

Advies betreffende: **Verzoek om herziening van de afwijzing van de erkenning van de IAB status van de GGO stammen *Pichia pastoris* RCM-101, RCM-102, RCM-103 en HNL-101**

Kennisgever: **DSM Anti-Infectives**

COGEM kenmerk
CGM/030116-03

BGGO nummer
GGO 01g03/1

Datum advies
31 januari 2003

Inleiding

DSM Gist (nu DSM Anti-Infectives) heeft in het voorjaar 2001 een aanvraag ingediend voor de erkenning van de zogenaamde IAB status voor de GGO stammen *Pichia pastoris* RCM-101, RCM-102, RCM-103 en HNL-101. In de aanvraag wordt gesteld dat de ouderstam *P. pastoris* GS115 de IAB status heeft en dat de ingebrachte genen volledig gekarakteriseerd zijn en dat hiermee voldaan zou zijn aan de eisen die worden gesteld voor het verkrijgen van de IAB status. Er wordt echter geen informatie geleverd ter onderbouwing van de stelling dat het GGO ten opzichte van de ouderstam een beperkte overlevingskans heeft buiten het fysisch inperkend systeem. Naar aanleiding van de aanvraag zijn daarom aanvullende vragen gesteld over de overlevingskansen van het GGO buiten het fysisch inperkend systeem. Bovendien is gevraagd om een risico-analyse ten aanzien van het enzym hydroxy-nitrile lyase (HNL), zodat, onder andere op basis van gegevens over het voorkomen van het substraat, een beter inzicht verkregen kan worden in het selectief voordeel van stammen die het gen coderend voor dit enzym bevatten.

In de aanvullende informatie geleverd door de kennisgever wordt een uitgebreide risico-analyse geleverd ten aanzien van het enzym HNL en het voorkomen van het substraat in de natuurlijke omgeving. Er worden echter geen gegevens geleverd over de overlevingskans van het GGO ten opzichte van de ouderstam. Daarom is er voor de aanvraag een negatieve beschikking opgesteld en afgegeven.

Naar aanleiding van deze negatieve beschikking heeft de kennisgever verzocht om een gesprek om argumenten naar voren te kunnen brengen waarop de beslissing eventueel herzien zou kunnen worden. Tijdens dit gesprek heeft de kennisgever aangegeven dat het moeilijk is om op basis van klassieke overlevingsstudies een betrouwbaar beeld te krijgen van de overlevingskansen van een micro-organisme onder natuurlijke omstandigheden.

De kennisgever heeft uitgebreid toegelicht hoe de ontwikkeling van stammen voor een bepaald productieproces, en de toepassing van dergelijke stammen in het proces, verloopt. De kennisgever beargumenteert dat de selectieprocedure leidt tot stammen die volledig zijn aangepast aan het industriële proces, en daarmee niet aan de omstandigheden in het milieu. De geselecteerde stammen maken bij hun toepassing een

minimaal aantal generaties door, doordat er gewerkt wordt met een systeem van master cell banken en working cell banken. Een en ander biedt volgens de aanvrager voldoende onderbouwing voor de aanname dat dergelijke GGO stammen gelijke of mindere overlevingskansen hebben in het milieu vergeleken met de wild-type stammen.

Naar aanleiding van dit gesprek heeft de kennisgever een stuk uitgewerkt, waarin een aantal argumenten is opgenomen die tot een herziening van de beslissing zouden kunnen leiden. Dit stuk is voor een eerste beoordeling voorgelegd aan de heer prof. dr. W.M. de Vos, om te bepalen of de overwegingen en de daaruit volgende nieuwe redentatie van de kennisgever acceptabel zijn. Naar aanleiding van bovengenoemde reactie is er nog een aantal extra vragen aan de kennisgever gesteld en is er aanvullende informatie geleverd.

Overwegingen en inschaling

Voor erkenning van de IAB status van een micro-organisme dienen er in principe overlevingsstudies gepresenteerd te worden. In dit geval heeft de aanvrager ter vervanging van de overlevingsstudies aanvullende informatie aangeleverd waarin het selectieproces van GGO stammen en hun toepassing in het productieproces staan beschreven. Hierin wordt dieper ingegaan op de fermentatiecondities en op het maximale aantal generaties dat wordt doorlopen tijdens de standaard MCB-WCB (master cell bank - working cell bank) procedure. Daarnaast wordt er een risicoanalyse gepresenteerd waarin ingegaan wordt op het risico dat insertie van HNL zal leiden tot een competitief voordeel voor het GGO.

De COGEM is van mening dat op basis van deze gegevens voor de stammen *van P. pastoris* RCM-101, RCM-102, RCM-103 en HNL-101 voldoende aannemelijk is gemaakt dat zij in het milieu een verminderde overlevingskans hebben ten opzichte van het wild type; de COGEM adviseert daarom dat deze stammen kunnen worden beschouwd als behorend tot groep IAB.

De COGEM heeft zich nog geen mening gevormd over de redentatie van de kennisgever dat de beschreven selectie- en productieprocedure in alle gevallen leidt tot een GGO dat ten opzichte van het wild type verminderde overlevingskansen heeft in het milieu.