. Mikrobiyel kökenleri ve yapıları göz önüne alındığında *cry1A105*, *cry2Ab2* ve CP4 *epsps* genlerinin doğada ve sindirim sisteminde sürekli seleksiyon baskısı yapmaması nedeniyle bakterilere yatay geçiş olasılığının son derece düşük olduğu belirtilmektedir. Transgenin, son derece olağan dışı bir şekilde aktarılması durumunda bile, insan ve hayvanlara zararlı olması beklenmemektedir (EFSA, 2009a).

Ancak, bu verilerin aksini gösteren araştırmalar da bulunmaktadır. Örneğin, genetik yapısı değiştirilmiş organizmalardaki Cry proteininin, topraktaki kil mineralleri tarafından tutularak mikrobiyel işlemlerden korunmakla birlikte, tutulduğu sürece insektisidal aktivitesini sürdürdüğü (Koskella and Stotsky, 1997; Crecchio ve Stotsky, 1998; OECD, 2007) ve tarlada yarılanma ömrünün 9-40 gün arasında olduğu (Marchetti ve ark., 2007; Accinelli ve ark., 2008) bildirilmiştir. DNA'nın ölü bitki dokularında, hücre duvarları aracılığı ile, en az birkaç gün, geçiş özelliğini koruyacak biçimde kalabildiği bilinmektedir (Nielsen ve ark., 2000). Bu süre içerisinde topraktaki transgenik bitki parçalarından toprak mikroorganizmalarına transgenler geçebilmektedir (Paget ve Simonet, 1997). Araştırmalar, bitki DNA'sının, toprağın yapısına, pH değerine, nemine ve mikrobiyel aktivitesine bağlı olarak, birkaç saatle birkaç gün içerisinde toprak bakterilerine geçebileceğini göstermektedir (Anonim, 2009). Chowdhury ve ark. (2003a) ise, genetik yapısı değiştirilmiş StarLink CBH351 mısır çeşidi ile 8 domuzda ve genetik yapısı değiştirilmemiş mısır çeşidi ile de 8 domuzda yaptıkları besleme denemesi sonucunda; domuzların sindirim sisteminde rekombinant *cry9C* ve *zein* genlerini rektal bölgede, sırasıyla, %25.0-37.5 (242 ya da 329 baz çifti) ve %31.3 (242 ya da 329 baz çifti) olarak saptadıklarını açıklamışlardır. Duggan ve ark. (2003), böceklerle dayanıklılık geni, *cryIA(b)*, aktarılmış mısır taneleri ve mısır silajı kullanılarak yapılan koyun besleme denemelerinde; genetik yapısı değiştirilmiş mısır taneleri ile beslenen koyunlardan 5 saat sonra alınan rumen sıvısında, *cryIA(b)* geninin etkin olarak bulunduğunu saptamışlardır. Deaville ve Maddison (2005), etlik piliçlerin kanında, dokularında ve sindirim sistemlerinde transgenik ve endojen DNA parçalarını araştırmışlardır. Transgenik mısır içeren rasyon ile beslemeden 96 saat sonra yapılan incelemelerde, taşlıkta transgenik DNA saptamışlardır. Buna karşılık, bağırsaklarda böyle bir duruma rastlamamışlardır. Agodi ve ark. (2006), 12 farklı markaya ait 60 süt örneği üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda 15 örnekte genetik yapısı değiştirilmiş mısıra ait DNA dizilerinin varlığını saptamışlardır.

Japonya'da, PCR ve immünolojik testlerden yararlanılarak yapılan bir araştırmada, Bt11 transgenik mısır çeşidi ile beslenen domuzlarda Cry1Ab proteininin sindirim sisteminde tam olarak parçalanmadığı belirlenmiştir (Chowdhury ve ark., 2003b). Transgenik DNA'nın, tarla koşullarında çiçek tozu aracılığı ile arı larvalarının bağırsaklarındaki bakterilere (Bergelson ve ark., 1998); laboratuvar koşullarında ise toprak bakteri ve mantarlarına geçtiğine (Schluter ve ark., 1995) ilişkin çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Dizi benzerliği olmayan veya az miktarda dizi benzerliği olan yabancı DNA'nın bakteri genomuna eklenmesinin doğal koşullarda çok düşük bir olasılık olduğu belirtilmektedir (Schluter ve ark. 1995). Herhangi bir heterolog DNA'nın entegrasyonunun alıcı genomuna homolog bir diziye bağlı ise artabileceği belirtilmektedir (De Vries ve ark. 2002). Ancak böyle bir entegrasyonun bitki genomundan

olan DNA'larda meydana geldiğine ve gıda tüketimi sonucunda sindirim sistemindeki bakterilere geçtiğine dair kanıt bulunmamaktadır (Batista ve Oliveira 2009). Görüldüğü gibi, yatay gen geçişlerinin olabileceği birçok araştırmacı tarafından kabul edilmektedir. Ancak bunların etkileri konusunda farklı görüşler söz konusudur. Ayrıca, transgenik gıdanın henüz ağızda çiğneme aşamasındayken bile yatay gen geçişlerinin olabileceği ileri sürülmektedir. Mercer ve ark., (1999), insan tükürüklerinde 60 dakika süre ile bekletilen transgenik plazmidlerin %6-%25 oranında canlı kaldıklarını, çiğneme ile kısmi olarak parçalanan bu plazmidlerin insanların ağız ve yutaklarında bulunan *Streptococcus gordonii*'ye kolaylıkla geçebilecekleri ifade etmektedirler. Bitki ve bakteri arasındaki yatay gen geçişleri, transgenik bitkilerdeki antibiyotiğe dayanıklılık geninin bakterilere geçme olasılığı nedeniyle önemli bir risk oluşturmaktadır (Bergmans, 1993; Rissler ve Mellon, 1993). Antibiyotiğe dayanıklı markör genlerin, transgenik bitki yaprağından toprak bakterisi *Acinetobacter*'e kolaylıkla geçebildiği bilinmektedir (De Vries ve Wackernagel, 1998; Gebhard ve Smalla, 1999). Bu nedenlerle, transgenik bitkilerde antibiyotiğe dayanıklılığı sağlayan bazı markör genlerin kullanımı birçok AB üyesi ülkede yasaklanmıştır.



## 7. GENEL SONUÇ ve ÖNERİLER

**Bilimsel Risk Değerlendirme Komitesi**, glifosat'a (CP4 EPSPS) toleranslı ve *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* bakterisinden elde edilen *cry1A.105*, *cry2Ab2* genlerinin aktarılmasıyla hedef böceklere dayanıklı, genetiği değiştirilmiş MON 89034 x NK603 mısır çeşidinin gıda amaçlı ithal edilmesinin risklerini değerlendirmiştir. MON 89034 x NK603 mısır çeşidine biyoteknolojik yöntemlerle aktarılan genlerin yapısı, DNA dizisi, promotör ve terminatör bölgeleri, gen anlatım düzeyleri, ekstra DNA dizileri ve gen aktarım yöntemi ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Bu mısır çeşidi ile ilgili değerlendirme; başvuru dosyasında yer alan dökümanlar, risk değerlendirmesi yapan çeşitli kuruluşların (EFSA, JRC/CRL-GMFF, WHO, FAO, FDA ve Japonya Çevre Bakanlığı) görüşleri ve bilimsel araştırmaların sonuçlarını içeren makaleler (alerjik ve toksik etki analizleri, genetik modifikasyonun stabilitesi, hedef dışı organizmalara etkisi vb.) ile farklı ülkelerde kullanım durumları göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Yine bu genetiği değiştirilmiş çeşitle yapılan hayvan besleme çalışmaları incelenerek gıda olarak kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek riskler değerlendirilmiştir. Ek olarak bu mısır çeşidinin ülkemizde istem dışı yayılması durumunda ortaya çıkabilecek biyoçeşitliliği tehdit etmesi olası çevresel riskler göz önünde bulundurulmuştur.

Bilimsel Risk Değerlendirme Komitesi;

- Glifosat'a (CP4 EPSPS) toleranslı ve *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* bakterisinden elde edilen *cry1A.105*, *cry2Ab2* genlerinin aktarılmasıyla hedef böceklere dayanıklı genetiği değiştirilmiş MON 89034 x NK603 mısır çeşidinin her bir gen için gerçekleştirilen transformasyon ve sonrasında integrasyonun stabil olduğu aktarılan DNA parçalarının yapılarının bozulmadan genomda yer aldığı, ancak GD ürünlerin insan gıdası olarak tüketime sunulmadan önce moleküler seviyede gen insersiyonunun yaratacağı olası etkilerin daha etraflıca ve detaylı olarak çalışılması gerektiği,
- bir organizmaya başka bir organizmadan aktarılan genetik materyalin mevcut genetik materyallerle allelik olmayan gen interaksyonlarına girmesi durumunda, önceden kestirilmeyen birtakım sonuçları da zaman içinde ortaya çıkabileceği; allelik olmayan gen interaksyonları ve çevre ile olabilecek interaksyonlar nedeniyle yeni genotipin patojenlerle ilişkileri ve çeşitli kimyasal ilaçlarla etkileşime neden olabileceğinin göz önünde tutulması gerektiği,
- MON 89034 x NK603 melez mısır çeşidinin genetiği değiştirilmemiş ticari mısır çeşidi ile benzer tarımsal özellikler ve bileşime sahip olduğu, ancak herbisit uygulama rejimlerine bağlı olarak farklı çevre koşullarının etkili olabileceğinin göz ardı edilmemesi gerektiği,
- aktarılan genlerin moleküler yapı ve anlatım analizlerinden, MON 89034 x NK603 mısır anaçları arasında yapılacak melezleme çalışmaları sırasında söz konusu genlerin birbirleriyle etkileşim içine girerek tarımsal değişikliklere neden olabilecek yeni proteinlerin sentezlenmesine yol açmayacakları,
- MON 89034 x NK603 melez mısır çeşidi ile ilgili ürünlerin toksik etkileri ve sağlıkla ilgili endişelere neden olan yönleri mevcut çalışmalarda kesin sonuca ulaşmadığı, zira bazı çalışmalar olumsuz etkilerin gözlemlendiğini belirtirken bazıları da hiçbir olumsuz etkinin olmadığını gösteren sonuçlara vardığı, olası toksik etkilerin belirlenerek bir sonuca varılabilmesi için daha fazla araştırmanın ve GD gıdaların mutajenik ve karsinojenik etkilerini belirlemek için detaylı testlerin yapılması gerektiği,

- MON 89034 x NK603 melez mısır çeşidinin alerjenite yönünden genetik olarak değiştirilmemiş eşdeğeriyle benzer olduğu, ancak potansiyel alerjenitenin göz ardı edilmemesi gerektiği,
- bu alanda yapılan araştırmalar bilimsel olarak irdelendiğinde hem olumlu hemde olumsuz sonuç rapor eden çalışmaların bilimsel yönden eleştirilebilecek yönlerinin bulunması, bu nedenle bu konudaki bilimsel sonuçlar değerlendirilirken bu hususların da dikkate alınması gerektiği,
- antibiyotiğe dayanıklı markör genlerin, transgenik bitki yaprağından toprak bakterisi *Acinetobacter*'e kolaylıkla geçebildiği bilinmektedir. Olası yatay gen geçişlerinin birçok araştırmacı tarafından kabul edildiği

sonucuna varılmıştır.

Lepidoptera takımında yer alan bazı zararlı hedef türlere (örn. *Ostrinia nubilalis*, *Helicoverpa zea*) dayanıklılık sağlayacak, Cry1A.105 ve Cry2Ab2 proteinlerini üreten MON 89034 ve glifosat'a tolerans sağlayacak CP4 EPSPS proteinini ifade eden NK603 melezi olan MON 89034 x NK603 mısır çeşidinin “gıda olarak” kullanılmasının **UYGUN OLMADIĞINA OY ÇOKLUĞU İLE karar verilmiştir.**

## 8. RİSK YÖNETİMİ

Risk yönetiminin planlanması ve bu planının uygulanması “Bilimsel Risk Değerlendirme Komitesi”nin sorumluluğu dışındadır. MON89034 x NK603 mısır çeşidinin taşınma ve işlenmesi sırasında istem dışı çevreye yayılması sonucu olası çevre ve biyoçeşitliliğe ilişkin riskler ortaya çıkabilir. Bu durumda, 5977 sayılı “Biyogüvenlik Kanunu”, ilgili yönetmelikleri ve Biyogüvenlik Kurulu kararları uyarınca;

Bilimsel Risk Değerlendirme Komitesi;

- a) geçerlilik süresi
- b) ithalatta uygulanacak işlemler
- c) kullanım amacı
- ç) risk yönetimi ve piyasa denetimi için gerekli veriler
- d) izleme koşulları
- e) belgeleme ve etiketleme koşulları
- f) ambalajlama, taşıma, muhafaza ve nakil kuralları
- g) işleme, atık ve artık arıtım ve imha koşulları
- ğ) güvenlik ve acil durum tedbirleri
- h) yıllık raporlamanın nasıl yapılacağı

hususunda belirtilen konulara titizlikle uyulmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Accinelli, C., Koskinen, W.C., Becker, J.M. and Sadowsky, M.J. 2008. Mineralization of the *Bacillus thuringiensis* Cry1Ac endotoxins in soil. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 56, 1025-1028.
- Agodi, A., Barchitta, M., Grillo, A. and Sciacca, S. 2006. Detection of genetically modified DNA sequences in milk from the Italian market. Int. J. Hyg. Environ. Health 209, 81-88.
- Anonim 1988. Guidance for the registration of pesticide products containing *Bacillus thuringiensis* as an active ingredient. NTIS PB 89-164198.
- Anonim 2009. MON 810 Environmental risk assessment case study. [www.agbios.com/cstudies.php?book=ESA&ev=MON810](http://www.agbios.com/cstudies.php?book=ESA&ev=MON810).
- Appenzeller, L.M., Malley, L., MacKenzie, S.A., Hoban, D. and Delaney, B. 2009. Subchronic feeding study with genetically modified stacked trait lepidopteran and coleopteran resistant (DAS-Ø15Ø7-1×DAS-59122-7) maize grain in Sprague–Dawley rats. Food Chem. Toxicol. 47, 1512-1520.
- Aronson, A.I. and Shai, Y. 2001. Why *Bacillus thuringiensis* insecticidal toxins are so effective: unique features of their mode of action. FEMS Microbiology Letters 195, 1-8.
- Batista, R. and Oliveira, M.M. 2009. Facts and fiction of genetically engineered food. Trends Biotech. 27, 5277-5286

- Bergelson, J., Purrington, C.B. and Wichmann, G. 1998. Promiscuity in transgenic plants. *Nature*, 395, 25.
- Bergmans, H. 1993. Acceptability of the use of antibiotic resistance genes as marker genes in transgenic plants. P. 106-108. *In: OECD Report on the Scientific Approaches for the Assessment of Research Trials with Genetically Modified Plants*. April 6-7, 1992. Jouy-en-Josas.
- Bravo, A., Gill, S.S. and Soberon M. 2007. Mode of action of *Bacillus thuringiensis* Cry and Cyt toxins and their potential for insect control. *Toxicon*. 49(4): 423-435. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1857359>.
- Cellini, F., Chesson, A., Colquhoun, I., Constable, A., Davies, H.V., Engel, K., Gatehouse, A.M.R., Karenlampi, S., Kok, E.J., Leguay, J.J., Lehesranta, S., Noteborn, H.P.J.M., Pedersen, J. and Smith, M. 2004. Unintended effects and their detection in genetically modified crops. *Food. Chem. Toxicol.*, 42, 1089–1125.
- Chowdhury, E.H., Mikami, O., Nakajima, Y., Kuribara, H., Hino, A., Suga, K., Hanazumi, M. and Yomemochi, C. 2003a. Detection of Genetically Modified Maize DNA Fragments in the intestinal contents of pigs fed starLinkCBH351. *Vet. Hum. Toxicol.* 45, 95-96.
- Chowdhury, E.H., Kuribara, H., Hino, A., Sultana, P., Mikami, O., Shimada, N., Gruge, K.S., Saito, M. and Nakajima, Y. 2003b. Detection of corn intrinsic and recombinant DNA fragments and Cry1Ab protein in the gastrointestinal contents of pigs fed genetically modified corn Bt11. *J. Anim. Sci.* 81, 2546-2551.
- Craig, W., Tepfer, M., Degrassi, G. and Ripandelli, D. 2008. An overview of general features of risk assessments of genetically modified crops. *Euphytica*, 164, 853–880.
- Crecchio, C. and Stotsky, G. 1998. Insecticidal activity and biodegradation of the toxin from *Bacillus thuringiensis* subsp. *Kurstaki* bound to humic acids from soil. *Soil Biology and Biochemistry* 30 (4): 463-470.
- Deaville, E.R. and Madison, B.C. 2005. Detection of transgenic and endogenous plant DNA fragments, in the blood, tissues, and digesta of broilers. *J. Agric. Food Chem.* 53, 10268-10275.
- De Vendomois, J.S., Roullier, F., Cellier, D. and Séralini, G. 2009. A comparison of the effects of three GM corn varieties on mammalian health. *Int. J. Biol. Sci.*, 5, 706–26.
- de Vries, J. and Wackernagel, W. 2002. Integration of foreign DNA during natural transformation of *Acinetobacter* sp. by homology-facilitated illegitimate recombination. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 2094-2099.
- Dona, A. and Arvanitoyannis, I.S. 2009. Health risks of genetically modified foods. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 49, 164-175.
- Duggan, P.S., Chambers, P.A., Heritage, J., Forbes, J.M. 2003. Fate of genetically modified maize DNA in the oral cavity and rumen of sheep. *Br. J. Nutr.* 89 (2): 159-166.
- EFSA 2003a. Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the Notification (Reference CE/ES/00/01) for the placing on the market of herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for import and processing, under Part C of Directive 2001/18/EC from Monsanto (Question No EFSA-Q-2003-003). *The EFSA Journal*, 10, 1-13.

- EFSA 2003b. Opinion of the Scientific Panel on Genetically Modified Organisms on a request from the Commission related to the safety of foods and food ingredients derived from herbicide-tolerant genetically modified maize NK603, for which a request for placing on the market was submitted under Article 4 of the Novel Food Regulation (EC) No 258/97 by Monsanto (Question No EFSA-Q-2003-002). *EFSA Journal* 9, 1-14.
- EFSA 2008. Scientific Opinion. Application (Reference EFSA-GMO-NL-2007-37) for the placing on the market of the glyphosate-tolerant genetically modified maize MON 89034, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. *The EFSA Journal*, 909: 1-30.
- EFSA 2009a. Scientific Opinion of the Panel on Genetically Modified Organisms on an application (Reference EFSA-GMO-UK-2005-21) for the placing on the market of insect-resistant and herbicide-tolerant genetically modified maize 59122 x 1507 x NK603 for food and feed uses, and import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Pioneer Hi-Bred International, Inc. *The EFSA Journal*, 1050, 1-32.
- EFSA 2009b. Scientific Opinion: Application (Reference EFSA-GMO-CZ-2006-33) for the placing on the market of the insect-resistant and glyphosate-tolerant genetically modified maize MON 88017 x MON 810, for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. *The EFSA Journal*, 1192: 1-27.
- EFSA 2009c. Scientific Opinion on application (EFSA-GMO-NL-2007-38) for the placing on the market of insect resistant and herbicide tolerant genetically modified maize MON89034 x NK603 for food and feed uses, import and processing under Regulation (EC) No 1829/2003 from Monsanto. *EFSA Journal*; 7(9):1320.
- Einspanier, R., Andreas, K., Jana, K., Karen, A., Rita, P., Fredi, S., Gerhard, J. and Gerhard, F. 2001. The fate of forage plant DNA in farm animals: a collaborative case-study investigating cattle and chicken fed recombinant plant material. *Eur Food Res Technol* 212(2): 129-134.
- Einspanier, R., Lutz, B., Rief, S., Berezina, O., Zverlov, V., Schwarz, W. and Mayer, J. 2004. Tracing residual recombinant feed molecules during digestion and rumen bacterial diversity in cattle fed transgene maize. *Eur. Food Res. Technol.* 218(3): 269-273.
- FAO/WHO 2000. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Foods Derived from Biotechnology, World Health Organisation (WHO), Geneva, Switzerland, p 35.
- Flachowsky, G., Halle, I. and Aulrich, K. 2005. Long term feeding of Bt-corn – a ten generation study with quails. *Arch. Anim. Nutr.* 59(6): 449-451.
- Gebhard, F. and Smalla, K. 1999. Monitoring field releases of genetically modified sugar beets for persistence of transgenic plant DNA and horizontal gene transfer. *FEMS Microbiol. Ecol.*, 28, 261-272.
- Guertler, P., Paul, V., Steinke, K., Wiedemann, S., Preißinger, W., Albrecht, C., Spiekers, H., Schwarz, F.J. and Meyer, H.H.D. 2010. Long-term feeding of genetically modified corn (MON810)- Fate of cry1Ab DNA and recombinant protein during the metabolism of the dairy cow. *Livestock Science* 131, 250–259.

- Habustova, O., Turanli, F., Dolezal, P., Ruzicka, V., Spitzer, L., Hussein, H. 2006. Environmental Impact of Bt Maize-Three Years of Experience. *GMOs in Integrated Plant Protection, Ecological Impacts of Genetically Modified Organisms, IOBC wprs Bulletin/ Bulletin OILB srop*, 29 (5), 57-63.
- Hammond, B., Dudek, R., Lemen, J. and Nemeth, M. 2004. Results of a 13 week safety assurance study with rats fed grain from glyphosate tolerant corn. *Food Chem Toxicol* 42, 1003-1014.
- Hammond, B., Lemen, J., Dudek, R., Ward, D., Jiang, C., Nemeth, M. and Burns, J. 2006. Results of 90-day safety assurance study with rats fed grain from corn rootworm-protected corn. *Food Chem Toxicol* 44, 147-160.
- He, X.Y., Huang, K.L., Li, X., Qin, W., Delaney, B. and Luo, Y.B. 2008. Comparison of grain from corn rootworm resistant transgenic DAS-59122-7 maize with non-transgenic maize grain in a 90-day feeding study in Sprague Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 46, 1994-2002.
- He, X.Y., Tang, M.Z., Luo, Y.B., Li, X., Cao, S.S., Yu, J.J., Delaney, B. and Huang, K.L. 2009. A 90-day toxicology study of transgenic lysine-rich maize grain (Y642) in Sprague Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 47, 425-432.
- Hilbeck, A., Baumgartner, M., Fried, P.M. and Bigler, F., 1998. Effect of transgenic *Bacillus thuringiensis* corn-fed prey on mortality and development time of immature *Chrysoperla carnea* (Neuroptera: Chrysopidae). *Environmental Entomology*, 27, 480-487.
- ILSI 2006 ILSI Crop Composition Database Web site. Version 3.0 <http://www.cropcomposition.org/>Jonas, D.A. et al. 2001 Safety considerations of DNA in food. *Ann. Nutr. Metab.* 45, 235-254.
- Jonas, D.A., Elmadfa, I., Engel, K.H., Heler, K.J., Kozianowski, G., Konig, A., Muller, D., Narbonne, J.F., Wackernagel, W. and Kleiner, J. 2001.. Safety considerations of DNA in food. *Ann Nutr Metab* 45, 235–254.
- Kleter, G.A. and Kok, E.J., 2010. Safety assessment of biotechnology used in animal production, including genetically modified (GM) feed and GM animals – a review. *Animal Sci. Pap. and Rep.* 2, 105-114.
- Kleter, G.A. and Peijnenburg A.A.C.M., 2006. Prediction of the potential allergenicity of novel proteins, Chapter 10. In: Gilissen LJEJ, Wichers HJ, Savelkoul HFJ, Bogers RJ (eds) *Allergy matters. New Approaches to Allergy Prevention and Management Series: Wageningen UR Frontis Series*, vol 10, p 205.
- Koskella, J. and Stotzky, G., 1997. Microbial utilization of free and clay-bound insecticidal toxins from *Bacillus thuringiensis* and their retention of insecticidal activity after incubation with microbes. *Applied and Environmental Microbiology* 63 (9): 3561-3568.
- Latham, J.R., Wilson, A.K. and Steinbrecher, R.A., 2006. The mutational consequences of plant transformation. *J Biomed. Biotechnol.*, 25376: 1–7.
- Losey, J.E., Rayor, L.S. and Carter, M.E., 1999. Transgenic pollen harms monarch larvae. *Nature* 399:214.

- Mackenzie SA, Lamb I, Schmidt J, Deege L, Morrissey MJ, Harper M, Layton RJ, Prochaska LM, Sanders C, Locke M, Mattsson JL, Fuentes A, Delaney B. (2007) Thirteen week feeding study with transgenic maize grain containing event DAS-Ø15Ø7-1 in Sprague Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 45: 551-562.
- Malley, L.A., Everds, N.E., Reynolds, J., Mann, P.C., Lamb, I., Rood, T., Schmidt, J., Layton, R.J., Prochaska, L.M., Hinds, M., Locke, M., Chui, C.F., Claussen, F., Mattsson, J.L. and Delaney, B. 2007. Subchronic feeding study of DAS-59122-7 maize grain in Sprague Dawley rats. *Food Chem Toxicol* 45, 1277-1292.
- Marchetti, E., Accinelli, C., Talame, V. and Epifani, R., 2007. Persistence of Cry toxins and cry genes from genetically modified plants in two agricultural soils. *Agronomy for Sustainable Development* 27 (3): 231-236.
- Mazza, R., Soave, M., Morlacchini, M., Piva, G. and Marocco, A. 2005. Assessing the transfer of genetically modified DNA from feed to animal tissues. *Transgenic Research*, 14, 775–784.
- Mercer, D.K., Scott, K.P., Bruce-Johnson, W.A., Glover, L.A. and Flint, H.J. 1999. Fate of free DNA and transformation of the oral bacterium *Streptococcus gordonii* DL1 by plasmid DNA in human saliva. *Appl Environ Microbiol* 65, 6-10.
- Naranjo, S.E., 2009. Impact of *Bt* crops on non-target invertebrates and insecticide use patterns. *CAB Rev. Perspectives Agric. Vet. Sci. Nutrit. Nat. Resour.*, 4 (11): 23 p.
- Nielsen, K.M., Smalla, K., van Elsas, J.D., 2000. Natural Transformation of *Acinetobacter* sp. Strain BD413 with Cell Lysates of *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas fluorescens*, and *Burkholderia cepacia* in Soil Microcosms. *Appl. Environ. Microbiol.* 66, 206-212.
- OECD, 2000. Report of the task force for the safety of novel foods and feeds, May 2000. C(2000)86/ADD1. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris, 72.
- OECD, 2007. Consensus document on safety information on transgenic plants expressing *Bacillus thuringiensis* – derived insect control proteins. Series on Harmonisation Regulatory Oversight in Biotechnology, Number 42 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris, 109 pp.
- Paget, E. and Simonet, P., 1997. Development of engineered genomic DNA to monitor the natural transformation of *Pseudomonas stutzeri* in soil-like microcosms. *Can. J. Microbiol.*, 43, 78-84
- Pawlowski, W.P. and Somers, D.A., 1996. Transgene inheritance in plants genetically engineered by microprojectile bombardment. *Molecular Biotechnology*, 6, 17-30.
- Paul, V., Steinke, K. and Meyer, H.H.D. 2008. Development and validation of a sensitive enzyme immunoassay for surveillance of Cry1Ab toxin in bovine blood plasma of cows fed Bt-maize (MON810). *Analytica Chimica Acta*, 607, 106–113.
- Perreten, V., Schwarz, F., Cresta, L., Boeglin, M., Dasen, G. and Teuber, M., 1997. Antibiotic resistance spread in food. *Nature*, 389, 801-802.
- Prescott, V.E. and Hogan, S.P., 2006. Genetically modified plants and food hypersensitivity diseases: usage and implications of experimental models for risk assessment. *Pharmacol. Ther.* 111, 374–383.

- Reuter, T. and Aulrich, K. 2003. Investigations on genetically modified maize (Bt-maize) in pig nutrition: fate of feed-ingested foreign DNA in pig bodies. *Eur. Food Res. Technol.* 216, 185-192.
- Rischer, H., Oksman-Caldentey, K.M., 2006. Unintended effects in genetically modified crops: revealed by metabolomics? *Trends Biotechnol.*, 24 (3):102–104.
- Rissler, J. and Mellon, M., 1993. Perils amidst the promise. Ecological risks of transgenic crops in a global market. Union of Concerned Scientists, Cambridge, MA.
- Salyers, A., 1997. Horizontal gene transfer between prokaryotes. *Nordic Seminar on Antibiotic Resistance Marker Genes and Transgenic Plants*, p. 8-16. June 12-13, 1997, Oslo, Norway. The Norwegian Biotechnology Advisory Board.
- Sanvido, O., Romeis, J and, Bigler, F. ,2007. Ecological impacts of genetically modified crops: ten years of field research and commercialcultivation. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 107, 235–278.
- Schluter, K., Futterer, J. and Potrykus, I., 1995. Horizontal gene-transfer from a transgenic potato line to a bacterial pathogen (*Erwinia-chrysanthem*) occurs, if at all, at an extremely low-frequency. *Bio/Technology*, 13, 1094–1098.
- Seralini, G., Cellier, D. and de Vendomois, J.S., 2007. New analysis of a rat feeding study with a genetically modified maize reveals signs of hepatorenal toxicity. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 52, 596–602.
- Seralini, G, de Vendômois, J.S., Cellier, D., Sultan, C., Buiatti, M. and Gallagher, L. 2009. How subchronic and chronic health effects can be neglected for GMOs, pesticides or chemicals. *Int. J. Biol. Sci.* 5, 438-443.
- Smalla, K., Wellington, E. and van Elsas, J.D., 1997. Natural background of bacterial antibiotic resistance genes in the environment. *Nordic Seminar on Antibiotic Resistance Marker Genes and Transgenic Plants*, p. 8-16. June 12-13, 1997, Oslo, Norway. The Norwegian Biotechnology Advisory Board. Stewart, K.K., *Food Composition and Analysis in the Assessment of the Safety of Food Produced by Biotechnology*, Food Technology, March 1992, pp. 103-107.
- Srivastava, V. and Anderson, O.D.,1999. Single-copy transgenic wheat generated through the resolution of complex integration patterns. *Pros Nat. Acad. Sci. USA*, 96, 11117-11121.
- Tony, M.A., Butschke, A., Broll, A., Zagon, J., Halle, I., Danicke, S., Schauzu, M., Hafes, H.M. and Flachowsky, G. 2003. Safety assessment of Bt 176 maize on broiler nutrition: degradation of maize-DNA and its metabolic fate. *Arch. Anim. Nutr.* 57, 235-252.
- Tutel'ian VA, Gapparov MMG, Avrenieva LI, Aksyuk IN, Guseva GB, Kravchenko LV, L'vova, L.S., Saprykin, V.P., Tyshko, N.V. and Chernysheva, O.N. (2008) Medical and biological safety assessment of genetically modified maize event MON 88017. Report 1. Toxicologo-hygienic examinations. *Vopr Pitan* 77, 4-12 (in Russian).
- Tutel'ian, V.A., Gapparov, M.M.G., Avrenyeva, L.I., Aksyuk, I.N., Guseva, G.V., Kravchenko, L.V., L'vova, L.S., Saprykin, V.P., Tyshko, N.V. and Chernysheva, O.N. 2009. Medical and biological safety assessment of genetically modified maize event MIR604: Report 1. Toxicologo-hygienic examinations. *Vopr Pitan* 78, 24–32 (in Russian).Van den



- Eede, G., Aarts, H., Buhk, H.J., Corthier, G., Flint, H.J., Hammes, W., Jacobsen, B., Midvedt, T., Van der Vossen, J., von Wright, A., Wackernagel, W. and Wilcks, A., 2004. The relevance of gene transfer to the safety of food and feed derived from GM plants. *Food. Chem. Toxicol.* 42:1127–1156.
- Tyshko, N.V., Aksyuk, I.N. and Tutel'ian, V.A. 2007. Safety assessment of genetically modified organisms of plant origin in the Russian Federation. *Biotechnol. J.* 2, 826-832.
- Tyshko, N.V., Britsina, M.V., Gmoshinsky, I.V., Zhanataev, A.K., Zakharova, N.S., Zorin, S.N., et al. 2008. Medical and biological safety assessment of genetically modified maize event MON 88017. Report 2. Genotoxicologic, immunologic and allergologic examinations. *Vopr Pitan* 77, 13-17 (in Russian).
- Van den Eede, G., Aarts, H., Buhk, H.J., Corthier, G., Flint, H.J., Hammes, W., Jacobsen, B., Midvedt, T., Van der Vossen, J., von Wright, A., Wackernagel, W. and Wilcks, A. 2004. The relevance of gene transfer to the safety of food and feed derived from GM plants. *Food Chem Toxicol.* 42, 1127-1156.
- Wahl, G.M., de Saint Vincent, B.R. and de Rose, M.L. 1984. Effect of chromosomal position on amplification of transfected genes in animal cells. *Nature* 307, 516-520.
- Zhang, X., Candas, M., Griko, N.B., Taussig, R. and Bulla, L.A., 2006. A mechanism of cell death involving an adenylyl cyclase/PKA signaling pathway is induced by the Cry1Ab toxin of *Bacillus thuringiensis*. *Proceedings of the National Academies of Science (U.S.A.)* 103 (26): 9897-9902.