

AquAdvantage lax

Första genetiskt modifierade djuret att säljas för humankonsumtion



Havs- och vattenmyndigheten
Datum: 2017-12-15
Ansvarig utgivare: Jacob Granit
Omslagsfoto: AquaBounty Technologies
ISBN 978-91-87967-85-6

Bilden på framsidan visar skillnaden i storlek hos två individer av atlantlax (*Salmo salar*) vid en ålder av 12 månader. Den större laxen är en transgen laxvariant. Det ska tilläggas att den högre tillväxttakten hos den transgena laxen också förutsätter optimala uppväxtbetingelser avseende temperatur och utfordring. Maxstorleken hos laxen skiljer sig inte åt, men den transgena laxen uppnår maxstorlek på en kortare tid, 1,5 år istället för 3.

AquAdvantagelax

Första genetiskt modifierade djuret att säljas för humankonsumtion

Fredrik Sundström

Havs- och vattenmyndighetens rapport 2017:36

Förord

Den juridiska definitionen av genetiskt modifierad organism (GMO) är en organism där det genetiska materialet har ändrats på ett sätt som inte inträffar naturligt genom parning eller naturlig rekombination. Syftet med att förändra arvsmassan hos en organism är att åstadkomma förändrade egenskaper hos organismen på ett sätt som människan uppfattar som gynnsamt. Önskvärda egenskaper hos fisk som används inom fiskodlingsindustrin handlar ofta om en ökad tillväxttakt hos arten, men kan också handla om ökad sjukdomsresistens eller att arten kan tolerera ett bredare temperaturspann. Gentekniken kan ge ökade möjligheter att på ett effektivt sätt producera mat till en växande befolkning på jorden. Samtidigt finns bland vissa grupper ett stort motstånd mot tekniken. Oron gäller i viss mån livsmedelssäkerhet, men kanske framför allt vad det kan innebära för andra arter om modifierade organismer med förändrade egenskaper kommer ut i naturliga ekosystem. Av denna orsak omfattas gentekniken av en lång rad bestämmelser. Inom EU är bestämmelserna till stor del gemensamma mellan EU-länderna.

I Sverige är det Livsmedelsverket som har att bevaka efterlevnaden av de bestämmelser som gäller livsmedel som är framställda av GMO. Att en vara är framställd av GMO betyder att råvaran är GMO men att den är bearbetad så att den inte innehåller några levande celler. Havs- och vattenmyndigheten har däremot att bevaka regler som gäller avsiktlig utsättning i miljön av genetiskt modifierade vattenlevande organismer. Idag finns inga tillstånd till att sätta ut genetiskt modifierade vattenlevande organismer i miljön vare sig i Sverige eller i något annat EU-land.

För nästan 30 år sedan tog kanadensiska forskare fram en snabbväxande lax genom mikroinjektion av gener från två andra fiskarter. Resultatet av experimentet blev så småningom produkten AquAdvantagelax som idag är godkänd för livsmedelsproduktion och försäljning i Kanada. Denna rapport ger en beskrivning av vilka förändringar som gjorts av laxens arvs massa, vilka egenskaper detta resulterat i samt en beskrivning av hur de nordamerikanska myndigheterna bedömt riskerna med odling och konsumtion av fisken. Rapporten är skriven av Fredrik Sundström vid Uppsala universitet på uppdrag av Havs- och vattenmyndigheten och är en del av myndighetens omvärldsbevakning inom området. Författaren ansvarar för innehållet i rapporten.

Björn Sjöberg, avdelningschef Havs- och vattenmyndigheten

INNEHÅLL

| | |
|--|----|
| ENGLISH SUMMARY..... | 9 |
| ORDLISTA | 10 |
| VAD HANDLAR DENNA RAPPORT OM? | 12 |
| VAR FINNS LITTERATUREN? | 12 |
| BESKRIVNING AV FISKEN | 14 |
| Hur har fisken modifierats?..... | 14 |
| Framtagande av ”produkten” AquAdvantagelax | 14 |
| Egenskapsförändringar till följd av modifieringen..... | 16 |
| Sidoeffekter av modifieringen | 17 |
| KORT BAKGRUND OM FORSKNINGEN | 19 |
| Hur idén föddes | 19 |
| FORMELLA FÖRUTSÄTTNINGAR | 20 |
| Livsmedelssäkerhet och skydd av naturen | 20 |
| ODLINGSFÖRUTSÄTTNINGAR | 21 |
| Hur odlas fisken..... | 21 |
| Var odlas fisken | 21 |
| Hur förhindrar man ekologiska konsekvenser? | 21 |
| Minimera risken för rymning | 21 |
| Minska överlevnad efter rymning..... | 22 |
| Minska risken för etablering och spridning..... | 22 |
| Tänkbara effekter i miljön om fisken rymmer..... | 23 |
| Vilda populationer av atlantlax..... | 24 |
| Bytesdjur..... | 24 |
| Predatorer | 25 |
| Konkurrenter | 25 |
| Habitat..... | 25 |
| Biodiversitet..... | 25 |
| KONSUMENTREAKTIONER..... | 26 |
| Är det farligt att äta AquAdvantagelax?..... | 26 |
| Marknadens respons | 26 |
| SPÅRNING I MAT OCH NATUR | 27 |

| | |
|------------------------------------|----|
| Andra risker som utvärderats | 28 |
| AFFÄRSMÄSSIGHET | 29 |
| SLUTSATS | 29 |
| LITTERATUR | 30 |

English summary

This year is a landmark in biotechnology history as the first genetically modified animal was sold for human consumption following more than 20 years of assessment by regulatory authorities. The growth-enhanced AquAdvantage® salmon was created in the early 1990s in Canada from which strains were developed by the company AquaBounty Technologies. Commercial application of this technology in land-based aquaculture has occurred in Panama followed by AquAdvantage® salmon being sold in the retail market in Canada. The fish are similar to a domesticated Atlantic salmon but possesses additional genetic material to further enhance growth rates, then are made all-female and treated to induce sterility in most individuals. Published scientific data is limited on these particular fish, so this report builds mainly upon the documents released by Fisheries and Oceans Canada in 2013 and the US Food and Drug Administration in 2015 as part of their regulatory assessments under the Canadian Environmental Protection Act, and New Animal Drug and Environmental Assessments, respectively. Based on these documents, it seems reasonable to conclude that AquAdvantage® salmon are safe to consume and will pose little threat to the natural ecosystem if reared under the contained land-based aquaculture conditions stated in the documents. AquAdvantage® salmon provides some potential to revolutionize the field of aquaculture, but its future is contingent upon many factors including strain performance in aquaculture relative to conventional domesticated strains which will affect scale of use, consumer attitudes, developments within fish feed production, and society's view on ecological issues associated with farmed fish escaping into the wild.

Ordlista

- AquaBounty Technologies – företaget som ligger bakom AquAdvantagelaxen och som ägs av det amerikanska bioteknikföretaget Intrexon
- AquAdvantagelax – handelsnamn (AquAdvantage salmon) på den genetiskt modifierade (GM) lax som växer snabbt i odlingsmiljö, består av enbart honor och som (med >95% sannolikhet) är sterila
- Avlad individ – synonym med domesticerad, en individ som utsatts för mänskligt urval i en fiskodling och därför har en annan genetisk uppsättning än en vild individ
- DFO – kanadensiska myndigheten Department of Fisheries and Oceans som utvärderade ansökan om tillstånd att få sälja AquAdvantagelax i Kanada
- DNA – arvs massa som avgör hur individen utvecklas i samklang med miljön, transgenen är en liten del DNA
- Domesticerad – synonym med avlad, en individ som utsatts för mänskligt urval i en fiskodling och därför har en annan genetisk uppsättning än en vild individ
- EA – Environmental Assessment som är ett dokument från FDA som informerar om AquAdvantagelax
- EFSA – Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet som tagit fram riktlinjer för den som planerar ansöka om tillstånd att få sälja GM djur inom EU
- EO-1α – den linje av GM lax som senare valdes ut för att utveckla AquAdvantagelax
- FDA – amerikanska myndigheten Food and Drug Administration som utvärderade ansökan om tillstånd att få sälja AquAdvantagelax i USA
- Fenotyp – olika egenskaper hos laxen som till exempel utseende, beteende, fysiologi och som beror på samverkan mellan DNA och uppväxtmiljö
- Genetiskt modifierad (GM) – individ som bär på en transgen
- GH – tillväxthormon som i närvaro av mycket föda ökar laxens tillväxt
- Hemizygot – en individ som har en kopia av transgenen
- Homologt – likhet i struktur
- Homozygot – en individ som har två kopior av transgenen, en på vardera av de två kromosomerna
- Innesluten odling – fisken hålls på land i (nästintill) rymnings säkra behållare
- Kassodling – fisk hålls i nätkassar i havet där risken för rymning är stor
- Konverteringsfaktor – mått på hur mycket av intagen föda resulterar i kroppstillväxt
- Mendelsk överföring – korsning mellan en icke-GM individ och en hemizygot GM individ kommer resultera i 50% av avkomman att bli bärare av transgenen
- NADA – New Animal Drug Application som är ett dokument från FDA som informerar om AquAdvantagelax
- Neohanar – individer som genom hormonbehandling utvecklas till hanar trots genetiska förutsättningar att bli honor (bär på två X-kromosomer)
- opAFP-GHc2 – namnet på den transgen som använts i framtagandet av AquAdvantagelax
- Parr – unga, ännu inte köns mogna laxar som lever i sötvatten
- Produkten – avser AquAdvantagelaxen, dvs. den lax som ger upphov till laxprodukter som saluförs
- Promotor – del av transgenen som bestämmer när den proteinkodande delen skall uttryckas
- Proteinkodande del – del av transgenen som ger upphov till tillväxthormonet
- Sponsorn – företaget AquaBounty Technologies som säljer AquAdvantagelax

Transgen – litet stycke arvsanlag, DNA, som förts in hos laxarna, används även för individer som bär på transgenen och är då samma som genetiskt modifierad

Triploid – individer som bär på tre kromosomuppsättningar istället för normalt två

Vildtyp – en individ med genetisk uppsättning som förekommer naturligt utan genetisk modifiering eller mänsklig avel

Vad handlar denna rapport om?

Denna rapport fokuserar på en typ av fisk som getts handelsnamnet AquAdvantage® salmon (AAS) och som här kallas AquAdvantagelax. I grunden är det en domesticerad form av vanlig atlantlax (*Salmo salar*) som förändrats genom att antal olika steg. Primärt har den genetiskt modifierats (GM) för att växa fort (efter införande av gener som kodar för tillväxthormon), gjorts enkönad (enbart honor genom bland annat hormonbehandling) och steril (triploida genom högt tryck). Denna AquAdvantagelax är ”produkten” som godkänts för försäljning som livsmedel i Kanada och USA. I sammanhanget förekommer även andra typer av atlantlax, bland annat avelsfisken som är också är GM men som består av fertila hanar och honor. Dessa kallas ABT-lax (AquaBounty Technologies-lax efter företaget som tagit fram AquAdvantagelaxen). Utöver dessa finns atlantlax som är GM men som inte säkert är av samma linje som den som resulterar i AquAdvantagelax. Det finns även de varianter av atlantlax som modifierats med samma transgen men som har en annan genetisk bakgrund. Alla dessa varianter som inte är AquAdvantagelax eller ABT refereras till som GH-transgena atlantlaxar då det inte alltid går att urskilja exakt vilken typ (genetisk bakgrund) de är. Vidare nämns andra fiskarter som modifierats med målet att få en snabbare tillväxt och där information, relevant för denna text, tagits fram. Utöver genetiskt modifierade laxar nämns i denna rapport även domesticerade varianter som förändrats genom mänskligt urval men som inte bär på någon transgen. Alla dessa olika varianter kan kontrasteras mot de naturligt förekommande laxvarianterna.

Var finns litteraturen?

Då AquAdvantagelax är en kommersiell produkt återfinns begränsat med information i vetenskapliga texter. De viktigaste källorna till kunskap om just dessa fiskar finns därför i de dokument som offentliggjorts i samband med ansökan från AquaBounty Technologies till Amerikanska Food and Drug Administration (FDA) om tillstånd att få odla och saluföra AquAdvantagelax.

Först offentliggjorde FDA material från ansökningarna i 2013. Efter ett stort antal kommentarer från allmänhet, forskare och diverse organisationer reviderades rapporterna och kom återigen ut under 2015. Denna HaV-rapport grunder sig i stor del på de reviderade FDA rapporterna¹ från 2015. Den ena rapporten, NADA, tar upp produktdefinition, molekylära och fenotypiska detaljer om transgenen och fisken, samt analys av fiskens näringsvärde ur matsäkerhetssynpunkt. Den andra rapporten, EA, fokuserar på strategier hur man förhindrar rymning/frisläppande av den modifierade laxen, biologiska effekter på laxen som en följd av modifieringen och fiskens innebörd och möjliga konsekvenser för ekosystemet vid en rymning. Man tar även upp odlingsförhållanden och hantering av ”produkten”, dvs. AquAdvantagelaxen.

¹ Dokumenten New Animal Drug Application (NADA 141-454) och Environmental Assessment (EA) från amerikanska FDA <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/GeneticEngineering/GeneticallyEngineeredAnimals/ucm280853.htm>

Kanadensiska myndigheter genom Department of Fisheries and Oceans (DFO) gjorde i november 2013 en summering² med relevans för kanadensiska förhållanden baserat på de tidigare FDA dokumenten från 2013.

Två relevanta dokument för EU är den Europeiska livsmedelsmyndigheten EFSA:s riskbedömning av GM djur som mat och foder³ från 2012 och miljöriskbedömning av GM djur⁴ från 2013. EFSA:s dokument reglerar hanteringen av ansökningar om att kommersiellt får ta fram och saluföra GM djur inom EU som en respons till aktiviteterna i Nordamerika trots att ingen ansökan förelåg i EU. Man ville inom EU vara väl förberedd och hade misstankar om att det i framtiden kommer inkomma ansökningar. Dokumenten instruerar om kraven som EU ställer på matsäkerhet, djurhälsa, och miljöriskbedömning av GM djur.

Ytterligare litteratur som kan ge bredare översikt om genetiskt modifierade fiskar i allmänhet är boken Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Organisms Volume 3 – Methodologies for transgenic fish⁵. En mer uppdaterad vetenskaplig sammanställning med fokus på enbart snabbväxande transgena fiskar är Assessing Ecological and Evolutionary Consequences of Growth-Accelerated Genetically Engineered Fishes⁶.

² Science response 2013/023 med relevans för Kanada baserad på FDAs första versioner 2013.

http://www.dfo-mpo.gc.ca/csas-sccs/Publications/ScR-RS/2013/2013_023-eng.html

³ EFSA:s Guidance on the risk assessment of food and feed from genetically modified animals and on animal health and welfare aspects

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2501>

⁴ EFSA:s Guidance Document on the environmental risk assessment of GM animals <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3200>

⁵ Environmental Risk Assessment of Genetically Modified Organisms Volume 3 –

Methodologies for transgenic fish <http://www.cabi.org/bookshop/book/9781845932961>

⁶ Assessing Ecological and Evolutionary Consequences of Growth-Accelerated Genetically Engineered Fishes

<https://academic.oup.com/bioscience/article/65/7/685/258404/Assessing-Ecological-and-Evolutionary-Consequences>

Beskrivning av fisken

Hur har fisken modifierats?

Arten som modifierats genetiskt för att växa snabbt är *Salmo salar*, Atlantlax, eller i svenskt vardagligt tal bara lax. Detta är samma art som finns naturligt i svenska vatten och som odlas i stor omfattning i framför allt Norge varifrån mycket av den lax kommer som vi i Sverige idag konsumerar. I Sverige förekommer inga andra arter naturligt som vi kallar för lax, men vi har den närbesläktade öringen, *Salmo trutta*, som atlantlaxen ibland kan hybridisera med och bilda så kallad laxing. Studier på GM Atlantlax och öring har visat att även dessa kan hybridisera (Oke *et al.*, 2013).

I Nordamerika finns flera arter av lax men dessa tillhör släktet *Oncorhynchus*. En av dessa arter har sedan slutet av 1800-talet planterats ut i svenska vatten och kallas ofta regnbågslax, *Oncorhynchus mykiss*. Andra arter av lax från Nordamerika som påträffats i Sverige är puckellax, *Oncorhynchus gorbuscha*.

Grunden till det som senare blir AquAdvantagelax är i början en blandning av olika atlantlaxstammar, primärt från områden i nordöstra Kanada. Under senare år (från 2000) korsas AquAdvantagelax med domesticerad St Johns river-lax. I korthet kan AquAdvantagelax därför anses som en domesticerad transgen atlantlax där grunden kommer från en blandning av olika vilda och domesticerade laxstammar som under åren har vidare domesticerats. Den genetiska sammansättningen har alltså ingen motsvarighet i naturen ens utan förekomst av transgenen.

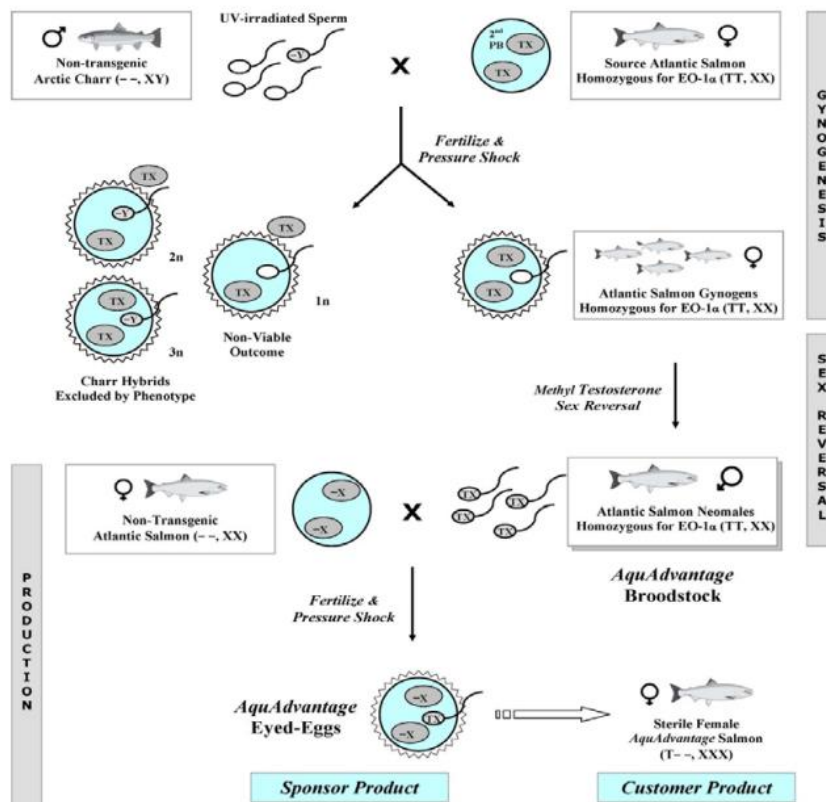
Den modifierade laxen, som leder till AquAdvantagelax, har försetts med DNA från två andra arter ((Du *et al.*, 1992) och NADA s 7). Promotorsekvensen kommer från arten *Zoarces americanus* (ocean pout) som är besläktad med den svenska *Zoarces viviparus*, tånglake/ålakusa. Den proteinkodande delen av det tillförda DNAt kommer från *Oncorhynchus tshawytscha*, kungslax (Chinook salmon på engelska) och kodar för kungslaxens tillväxthormon. Kungslaxens tillväxthormon är till 95% homologt (lika) med atlantlaxens egna tillväxthormon och det går inte att skilja de två åt i analys med dagens metoder. Genkonstruktet, som fick namnet opAFP-GHc2, fördes in i nyligen befruktade laxägg genom mikroinjektion. Av de lyckade injektionerna valdes senare en stam ut som benämndes EO-1a och som sedermera blivit den stam (ABT-lax) som används för att skapa AquAdvantagelaxen.

Vidare studier av stammen EO-1a visade att en kopia av transgenen tagits upp i laxens egna DNA i en repetitiv region. Transgenen uppvisar Mendelsk överföring vid reproduktion så att en homozygot förälder genererar med säkerhet avkomma som alla bär på transgenen. I dagsläget har man uppnått cirka 8 generationer efter mikroinjektionerna och det fenotypiska uttrycket av transgenen verkar stabilt, det vill säga transgenens effekter på fiskens egenskaper är liknande i dagens generation som i tidigare generationer.

Framtagande av ”produkten” AquAdvantagelax

I framtagandet av den lax som skall säljas för humankonsumtion, det vill säga AquAdvantagelaxen, har man gjort ytterligare steg. AquAdvantagelaxen är enkönad (bara honor) och steril (triploidisering) så det krävs alltså även andra varianter av fisken för framtagandet av ”produkten”. Dessa består av diploida, för transgenen homozygota, fertila och köns mogna individer liksom diploida maskuliniserade transgena honor.

Framtagandet av AquAdvantagelaxar sker genom en flerstegsprocess (Figur 1). I första steget tar man ägg från en GM lax som bär på transgenen. Detta ägg befruktas av bestrålad mjölke från röding. DNA hos rödingens spermier förstörs av strålbehandlingen så laxägget aktiveras av spermien men får inget funktionellt DNA från rödingen. I de fall som rödingens DNA inte förstörs och avkomman växer till skiljs den ut genom sitt annorlunda utseende. När strålbehandlingen fungerar blir resultatet ett ägg med bara en uppsättning kromosomer. Genom att utsätta det aktiverade ägget för tryck i en tryckkammare påverkas celledelningen och man får diploida individer som då bara bär på anlag från modern. Eftersom den genetiska könsbestämningen hos atlantlax sker på liknande sätt som hos människan, det vill säga X-kromosom från modern och X- eller Y-kromosom från fadern, så bär alla dessa ägg enbart på X-kromosomer. Ynglen från de ägg som kläcker matas med testosteron (17 α -metyltestosteron) och utvecklas till hanar (så kallade neohanar som är genetiskt XX). Dessa neohanar kan bara producera spermier med honliga anlag (X-kromosomer) men alla bär på transgenen. Neohanarna korsas med icke-modifierade honor vilket resulterar i enbart honor som alla bär på transgenen i en uppsättning, det vill säga att de alla är hemizygota individer med avseende på transgenen. De resulterande äggen utsätts för tryck vilket leder till triploid. Processen med triploidi är dock inte 100 % (typiska resultat från vetenskapliga studier ligger över 99 % men det finns begränsat med data för nivåer på kommersiell skala) så det finns viss risk att vissa honor förblir diploida och därmed fertila. Det är dessa triploida, hemizygota honor som blir produkten AquAdvantagelax.



Figur 1. Framtagandet av AquAdvantagelax som sterila (triploida) honor av tillväxttransgen atlantlax. Från figur 4 i Environmental Assessment (EA).

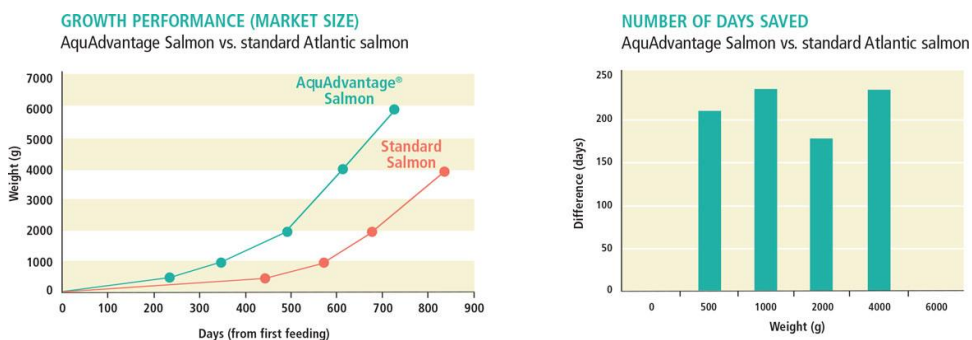
Egenskapsförändringar till följd av modifieringen

Det tillförda genkonstruktet ökar produktionen av tillväxthormon (GH) i laxen. Tillsammans med högre tillförsel av föda leder detta primärt till en snabbare tillväxt och en större storlek vid samma ålder som för ett halvsyskon som inte ärvt konstruktet. Det finns omfattande forskning på olika GH-modifierade fiskarter (framför allts silverlax *Oncorhynchus kisutch*, karp *Cyprinus carpio* och tilapia *Oreochromis* spp.) som visar på att många egenskaper förändras hos fisk som en följd av denna typ av GH modifiering. Dock är det svårare att uttala sig om vilka förändringar som beror på högre nivåer av cirkulerande GH (vilket oftast inte verkar korrelera med högre tillväxt), vilka som uppstår som en följd av snabbare tillväxt och vilka som beror på en kombination av GH och tillväxt. Man kan till exempel se att vissa egenskaper förändras även om den transgena fisken matas med en mängd föda som gör att de växer lika långsamt som vildfisk. En del egenskaper påverkas även av miljön där fisken lever vilket kan ge mycket komplexa samband för hur tillväxten och andra egenskaper påverkas. Det finns i de flesta fall inget enkelt svar på vad som sker med fisken utan det beror på många olika miljöfaktorer. Tabell 1 i Devlin och kollegors artikel (Devlin *et al.*, 2015) ger en översikt på en hel del egenskaper som påverkats av GH-transgenes och dess inverkan på bland annat individens överlevnad och reproduktionsförmåga. Eftersom AquAdvantagelax är tänkt att hållas under förhållanden som är optimala för produktion har ingen forskning skett som undersöker hur de påverkas av olika miljöförhållanden som de skulle kunna träffa på i naturen.

En del studier har gjorts på syreförbrukningen hos GH-transgen atlantlax. I tidiga larvstadiet verkar det inte finnas någon skillnad i syreförbrukning mellan modifierade och kontrollfisk men vuxna individer av AquAdvantagelax verkar förbruka mer syre än motsvarande icke-modifierade varianter. Det finns dock många faktorer som kan påverka syreförbrukning, till exempel åter AquAdvantagelax mer för att växa snabbare vilket ökar behovet av syre. Upplevelsen av stress och simaktivitet är andra faktorer som kan inverka på syreförbrukningen. Transgena och icke-transgena individer kan här skilja sig som en följd av olika respons till miljön snarare än som en direkt följd av transgenen eller tillväxthormonet. Andra skillnader som observerats är högre födointag, högre konverteringsfaktor och försämrade simförmåga hos transgena varianter. Dock skall noteras att dessa effekter kommer från de snabbt växande odlingsfiskarna (GH-transgena atlantlaxar). Hos silverlax med liknande tillväxtkapacitet men som vuxit upp i naturlika förhållanden verkar många av dessa effekter minska eller försvinna helt. Om AquAdvantagelax uppvisar samma respons till naturlika miljöförhållanden är inte känt. Slutsatsen efter denna korta genomgång är att effekterna av transgenen och den snabba tillväxten är starkt beroende på den miljö där fisken befinner sig. En vidare förståelse för denna problematik ges i Devlin och kollegor (Devlin *et al.*, 2015).

Under gynnsamma odlingsförhållanden växer AquAdvantagelax ungefär dubbelt så fort som motsvarande icke-transgena variant och förväntas slaktas efter cirka 18 månader istället för vanligen 30 månader (Figur 2). Någon ökad maximal storlek har inte rapporterats för AquAdvantagelax och för andra modifierade arter varierar det om maxstorleken ökat eller inte så något klart mönster finns inte bland olika arter. En del av den snabbare tillväxten hos AquAdvantagelax beror på ett ökat födointag och en del på ökad konvertering av den mat som konsumerats. Siffror varierar mellan 10 % mindre födoåtgång för modifierade laxar till konsumtion på 75 % i jämförelse med annan lax för samma tillväxt. En vetenskaplig rapport hävdade att det gick åt 25 % mindre föda för att producera samma vikt GM atlantlax som icke-modifierad lax och att detta till viss del beror på att transgena fisken bättre utnyttjar andra energikällor än protein som fisken istället använder för att bygga upp kroppen (Tibbetts *et al.*, 2013). Detta gör också att transgena laxen behåller mer kväve

än motsvarande icke-transgena. Även om procenttalen varierar så är det klart att konvertering, från konsumerad föda till laxkött, ökat.



Figur 2. Figur från AquaBountys hemsida (<http://aquabounty.com/innovation/technology/>) som visar på en snabbare tillväxt jämfört med en "standardlax".

Transgenen hos unga GM-atlantlaxar verkar inte vara aktiv, eller i alla fall inte påverka fenotypen, fram till tidigt larvstadium. Man har inte noterat skillnader i utveckling eller tillväxt mellan transgena och icke-transgena individer förrän i stadier efter att fisken börjat äta (Moreau *et al.*, 2014). Detta är en viktig skillnad mot den välstuderade silverlaxen där man noterat en accelererad embryoutveckling hos GH-modifierade individer relativt vildtyp (Sundström *et al.*, 2005). Enstaka studier på beteende hos transgena Atlantlaxar har inte kunnat notera några skillnader i territorialitet hos yngel (Moreau *et al.*, 2011), men parr uppvisade ökat risktagande när föda fanns tillgängligt (Abrahams and Sutterlin, 1999). Det saknas studier kring AquAdvantagelax roll som predator och även andra varianter av transgen atlantlax.

Hos atlantlax är det inte ovanligt att hanar könsmodnar redan i parrstadiet, det vill säga innan de vandrat ut i havet och vuxit till sig. Denna tidiga könsmodnad verkar ske i mindre utsträckning hos GH-transgena atlantlaxar jämfört med icke-transgena (Moreau and Fleming, 2012). Inverkan på könsmodnad hos honor har inte undersökts, men de triploida AquAdvantagelaxarna kommer inte att könsmodna. Även om GH-transgena hanar verkar ha nedsatt reproduktiv framgång har de visats sig kunna konkurrera om honor, delta i parningar och producera duglig avkomma. Eftersom AquAdvantagelax är enbart sterila honor är detta bara relevant för den situation då en AquAdvantagelax, där triploiditeten inte lyckats, skulle komma ut i naturen, alternativt att avelsfisk rymmer.

Sidoeffekter av modifieringen

Det finns en begränsad mängd information rapporterat om AquAdvantagelax förändringar i beteende och fysiologi i den vetenskapliga litteraturen. Studier som redovisas i NADA (s 36-48) på GH-transgena atlantlaxar (troligen samma linje som AquAdvantagelax men diploida) har visat på skillnader i ett antal olika biologiska aspekter men dessa är förväntade med tanke på den snabba tillväxten och FDA anser inte att några av dem inverkar på fiskens hälsa eller säkerhet under normala odlingsförhållanden. Effekterna redovisas för bland annat olika fysiska strukturer (gälar, fenor, hjärta, käke), förekomster av inflammation och mineralisering av vävnad.

Det finns en del kunskap om GH-transgen atlantlax och förhållandevis mycket information om förändringar hos silverlax som modifierats på liknande sätt med GH-gener. Det är dock viktigt att notera att effekterna av GH genen är

så varierande att man inte med säkerhet kan säga hur en art kommer reagera baserat på en annan arts respons.

På grund av den bristfälliga kunskapen om vilka sekundära effekter som uppstått hos AquAdvantagelax som en följd av modifieringen, måste följande resonemang anses som delvis spekulation baserat på kunskap från andra system. En tänkbar kostnad av den ökade tillväxten är ett reducerat immunförsvar. Sjukdomar som noterats hos AquAdvantagelax är Infectious Salmon Anemia Virus (ISAV) och furunculosis (*Aeromonas salmonicida*). Dock finns ingen data på om detta går utöver vad en vild lax skulle erfara eller motsvarande domesticerad odlingslax under samma förhållanden. Om odlingen av AquAdvantagelax håller tillräcklig hög kvalitet med avseende på vatten och sjukdomar kommer inte ett nedsatt immunförsvar att realiseras till ökad sjukdomsförekomst. Problemet skulle snarare i så fall vara relevant om AquAdvantagelax kommer ut i naturen där deras överlevnad kan minska på grund av sjukdomar. På samma sätt kommer predation, som är en klarlagd kostnad för den höga tillväxten hos flertalet GH-transgena fiskarter, inte att vara relevant i odlingen men mycket väl så i naturen.

För den mer studerade silverlaxen finns indikationer på att nästan alla aspekter av fiskens biologi förändras så snart som transgenen är aktiv. Antingen ökar eller minskar egenskapernas kvalitet med avseende på överlevnad och reproduktion, men problemet är att riktningen ofta beror av den miljö som fisken studeras. Dock måste noteras att det finns viktiga skillnader i biologin mellan atlantlax och silverlax liksom skillnader i effekten av transgenen (som är olika hos de modifierade varianterna) vilket gör det svårt att veta vilka aspekter som kan och vilka som inte kan extrapoleras mellan de modifierade arterna. En viktig sådan skillnad är som nämnts ovan att hos silverlax verkar transgenen redan på embryostadiet medan den hos atlantlaxen inte verkar påverka fisken förrän i tidiga yngelstadier. Eftersom tidiga yngelstadier är en kritisk period i laxars liv kan detta ha konsekvenser som är svåra att uppskatta utan vidare studier. Små förändringar som agerar under tidiga stadier kan få stor inverkan under tidens gång, speciellt alla egenskaper som på något sätt påverkas av individens storlek.

Kort bakgrund om forskningen

Hur idén föddes

I en studie av Palmiter och kollegor (Palmiter *et al.*, 1982) mikroinjicerades råttans GH-gener i möss och man noterade en snabbare tillväxt och större maxstorlek. Detta stimulerade vidare forskning i förhoppning om att kunna snabba på tillväxten hos våra vanliga produktionsdjur, men resultaten blev oftast missbildade individer snarare än snabbare tillväxt. Fisk verkade fungera bättre och svarade med den önskvärda ökade tillväxten. En teori är att flera av våra vanliga produktionsdjur redan har selekteras för snabb tillväxt så att en ytterligare ökad stimulans gick över gränsen för vad organismens biologi klarade. Fisken däremot var ofta relativt vild i sin genetiska uppsättning och flera fiskarter har uppvisat snabbare tillväxt som en följd av GH-transgenes. Som stöd för detta resonemang har visats att selekterad regnbåge med snabb tillväxt inte ökade nämnvärt i tillväxt efter att de försetts med GH-transgener medan individer av genetisk vildtyp uppvisade en kraftig tillväxtökning (Devlin *et al.*, 2001).

Den första generationen av snabbväxande transgen atlantlax skapades 1989 (Du *et al.*, 1992). Efter mikroinjektionen tog man fram två linjer, α och β . Av dessa var det α som uppvisade bäst tillväxt och blev den linje som man arbetade vidare med. Denna är nu känd som EO-1 α och blir efter hanteringen i Figur 1 till AquAdvantagelax. Vidare sker selektion antagligen av lämpliga individer till avelsfisk, det vill säga sådana individer som uppvisar god tillväxt och hälsa utan större missbildningar. Tanken bakom arbetet har nog alltid varit att snabba på tillväxten för att kunna användas för humankonsumtion, men när idén till just AquAdvantagelax föddes är mer osäkert. Första ansökan till FDA skickades in 1995 så det tog i alla fall minst 20 år från att idén kläcktes till att företaget fick godkännande att sälja produkter från de vuxna fiskarna.

Formella förutsättningar

Livsmedelssäkerhet och skydd av naturen

Inför beslutet ställde FDA krav på livsmedelssäkerhet, att transgenen inte ger upphov till lidande för djuren, att transgenens effekter över tid är stabilt och att fisken inte utgör ett hot mot det naturliga ekosystemet. FDA begärde in material från ”sponsorn”, det vill säga företaget AquaBounty Technologies som står bakom AquAdvantagelaxen. Åtminstone en del av detta material publicerades sedan under 2013. Därefter gavs allmänheten möjlighet att inkomma med kommentarer. Under 2015 utkom sedan reviderade dokument från FDA där ytterligare information om AquAdvantagelaxen tillkommit. Följden blev att AquAdvantagelax godkändes i november 2015 för försäljning på den amerikanska marknaden om de odlats under de förutsättningar som angett i dokumenten. Amerikanska myndigheter hittade inga bevis för att en tillåtelse av AquAdvantagelax skulle resultera i signifikanta negativa effekter på USAs miljö (EA s 119-120). Man menar att risken för rymning är mycket låg, en förrymd individ har mycket låga chanser att överleva, och att överlevande individer inte kommer att kunna reproducera sig eftersom de är sterila. Ett politiskt bråk bland senatorer, framför allt pådrivet av representanterna från Alaska, resulterade strax därefter i ett importförbud på AquAdvantagelax. Eftersom AquAdvantagelax produceras i Kanada och växer upp i Panama innebär detta i praktiken att fisken i praktiken inte kunde säljas i USA. Kärnfrågan i konflikten gällde om FDA borde kräva märkning av produkter från AquAdvantagelax eller inte.

År 2012 mottog kanadensiska myndigheter ansökan om att få börja sälja AquAdvantagelax i Kanada. Detta ledde till att Health Canada och Canadian Food Inspection Agency i maj 2016 godkände AquAdvantagelax till försäljning i Kanada. Kanadensiska myndigheter motiverade sitt beslut med att AquAdvantagelax inte utgör någon större risk för människors hälsa än annan lax på den kanadensiska marknaden och att de har samma näringsmässiga sammansättning som annan odlad lax. Enligt uppgifter från en pressrelease på AquaBountys hemsida www.aquabounty.com såldes i Kanada ungefär 5 ton färsk AquAdvantagelax under sommaren 2017. AquaBounty räknar med att kunna påbörja försäljning i USA andra halvan av 2019. Dock måste importstoppet först hävas vilket troligen inte kommer ske förrän FDA tagit beslut om regler kring märkning. Försäljningarna i Kanada gjordes utan märkning om att fisken är modifierad på något sätt. Någon köpare har inte angetts och ingen har heller gått ut med att vara köpare.

Kanadensiska myndigheter kräver normalt sett bedömning av risken för invasion under New Substances Notification Regulations (Organisms) enligt Sektion 106(8) i Canadian Environmental Protection Act (CEPA) 1999. AquaBounty sökte dock undantag från detta med motiveringen att de kommer förhindra att AquAdvantagelax kommer ut i naturen. I sin rapport föreslog Department of Fisheries and Oceans Canada att ge undantag från kraven om AquaBounty kunde visa att AquAdvantagelax är så inneslutna att de inte utgör någon risk för den kanadensiska miljön (DFO, 2013). Bedömningen blev att AquAdvantagelax antas hållas under så strikt kontroll att risken för rymningar är försumbar och därför rekommenderas att bevilja undantaget. Rekommendationen gällde då bara under de förutsättningar som angetts i ansökan till FDA. Nya förhållanden i odlingen skulle därför kunna föranleda krav om ny utredning enligt ”Significant New Activity”. När beslut väl togs verkar dessa detaljer inte ha kommit med och andra aktörer kan möjligen börja odling utan samma rigorösa krav. Exakt under vilka förutsättningar som detta kan komma att ske är oklart innan någon prövar. För närvarande verkar

AquaBounty ha ambitionen att expandera till Rollo Bay på Prince Edward Island till en produktionskapacitet av 250 ton AquAdvantagelax per år.

Odlingsförutsättningar

Hur odlas fisken

Avelsfisk hålls på Prince Edward Island (PEI), Kanada. Där produceras ägg som sedan fraktas till Panama för tillväxt. Vid en vikt av cirka 25 gram flyttas fisken från inomhusodling till utomhusodling där de hålls fram till att de uppnått 1-3 kilograms vikt då de slaktas. Hela denna process sker i sötvatten vilket skiljer sig från annan laxodling där fisken flyttas från sötvattenstankar till nätkassar i havet för den snabba tillväxtfasen. Större tankar på Prince Edward Island (PEI) är på 11 kubikmeter och de i Panama 85 kubikmeter. Fisken matas med kommersiellt laxfoder vars storlek anpassas efter fiskens storlek. Enligt företagets egen hemsida kommer all odling ske i landbaserade tankar. Enligt gällande tillstånd är detta också den enda möjligheten.

Var odlas fisken

Den initiala ansökan handlade om att ha avelsfisk på Prince Edward Island (PEI), östra Kanada. Befruktade ägg skickas sedan till Panama där fisken låts växa upp till slaktstorlek. Produkterna skall sedan skickas frysta till USA. Huvudbyggnaden på PEI omfattar 860 kvadratmeter av odlingsområde och ytterligare 280 kvadratmeter lab, kontor och allmänt utrymme. Odlingområdet består av två delar; tidiga stadier med ägg och yngel och tillväxtområde med yngel, smolt och vuxen avelsfisk. Tankar varierar från 200 liter till 11 300 liter.

Under 2017 köpte AquaBounty ytterligare en anläggning i Rollo Bay, PEI för både avelsfisk och produktion av AquAdvantagelax vilken dock i skrivande stund inte ännu är godkänd av kanadensiska hälsoministeriet även om de provinsiella myndigheterna godkänt anläggningen. AquaBounty har även köpt en anläggning i Albany, Indiana för 14,2 miljoner dollar med förhoppning att kunna göra första slakt tredje kvartalet 2019. Kapaciteten är 1 200 ton vilket skulle motsvara cirka 10 miljoner dollar i dagens laxpris. Detta skulle utgöra en liten andel av de två miljarder dollar som utgör hela USA laxkommers.

Hur förhindrar man ekologiska konsekvenser?

Hanteringen av risken att AquAdvantagelax eller annan GM-lax kommer ut i naturen ligger på tre nivåer. Först handlar det om att minimera risken att GM individer rymmer, till exempel via oplanerat frisläppande från avelsanläggning, under transport eller från tillväxtanläggningen. Sedan minimeras effekterna genom en kort livslängd, typiskt genom att omgivningen är olämplig för lax. Slutligen försöker man göra fisken steril för att förhindra att fisk med transgenen kan sprida sig och etablera sig i naturen. Det senare gäller så klart inte avelsfisken, men denna förekommer i mindre antal och är då lättare att hålla under kontroll.

Minimera risken för rymning

I bedömningen av odlingarna har FDA och DFO tagit hänsyn till riskerna för jordbävningar, översvämningar och andra naturkatastrofer. I korthet har dessa bedömts tillräckligt osannolika för att inte utgöra något reellt hot. AquaBounty har i sina anläggningar 3-5 (PEI) och 4-12 (Panama) mekaniska barriärer för att förhindra rymningar. Dessa handlar primärt om galler för vattenutflödet.

Området på PEI är omringat av ett 2,5 meter högt metallstaket. Fönster på markplan har galler och alla dörrar är av stål. Åtkomst kräver nyckel eller intercom med personal. Produktionsområdet är videoövervakat dygnet runt, med infrarödkameror och rörelsedetektorer. Personal finns på plats dygnet runt. Personal behöver personligt tillträde och videoövervakning skall förhindra att de tar med sig fisk olovligen från anläggningen.

I Panama ligger anläggningen på 1 500 meters höjd och består av en byggnad för inkubering av ägg, hållning av yngel, karantän, foderförvaring och kontor. Vid cirka 25 grams vikt flyttas fisken ut till fyra stora tankar vardera på 85 kubikmeter där de hålls tills slakt sker vid 1-3 kilograms vikt. Dessa tankar omges av taggtrådsstängsel och täcks med nät för att förhindra att djur eller obehöriga människor får tillträde. Företaget ansvarar själva för kontroll och övervakning, men kan även anställa tredje part för detta. Någon kontroll från myndigheter verkar inte finnas eller krävas idag.

Minska överlevnad efter rymning

I fall av rymningar tänker man sig att chansen för överlevnad hos rymlingarna är låg. För avelsanläggningen kan ägg komma ut men dessa överlever inte i det salta vattnet kring PEI. Transport av ägg mellan avelsanläggning på PEI och produktionsanläggning i Panama sker i kylbehållare och under bevakning av tjänsteman. Vid en eventuell olycka är risken stor att äggen hamnar i saltvatten eller på land där de inte kan överleva. Överlevnad av äldre fisk från avelsanläggningen bedöms som hög runt PEI. Men man antar att dessa ändå skulle få svårt att klara sig eftersom vild atlantlax saknas i omgivande vatten och att transgenen och domesticeringen har försämrat fiskens förmåga att överleva i naturen. Produktionsfisken i Panama kan antagligen överleva i de övre delarna av ån dit de rimligen kan rymma, men för att komma ut i havet måste fisken passera flera vattenkraftverk. Om de ändå skulle nå havet möts de av varmt vatten som omodifierad atlantlax (GM laxens värmeterolerans har inte undersökts, eller åtminstone inte rapporterats) inte överlever i speciellt länge. Eventuella ekologiska effekter av de förrymda fiskarna skulle enligt detta resonemang begränsas till en kort period, det vill säga till den livstid som individen har i naturen och som antas vara kort.

Minska risken för etablering och spridning

Om individer mot förmodan skulle överleva efter rymning återstår frågan om de kan sprida sig och generera avkomma. Det primära hindret för reproduktion är att AquAdvantagelax består av sterila honor. Steget att ta fram enbart honor av AquAdvantagelaxen (se Figur 1) är säkert, men metoder för att göra honorna sterila genom högt tryck är inte hundra procentigt säkra. Runt Panama antas de ändå inte kunna reproducera sig eftersom det inte finns hanar av atlantlax i vattnen runt Panama. Man menar även att avståndet för en fertil AquAdvantagelax till närliggande populationer av atlantlax med hanar är både för långt och genom ogästvänliga vatten för att det skall kunna anses som möjligt. Risken skulle snarare bestå i förrymd avelsfisk som är fertil och som skulle kunna överleva länge nog och hitta lämpliga miljöer och partners. Det finns studier som tyder på att GH-transgen atlantlax kan reproducera sig med vilda atlantlaxar (Moreau *et al.*, 2011). Resonemanget som kanadensiska myndigheter (DFO) förde sammanställdes i en tabell som återges i översättning i Tabell 1.

Tabell 1. Modifierad summering av kanadensiska myndigheters bedömning av risk för rymning, överlevnad och etablering av AquAdvantagelax. Risknivå på bedömning och inom parentes hur pålitligt denna bedömning anses vara. (DFO, 2013).

| Rymningsväg | Rymning | Överlevnad | Reproduktion | Exponering |
|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Tillfälligt från avelsanläggning | Försumbar (relativt pålitligt) | Hög (hög pålitlighet) | Hög (relativt pålitligt) | Försumbar (relativt pålitligt) |
| Återkommande från avelsanläggning | Försumbar (hög pålitlighet) | | | Försumbar (hög pålitlighet) |
| Från produktionsanläggning | Försumbar (hög pålitlighet) | | | Försumbar (hög pålitlighet) |
| Olycka i transport | Försumbar (relativt pålitligt) | Försumbar (relativt pålitligt) | Försumbar (hög pålitlighet) | Försumbar (relativt pålitligt) |
| Restprodukter | Försumbar (hög pålitlighet) | n/a | n/a | Försumbar (hög pålitlighet) |
| Slutsats | | | | Försumbar (relativt pålitligt) |

Tänkbara effekter i miljön om fisken rymmer

Bedömningen av ekologiska effekter av förrymda AquAdvantagelaxar tar hänsyn till sex olika aspekter som går igenom nedan. Genomgående förväntas effekterna vara beroende av antalet AquAdvantagelaxar som kommer ut i den lokala miljön, hur långlivade de är i naturen och om de kan reproducera sig och generera livsduglig och fertil avkomma. Fler individer kan antas ha en större effekt, långlivade har mer tid att inverka på miljön och vid reproduktion kan effekterna bli långsiktiga. Likaså kommer inverkan att vara beroende av rörelsemönster. Om AquAdvantagelax förflyttar sig på andra sätt eller till andra områden än vild atlantlax kommer inverkan således att kunna ske utanför den vilda atlantlaxens normala utbredning. Inga studier på denna typ av beteende finns för AquAdvantagelax men hos GH-transgen silverlax finns studier som visar på annorlunda rörelsemönster och migratorisk timing som en effekt av transgenen. Andra aspekter som påverkar osäkerheten är miljöeffekter under uppväxt (Sundström *et al.*, 2007), okunskap om skillnader och likheter mellan experimentella förhållanden och den variation som finns in naturen.

Resonemanget om effekter i naturen blir därför till stor del spekulativa och baserade på bristfällig kunskap från andra GH-transgena arter. Tabell 2 summerar den kanadensiska myndighetens DFO resonemang om hur förrymda individer påverkar omgivningen.

Tabell 2. Modifierad summering av kanadensiska myndigheters bedömning av ekologiska risker med AquAdvantagelax. Risknivå på bedömning och hur pålitlig denna bedömning anses vara. (DFO, 2013).

| Bedömning avser | Risk | Osäkerhetsbedömning |
|--------------------|-------|---------------------|
| Vilda populationer | Hög | Relativt osäker |
| Byten | Medel | Hög osäkerhet |
| Predatorer | Låg | Hög osäkerhet |
| Konkurrenter | Medel | Relativt osäker |
| Habitat | Låg | Hög osäkerhet |
| Biodiversitet | Okänd | |
| Slutsats | Hög | Relativt osäkert |

Vilda populationer av atlantlax

Effekter av förrymda AquAdvantagelaxar på vilda atlantlaxar förväntas ske genom konkurrens och genetisk inkorsning, det vill säga att genetiskt material inklusive transgenen förs i den vilda laxstammen. Kunskapen om faktiska följder saknas och studier har gjorts under begränsade miljöer, med surrogat och andra modellsystem. Det är inte heller känt hur AquAdvantagelax eller avelsfisk skulle komma att utvecklas under naturliga förhållanden vilket för GH-transgen silverlax har en stor inverkan på vidare potentiella effekter i naturen (Sundström *et al.*, 2007; Sundström *et al.*, 2016).

Det finns relativt mycket kunskap om hur förrymd odlad icke-GM lax inverkar negativt på vild lax. Viktigast är en minskad reproduktionsförmåga hos avkomman mellan odlad och vild fisk som en följd av att odlad lax förändrats i tillväxt, morfologi, fysiologi och beteenden (Glover *et al.*, 2017). Vissa av dessa negativa effekter kan man anta att även GM-lax kan erfaras på liknande sätt eftersom de har tagits fram från avlad fisk utöver transgenen. Andra effekter, framför allt från transgenen, kommer antagligen ge nya effekter som vi ännu inte känner till.

Egenskaperna från transgenen ärvs på ett "allt-eller-inget" sätt. Om en hemizygot GM lax (transgenen bara på ena kromosomen) parar sig med en vild lax ärver den enskilda avkomman antingen transgenen och kan då växa snabbt, eller så ärver den inte transgenen och kommer då inte heller kunna uppvisa samma egenskaper som de syskon som bär på transgenen. Hos en konventionellt avlad lax som parar sig med en vild lax kommer avkomman uppvisa egenskaper som ligger mitt emellan föräldrarnas egenskaper (Tymchuk *et al.*, 2007). Med andra ord, effekterna av avel halveras för varje generation medan effekterna av en transgen antingen överförs helt eller inte alls. På längre sikt kan dock närvaro av transgenen inverka på hur resten av fiskens gener gynnas eller missgynnas i det naturliga urvalet (Ahrens and Devlin, 2011). Detta förutsätter dock att GM-laxen överlever och reproducerar sig över många generationer.

Bytesdjur

Den uppenbara risken för bytesdjur är den ökade aptiten hos AquAdvantagelax relativt vilda atlantlaxar. AquAdvantagelax äter mer på kortare tid och detta kan mycket väl inverka negativt på bytespopulationers storlek. Det finns även risk att andra organismer som inte är en del av den vilda atlantlaxens föda kan komma att ingå i AquAdvantagelaxens föda. Detta är dock inte studerat hos AquAdvantagelax, men sådana effekter har noterats hos GH-transgen silverlax (Sundström *et al.*, 2004) som även kan utnyttja sämre föda (Raven *et al.*, 2006). Förändringar av bytespopulationen kan ge mer omfattande förändringar i ekosystemet genom sekundära effekter på bytets konkurrenter och egna byten. Det är därför mycket svårt att på förhand förutse

konsekvenserna av förrymda AquAdvantagelaxar på samma sätt som det är svårt att förutspå vilka ekologiska effekter exotiska arter har innan de har spridit sig och effekterna är uppenbara. Lax från odling har ofta, åtminstone initialt efter frisläppande, problem med att ställa om från pellet till naturliga byten. Hur AquAdvantagelax reagerar på naturliga byten har inte studerats.

Predatorer

Det saknas empirisk kunskap om hur predatorer på AquAdvantagelax påverkas av en rymning. För att någon mätbar inverkan på predatorerna ska kunna ske måste antagligen stora antal, eller återkommande, AquAdvantagelaxar rymma eller de på något sätt etablerar sig i naturen och på sätt blir vanliga. För den enskilda predatören kan tänkas att AquAdvantagelax skulle kunna vara toxiskt på grund av högre nivåer GH och IGF-1. Men AquAdvantagelax har av myndigheterna FDA och DFO ansetts vara acceptabla för båda humankonsumtion och djurfoder så detta verkar inte vara en rimlig slutledning.

Ett rimligare scenario är att AquAdvantagelax löper större risk att bli uppätta av predatorer så att effekterna av dem blir kortvariga under förutsättning att det inte sker kontinuerliga rymningar/frisläppningar. GH-atlantlax uppvuxen i en odlingsmiljö verkar mer risktagande och löper större risk att bli uppäten (Abrahams and Sutterlin, 1999) vilket är ett generellt mönster hos snabbväxande fisk.

Konkurrenter

Konkurrenter till AquAdvantagelax kan påverkas genom AquAdvantagelaxens ökade konsumtion vilket minskar tillgängligheten av byten direkt eller indirekta via effekter på andra arter. AquAdvantagelax kan även påverka konkurrenter genom inverkan på populationsstorleken av vild atlantlax. Matematiska modeller antydde att inkorsning av en GH-transgen kan slå ut den lokala populationen (Howard *et al.*, 2004). Den närbesläktade öringen kan även påverkas genom hybridisering med GH-transgen atlantlax vilket visats i studier i experimentell miljö (Oke *et al.*, 2013).

Habitat

AquAdvantagelaxens direkta inverkan på habitat är troligen låg, men lax gräver i botten i samband med lek och detta skulle kunna ge lokala effekter på habitatet. Annorlunda spridningsmönster skulle kunna ge upphov till effekter på habitat som annars inte besöks av atlantlax. Mer troligt är att habitatet påverkas indirekt via inverkan på konkurrenter eller bytesdjur som kan ge upphov till kaskadeffekter.

Biodiversitet

Effekter på biodiversitet är svåra att uppskatta men kan bli en följd av ovan nämnda faktorer. Atlantlax lever ofta vidare efter lek och förväntas inte ha samma effekt på näringsutförsel i omgivande terrestra system som flera av stillahavslaxarna har (Schindler *et al.*, 2003). En modelleringsstudie som fokuserade på GH-transgena silverlaxar i ett lokalt ekosystem kom fram till att enstaka rymningar av icke-fertila laxar inte påverkade ekosystemet nämnvärt (Li *et al.*, 2015). Dock sågs effekter om andelen transgen lax var runt 20 % av den totala odlingsproduktionen i området. Effekterna var känsliga för laxens bytesval men författarna noterade även att klimatförändringar som påverkade andra organismer i näringskedjan kunde ha större effekter än de förrymda laxarna.

Konsumentreaktioner

Är det farligt att äta AquAdvantagelax?

FDA återgav i sina dokument en del data kring näringsinnehåll och sammansättning av AquAdvantagelax som en följd av att de är transgena och triploida. Inga större skillnader noterades från vanliga odlingslaxar och de skillnader som upptäcktes hänfördes till triploidi, säsong vid provtagning, uppväxtmiljön vid slakt, eller en kombination av dessa faktorer snarare än som en följd av framtagandet av AquAdvantagelax och transgenen (NADA s 37). Data som ingick var på nivåer av tillväxthormon⁷ (GH), trijodtyronin (T₃) och tyroxin (T₄)⁸, insulinliknande tillväxtfaktor 1⁹ (IGF1), estradiol¹⁰, 11-ketotestosteron och testosteron¹¹. Dessa studier fick viss kritik då halterna låg under de detekterbara för tillväxthormon och provstorlekarna generellt var låga. Studierna var utformade så att det inte var lätt att hitta skillnader om sådana skulle finnas. FDA antog dock att halterna av GH var låga och även om de var förhöjda hos AquAdvantagelax så anser FDA inte detta vara ett problem för humankonsumtion då laxens hormon inte binder människans receptorer. Högre nivåer av IGF1 hos AquAdvantagelax jämfört med icke-transgen lax ansågs inte heller vara av oro då halterna ligger inom marginalen för vad som finns i annan mat. Likaså drar man slutsatsen att AquAdvantagelax inte avviker nämnvärt från annan odlad lax i fråga om protein, fett, och vitaminer (NADA s 107). Slutsatserna om AquAdvantagelax som tjänlig föda åt människor gäller även som djurföda. Kanadensiska myndigheter verkar ha antagit samma ståndpunkt utan vidare undersökningar.

Marknadens respons

Eftersom troligen ingen idag vet om de har konsumerat AquAdvantagelax eller inte bygger alla reaktioner på förväntningar eller antaganden. Den rapportering som sker via media eller bloggare är ofta polariserad som antingen för eller emot AquAdvantagelax (eller allmänt genetiskt modifierad mat). Redan innan AquAdvantagelax godkändes gick en del större grossister och butikskedjor ut med att de skulle bojkotta laxen, bland dessa bland annat IGA Quebec, WholeFoods, Trader Joes, Aldo och Costco. Under 2017 såldes, enligt AquaBountys pressrelease den 4 augusti, fem ton AquAdvantagelax till en icke namngiven köpare. Självklart har flera journalister efterfrågat vem köparen är men AquaBounty vill inte säga något och ingen köpare har själv trätt fram. Importen till Kanada verkar ha gått via Quebec enligt uppgifter från

⁷ Tillväxthormon, eller somatotropin, stimulerar bland annat till celledelning och tillväxt. För höga halter kan ge upphov till akromegali.

⁸ Trijodtyronin (T₃) och tyroxin (T₄) är inblandade i många fysiologiska processer däribland tillväxt, utveckling och ämnesomsättning. Höga halter är kopplade till struma.

⁹ Insulinliknande tillväxtfaktor 1 (IGF1) är inblandat i bland annat tillväxt och reglering av blodsockernivån via inverkan på insulin. Finns viss koppling mellan höga nivåer och risken för vissa typer av cancer.

¹⁰ Estradiol betraktas ofta som ett kvinnligt könshormon med sexuella funktioner. Höga halter är kopplat till cancer och feminisering av män.

¹¹ Testosteron betraktas ofta som ett manligt könshormon med sexuella funktioner. Höga halter är kopplat till cancer och maskulinisering av kvinnor.

miljöorganisationer som undersökt officiell importstatistik av laxprodukter från Panama till Kanada.

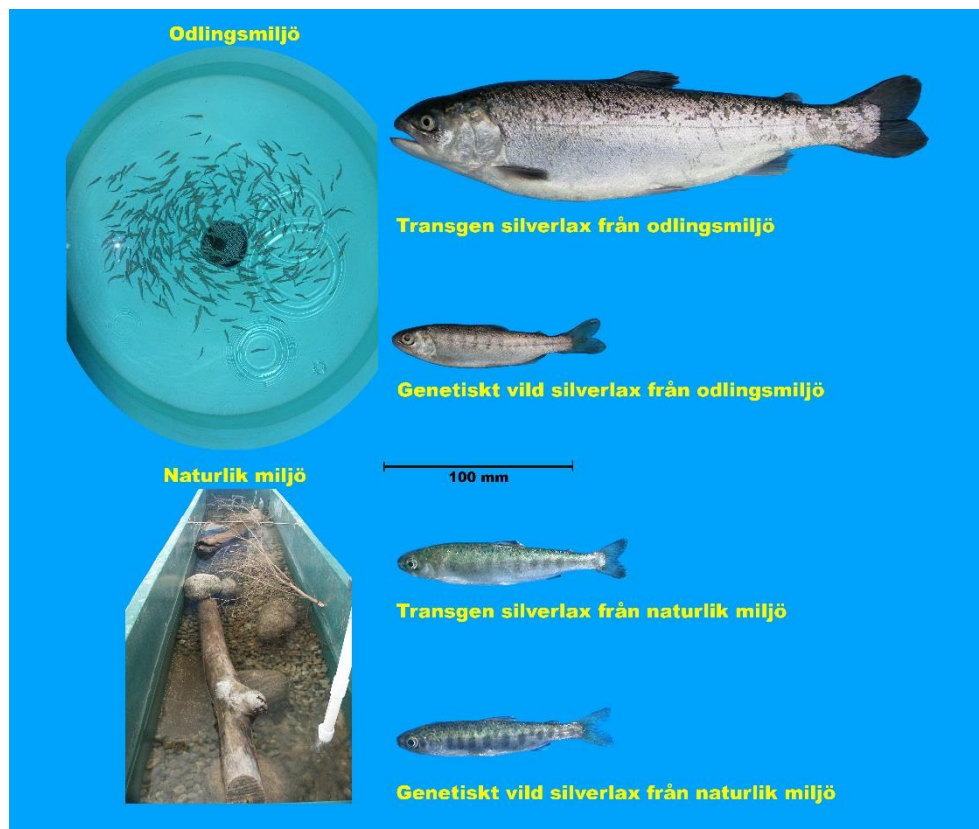
Eftersom det inte finns krav på märkning i Kanada så innebär detta att AquAdvantagelax kan finnas i butiker utan att kunderna vet om detta och flera organisationer i Kanada har uttalats sig negativt om bristen på märkning. Utan märkning finns risken att konsumenter helt undviker att köpa alla former av atlantlax för att inte riskera att köpa AquAdvantagelax. Eftersom ingen konsument ännu vet om de ätit laxen eller inte måste slutsatsen vara att aversionen inte bygger på att AquAdvantagelax inte smakar gott utan att det är andra saker som man ogillar. Flera stora grossister, bland annat Sobeys, Loblaws och Metro som tillsammans ansvarar för runt hälften av all grossistverksamhet i Kanada, säger att de inte kommer sälja AquAdvantagelaxen.

Spårning i mat och natur

Det är relativt enkelt att skilja mellan en vild atlantlax från naturen och en AquAdvantagelax som vuxit upp i en odlingsanläggning. Värt att notera från studier på GH-transgen silverlax är hur mycket miljön där fisken växer upp kan påverka dess utseende (Figur 3). Det kanske är lätt att skilja en förrymd transgen fisk från en vild lax, men om den transgena laxen växer upp i naturen kan det vara svårare att skilja den från vildfisken utan genetiska analyser (Sundström *et al.*, 2015). Om AquAdvantagelaxen uppvisar lika stor flexibilitet i sin utveckling har inte rapporterats, men icke-modifierad atlantlax påverkas vanligen mycket av sin uppväxtmiljö.

Möjligheten att identifiera AquAdvantagelax genom genetiska metoder är därför av vikt och av speciellt intresse eftersom produkter från dem inte behöver märkas i dagsläget. Möjliga metoder har utvecklats sedan flera år tillbaka för andra genetiskt modifierade organismer (Hamels *et al.*, 2009). Nyare forskning har även fokuserat på tillämpning för AquAdvantagelax. Förekomst av generna för atlantlaxens tillväxthormon (GH1) har kunnat detekteras ner till 0.01% atlantlax i ett prov (Hafsa *et al.*, 2016). Samma metod borde kunna användas för att detektera förekomst av AquAdvantagelax.

Det finns även värde av att kunna detektera förekomsten av AquAdvantagelax indirekt genom förekomsten av transgen-DNA i vatten, så kallat eDNA (environmental DNA). Genom att undersöka vattenprover skulle man möjligen kunna avgöra om en rymning skett från en odlingsanläggning (Barnes and Turner, 2016). Vidare undersökningar krävs dock av hur användbar denna metod är för just AquAdvantagelax för att nå en tillräckligt pålitlig nivå och kunna skilja mellan DNA som kommer genom vatten från en godkänd odlingsanläggning till skillnad mot DNA som kommer från en förrymd individ.



Figur 3. Betydelsen av uppväxtmiljön på effekterna av transgenen hos silverlax. Notera hur transgen fisk växer sig stor i odlingsmiljön (översta fisken) men liknar en vildfisk om den växer upp i en mer naturlig miljö (andra fisken nerifrån). Storleken på de vilda fiskarna från samma miljöer skiljer sig nästan inte alls. Detta betyder att de ekologiska riskerna med förrymd, snabbväxande transgen fisk troligen kommer skilja sig markant beroende på fiskens uppväxtmiljö.

Andra risker som utvärderats

Myndigheterna i USA och Kanada har utvärderat indirekta hälsorisker med AquAdvantagelax genom till exempel direkt kontakt med hud, genom att simma i samma vatten som AquAdvantagelax eller genom inandning i närkontakt med AquAdvantagelax eller dess produkter. I korthet kan sammanfattas att personal som arbetat med AquAdvantagelax inte rapporterat några problem som kan härledas till fisken. Det finns inga studier som tyder på att AquAdvantagelax avger eller innehåller något toxin och inte heller finns anledning att tro så. Risken för en allergisk reaktion kan inte heller anses vara större än för annan odlad eller vild atlantlax. Fisk generellt leder sällan till allergiska reaktioner även om det kan bli vanligare i och med att fiskkonsumtion ökar runt om i världen (Sharp and Lopata, 2014).

Likaså finns inga studier som tyder på att AquAdvantagelax är eller kan bli bärare av patogener som orsakar sjukdom hos människor. Möjligtvis finns ökad risk att AquAdvantagelax är mer mottagliga för sjukdomar, men inget tyder på att detta ökar risken för spridning av dessa sjukdomar till människor. Ingen personal har under de 20-tal åren rapporterats sjuka som en följd av arbete med eller i närheten av AquAdvantagelax. I odlingen kommer riskerna för sjukdomar minimeras så detta problem kan möjligen bli mer relevant efter en rymning till naturen. Logiskt sett borde en minskad sjukdomsresistens leda till försämrad överlevnad av AquAdvantagelax jämfört med vild lax, men avsaknad av data ger inte stöd för varken det ena eller det andra scenariot. Teoretiskt kan en minskad sjukdomsresistens leda till att AquAdvantagelax bär

fler sjukdomar och därför ökar spridningen till vilda atlantlaxar, andra arter eller människor.

Affärsmässighet

Enligt pressrelease från AquaBounty såldes 5 ton AquAdvantagelax i Kanada under 2017 till marknadspris (53 000 amerikanska dollar motsvarande knappt 100 kronor kilot). I avsaknad av märkning är det svårt att uppskatta hur väl det säljer till slutkonsumenten och i vilken form det saluförs. En undersökning av intressenter i Malaysia kom fram till att attityderna bestäms av komplexa förhållanden som religion, uppfattade risker och fördelar, bekantskap med produkten och allmän uppfattning om modern bioteknik (Amin *et al.*, 2014).

Det är antagligen flera faktorer som kommer spela en roll för om AquAdvantagelax blir en framgång eller inte. Det kan bli avgörande hur marknaden svarar på laxkonsumtion i allmänhet om man inte vet om den är GM eller inte. Den landbaserade odlingen av AquAdvantagelax kan få fördelar om konventionella laxodlingen regleras hårdare ur miljösynpunkt. Kostnaden med pellets som laxarna matas med kan komma att stiga i samband med att allt fler fiskbestånd överfiskas och där har AquAdvantagelax en fördel med sin högre konverteringsförmåga. Samtidigt sker arbete med att ersätta fiskbaserat innehåll hos fiskmaten med alltmer icke-fiskbaserat.

Med tanke på att företaget nu fått godkänt till försäljning och verkar expandera blir den logiska slutsatsen att i alla fall de ser en möjlighet att gå med vinst framöver. En viktig del kan komma bli deras möjlighet att sälja de sterila äggen till odlare runt om i världen.

Slutsats

Det tog mer än 20 år från att de första stegen mot AquAdvantagelaxen togs i laboratoriet till de första produkterna såldes. Det framgår tydligt att processen dragit ut på tiden på grund av okunskap och osäkerhet om vad AquAdvantagelax är och hur de förhåller sig till andra liknande produkter som idag tillåts. Om vi litar på det material som amerikanska och kanadensiska myndigheter delat med sig av är det rimligt att de tillåter odling och försäljning enligt de premisser som ställs i tillståndet. Under dessa förhållanden kommer konsumenten inte bli sjuk och naturen kommer inte exponeras för AquAdvantagelax. Om dessa myndigheter har rätt eller fel kan bara framtiden utvisa. Risken finns att flera odlingsanläggningar tillåts där kraven inte ställs lika högt och med fler anläggningar ökar också risken att minst en gör ett misstag med följd att AquAdvantagelax kommer ut i naturen. Frågan är om de då kommer ställa till med mer problem än de konventionellt odlade laxarna som varje år rymmer i tusentals?

Litteratur

- Abrahams, M. V and Sutterlin, A. (1999) 'The foraging and antipredator behaviour of growth-enhanced transgenic Atlantic salmon', *Animal Behaviour*, 58, pp. 933–942.
- Ahrens, R. N. M. and Devlin, R. H. (2011) 'Standing genetic variation and compensatory evolution in transgenic organisms: a growth-enhanced salmon simulation', *Transgenic Research*, 20, pp. 583–597.
- Amin, L. *et al.* (2014) 'Determinants of public attitudes to genetically modified salmon', *PLoS ONE*. Public Library of Science, 9, p. e86174.
- Barnes, M. A. and Turner, C. R. (2016) 'The ecology of environmental DNA and implications for conservation genetics', *Conservation Genetics*, 17, pp. 1–17.
- Devlin, R. H. *et al.* (2001) 'Growth of domesticated transgenic fish', *Nature*, 409, pp. 781–782.
- Devlin, R. H., Sundström, L. F. and Leggatt, R. A. (2015) 'Assessing ecological and evolutionary consequences of growth-accelerated genetically engineered fishes', *BioScience*, 65, pp. 685–700.
- DFO (2013) 'Summary of the environmental and indirect human health risk assessment of AquAdvantage® salmon', *DFO Canadian Science Advisory Secretariat Science Response 2013/023*, 2013:023, p. 26.
- Du, S. J. *et al.* (1992) 'Growth enhancement in transgenic Atlantic salmon by the use of an "all fish" chimeric growth hormone gene construct', *Nature Biotechnology*, 10, pp. 176–181.
- Glover, K. A. *et al.* (2017) 'Half a century of genetic interaction between farmed and wild Atlantic salmon: Status of knowledge and unanswered questions', *Fish and Fisheries*, 18, pp. 890–927.
- Hafsa, A. Ben *et al.* (2016) 'A new specific reference gene based on growth hormone gene (GH1) used for detection and relative quantification of AquAdvantage® GM salmon (*Salmo salar* L.) in food products', *Food Chemistry*, 190, pp. 1040–1045.
- Hamels, S. *et al.* (2009) 'A PCR-microarray method for the screening of genetically modified organisms', *European Food Research and Technology*, 228, pp. 531–541.
- Howard, R. D., DeWoody, J. A. and Muir, W. M. (2004) 'Transgenic male mating advantage provides opportunity for Trojan gene effect in a fish', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, pp. 2934–2938.
- Li, L., Pitcher, T. J. T. J. and Devlin, R. H. (2015) 'Potential risks of trophic impacts by escaped transgenic salmon in marine environments', *Environmental Conservation*, 42, pp. 152–161.
- Moreau, D. T. *et al.* (2014) 'Delayed phenotypic expression of growth hormone transgenesis during early ontogeny in Atlantic salmon (*Salmo salar*)?', *PLoS ONE*, 9, p. e95853.
- Moreau, D. T. R. *et al.* (2011) 'Growth hormone transgenesis does not influence territorial dominance or growth and survival of first-feeding Atlantic salmon *Salmo salar* in food-limited stream microcosms', *Journal of Fish Biology*, 78, pp. 726–740
- Moreau, D. T. R., Conway, C. and Fleming, I. a. (2011) 'Reproductive performance of alternative male phenotypes of growth hormone transgenic Atlantic salmon (*Salmo salar*)', *Evolutionary Applications*, 4, pp. 736–748.
- Moreau, D. T. R. and Fleming, I. A. (2012) 'Enhanced growth reduces precocial male maturation in Atlantic salmon', *Functional Ecology*, 26, pp. 399–405.

- Oke, K. B. *et al.* (2013) 'Hybridization between genetically modified Atlantic salmon and wild brown trout reveals novel ecological interactions', *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 280, pp. 20131047.
- Palmiter, R. D. *et al.* (1982) 'Dramatic growth of mice that develop from eggs micro injected with metallothionein growth hormone fusion genes', *Nature*, 300, pp. 611–615.
- Raven, P. A., Devlin, R. H. and Higgs, D. A. (2006) 'Influence of dietary digestible energy content on growth, protein and energy utilization and body composition of growth hormone transgenic and non-transgenic coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*)', *Aquaculture*, 254, pp. 730–747.
- Schindler, D. E. *et al.* (2003) 'Pacific salmon and the ecology of coastal ecosystems', *Frontiers in Ecology and the Environment*, 1, pp. 31–37.
- Sharp, M. F. and Lopata, A. L. (2014) 'Fish allergy: In review', *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 46, pp. 258–271.
- Sundström, L. F. *et al.* (2004) 'Feeding on profitable and unprofitable prey: Comparing behaviour of growth-enhanced transgenic and normal coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*)', *Ethology*, 110, pp. 381–396.
- Sundström, L. F. *et al.* (2007) 'Gene-environment interactions influence ecological consequences of transgenic animals.', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104, pp. 3889–3894.
- Sundström, L. F., Löhmus, M. and Devlin, R. H. (2005) 'Selection on increased intrinsic growth rates in coho salmon *Oncorhynchus kisutch*', *Evolution*, 59, pp. 1560–1569.
- Sundström, L. F., Löhmus, M. and Devlin, R. H. (2015) 'Accuracy of nonmolecular identification of growth-hormonetransgenic coho salmon after simulated escape', *Ecological Applications*, 25, pp. 1618–1629.
- Sundström, L. F., Löhmus, M. L. and Devlin, R. H. (2016) 'Gene-environment interactions influence feeding and anti-predator behavior in wild and transgenic coho salmon', *Ecological Applications*, 26, pp. 67–76.
- Tibbetts, S. M. *et al.* (2013) 'Effects of combined "all-fish" growth hormone transgenics and triploidy on growth and nutrient utilization of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) fed a practical grower diet of known composition', *Aquaculture*, 406–407, pp. 141–152.
- Tymchuk, W. E., Sundström, L. F. and Devlin, R. H. (2007) 'Growth and survival trade-offs and outbreeding depression in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)', *Evolution*, 61, pp. 1225–1237.

AquAdvantagelax

Första genetiskt modifierade djuret att säljas för humankonsumtion

För nästan 30 år sedan tog kanadensiska forskare fram en snabbväxande lax genom mikroinjektion av gener från två andra fiskarter. Resultatet av experimentet blev så småningom produkten AquAdvantagelax som idag är godkänd för livsmedelsproduktion och försäljning i Kanada. Denna rapport ger en beskrivning av vilka förändringar som gjorts av laxens arvsmassa, vilka egenskaper detta resulterat i samt en beskrivning av hur de nordamerikanska myndigheterna bedömt riskerna med odling och konsumtion av fisken.

Havs- och vattenmyndighetens rapport 2017:36
ISBN 978-91-87967-85-6

Havs- och vattenmyndigheten
Box 11 930, 40439 Göteborg

Gullbergs strandgata 15, Göteborg
www.havochvatten.se

**Havs
och Vatten
myndigheten**
