

Substances nouvelles : résumé de l'évaluation des risques, déclarations de substances nouvelles nos 22022 et 22023

Titre officiel : Substances nouvelles: résumé de l'évaluation des risques, déclarations de substances nouvelles nos 22022 et 22023 – Annexe 5 du *Règlement sur renseignement concernant les nouvelles substances (organismes)* [RRSN (organismes)]

Organismes déclarés:

- Une lignée de *Drosophila melanogaster* génétiquement modifiée avec une insertion d'une construction contenant un gène exprimant l'IL-10 humaine et un gène marqueur équilibré sur deux équilibres chromosomiques (ci-après dénommée « souche 10 »)
- Une lignée de *Drosophila melanogaster* génétiquement modifiée avec une insertion d'une construction contenant un gène exprimant le FGF-7 humain et un gène marqueur équilibré sur un équilibreur chromosomique (ci-après dénommée souche 11)

Annexe du RRSN(Organismes) : Annexe 5 - Renseignements exigés à l'égard des organismes autres que les micro-organismes

Type d'organismes : insectes

Utilisation : bioréacteur à insectes vivants pour produire respectivement l'IL-10 humaine et le FGF-7 humain, qui seront vendus dans le commerce à des fins de recherche et développement uniquement

Quantité anticipée : confidentielle et non destinée à la divulgation

Évaluation du degré de préoccupation:

- Danger pour la santé humaine: faible
- Exposition humaine: faible
- Danger pour l'environnement: faible
- Exposition environnementale: faible

Conclusion de l'évaluation (en vertu de l'article 64 de la LCPE) : risque faible, toxicité non soupçonnée

Mesures recommandées: aucune

Dérogation : Demandée pour l'élément des renseignements 5(a) de l'annexe 5 du RRSN (organismes), en vertu de l'alinéa 106(8)a) de la LCPE.

Résumé

Les souches 10 et 11 de *Drosophila melanogaster* sont des mouches à fruits communes génétiquement modifiées qui ont été déclarées pour produire de l'interleukine-10 humaine (IL-10) et du facteur de croissance fibroblastique humain 7 (FGF-7) à des fins de recherche et de développement uniquement.

Une dérogation à l'obligation de soumettre les données d'un test visant à déterminer le pouvoir pathogène, la toxicité ou l'invasivité des souches déclarées en vertu du paragraphe 5(a) du RRSN (organismes) a été recommandée par le Programme en vertu du paragraphe 106(8)(a) de la LCPE car les renseignements sur la toxicité (incapacité à produire des toxines) ne sont pas nécessaires pour déterminer si l'organisme vivant est toxique ou susceptible de le devenir.

Sur la base de l'évaluation des renseignements fournis par le déclarant et des renseignements obtenus dans la littérature, l'évaluation des risques a conclu que le potentiel de danger et le potentiel d'exposition pour la santé humaine et l'environnement liés à la fabrication des organismes déclarés sont faibles.

Les souches déclarées ne sont pas soupçonnées d'être toxiques en vertu de l'article 64 de la LCPE, car rien n'indique que les organismes déclarés :

- auraient un effet immédiat ou à long terme sur l'environnement ou sa diversité biologique,
- pourraient constituer un danger pour l'environnement dont dépend la vie, ou
- pourraient constituer un danger pour la vie ou la santé humaine au Canada.

Aucune gestion des risques n'est recommandée.

Renseignements généraux

L'espèce *Drosophila melanogaster* est utilisée sans danger depuis longtemps en recherche et développement. Elle n'a pas d'effets néfastes connus sur les autres espèces présentes dans l'environnement et n'est pas connue pour être un vecteur de maladies. La souche 10 de *D. melanogaster* est une mouche à fruit commune génétiquement modifiée pour produire l'IL-10 humaine, qui joue un rôle dans la réponse immunitaire, la croissance et la survie cellulaire. La souche 11 de *D. melanogaster* est une mouche à fruit commune génétiquement modifiée pour produire le FGF-7 humain, qui joue un rôle dans la réponse immunitaire, la croissance et la différenciation cellulaires. Les souches 10 et 11 sont dérivées d'une souche de laboratoire de *D. melanogaster* disponible dans le commerce et seront produites dans des conditions contrôlées, dans une installation étanche et sécurisée située à Edmonton, en Alberta. La protéine recombinante produite sera utilisée exclusivement à des fins de recherche et de développement.

Danger

Le risque environnemental pour les souches 10 et 11 de *D. melanogaster* est jugé comme faible pour les raisons suivantes :

- 1) *D. melanogaster* est une espèce largement utilisée en recherche et développement, et ce, sans danger pour l'environnement. On ne lui connaît aucun effet néfaste sur les autres espèces présentes dans le milieu naturel, ni aucun rôle de vecteur de maladies. De plus, plusieurs souches modifiées de *D. melanogaster* figurent sur la Liste intérieure des substances sans qu'aucun effet indésirable n'ait été signalé.
- 2) Les souches 10 et 11 de *D. melanogaster* sont issues d'une souche de laboratoire consanguine couramment utilisée. Bien que le marqueur phénotypique inséré atténue partiellement certains inconvénients associés à la souche parentale (par exemple, la dégénérescence rétinienne et le succès reproductif des mâles), il pourrait ne pas suffire à compenser les désavantages génétiques liés à la dépression de consanguinité, notamment la perte progressive de mobilité, la réduction de la capacité de reproduction et la diminution de la résistance à divers stress. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce qu'elles se propagent efficacement dans le milieu naturel en cas de relâchement accidentel.
- 3) Le matériel génétique inséré, l'IL-10 humaine exprimée dans la souche 10 et le FGF-7 humain exprimé dans la souche 11 ne sont pas connus pour avoir des effets indésirables pathogènes ou toxiques sur les autres espèces présentes dans le milieu naturel.
- 4) Une dérogation à l'obligation des données des essais de toxicité a été accordée en vertu de l'alinéa 106(8) a) de la LCPE pour les souches 10 et 11 de *D. melanogaster*, car, après un examen minutieux de la documentation et des renseignements fournis par le déclarant, il a été conclu que des données supplémentaires sur la toxicité n'étaient pas nécessaires pour déterminer si les organismes déclarés sont toxiques ou susceptibles de le devenir.

Le risque pour la santé humaine avec les souches 10 et 11 de *Drosophila melanogaster* est jugé comme faible pour les raisons suivantes :

- 1) Les souches 10 et 11 sont des mouches à fruit génétiquement modifiées pour exprimer l'IL-10 et le FGF-7 humains sous le contrôle d'une protéine de choc thermique, de sorte que l'expression de la protéine recombinante n'est déclenchée que lorsque les conditions de température requises sont réunies. Les organismes déclarés sont issus d'une souche de laboratoire couramment utilisée, pour laquelle aucun risque pour la santé humaine n'est connu.
- 2) Les modifications génétiques utilisées pour produire les souches 10 et 11 sont bien définies, stables et ne soulèvent aucune inquiétude quant à leur impact sur la santé humaine. Aucun des organismes donneurs d'où proviennent le matériel génétique inséré n'est connu pour produire des toxines. De plus, ni le matériel génétique, ni l'IL-10 ou le FGF-2 humains ne sont associés à une quelconque pathogénicité ou toxicité chez l'être humain.

- 3) Bien que des cas de mouche à fruit sauvage soient connus pour abriter des pathogènes opportunistes humains, aucun cas d'infection zoonotique attribuable à cette espèce n'a été rapporté.
- 4) L'IL-10 et le FGF-7 humains exprimés ne devraient pas être toxiques ni allergènes, car leur structure ne présente aucune similarité avec celle d'allergènes ou de toxines connus.
- 5) Les souches 10 et 11 conservent le gène de résistance à l'ampicilline, un antibiotique omniprésent dans l'environnement et inséré dans un chromosome ne contenant aucun élément génétique connu pour faciliter le transfert horizontal d'un transgène. Par conséquent, dans l'hypothèse peu probable d'un relâchement hors de l'installation, aucun effet néfaste sur la santé humaine n'est attendu.

Les dangers liés aux organismes utilisés en milieu de travail doivent être classés conformément au Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT)¹.

Exposition

Le potentiel d'exposition environnementale aux souches 10 et 11 de *D. melanogaster* est jugé comme faible pour les raisons suivantes :

- 1) Les souches 10 et 11 sont destinées à être utilisées comme bioréacteur à insectes vivants dans une installation étanche et ne devraient pas être disséminées dans l'environnement. Aucune autre utilisation potentielle n'est envisageable pour ces souches, hormis la production de protéines destinées à un produit commercial spécifique vendu pour la recherche et le développement.
- 2) Ces organismes ont été génétiquement modifiés afin de produire des mouches présentant un phénotype à ailes frisées. Cependant, il est indiqué que ce caractère disparaîtra rapidement en quelques générations. Néanmoins, le confinement et les procédures opérationnelles normalisées (PON) mis en œuvre dans l'installation sont suffisants pour garantir le confinement de tous les stades de développement des souches de *D. melanogaster* déclarés.
- 3) Les mutations génétiques de la souche parentale et les modifications apportées aux organismes déclarés entraînent une faible résistance au stress, une reproduction moins efficace et une locomotion altérée. Dans le cas improbable d'une dissémination dans l'environnement, les organismes déclarés et leurs gènes ont peu de chances de se propager dans les populations sauvages de *D. melanogaster*.

¹ La détermination du respect d'un ou de plusieurs critères de l'article 64 de la LCPE repose sur une évaluation des risques potentiels pour l'environnement et/ou la santé humaine associés à l'exposition dans l'environnement général. Pour les humains, cela comprend, sans s'y limiter, l'exposition par l'air, l'eau et l'utilisation de produits contenant les substances. Une conclusion en vertu de la LCPE n'est pas pertinente et n'empêche pas une évaluation selon les critères du Règlement sur les produits dangereux, qui fait partie du cadre réglementaire du Système d'information sur les matières dangereuses utilisées au travail (SIMDUT) pour les produits destinés à être utilisés sur le lieu de travail.

- 4) Les protéines sont extraites uniquement du stade larvaire (les larves sont incapables de voler et ont une mobilité réduite), et les mouches adultes, représentant seulement 1 à 2 % de la population totale, sont utilisées pour le maintien et la propagation des souches déclarées. Les organismes déclarés seront euthanasiés avant l'extraction des protéines d'intérêt.

Le risque d'exposition humaine aux souches 10 et 11 de *D. melanogaster* est jugé faible pour les raisons suivantes :

- 1) La principale source d'exposition humaine aux souches 10 et 11 devrait provenir de leur fabrication dans une installation de confinement phytosanitaire de niveau 1 (PPC-1) située à Edmonton, en Alberta.
- 2) Les souches 10 et 11 ne sont pas destinées à être relâchées dans l'environnement à partir de cette installation. Les mesures de confinement en place devraient empêcher toute dissémination. Les larves seront récoltées et euthanasiées afin d'extraire l'IL-10 humaine de la souche 10 et le FGF-7 humain de la souche 11. La population générale ne devrait donc pas être exposée aux insectes vivants des souches 10 ou 11.
- 3) Dans le cas peu probable d'un relâchement accidentel de mouches adultes à ailes droites des souches 10 ou 11, ou si les mesures de confinement venaient à être modifiées, entraînant le relâchement des organismes déclarés, les conditions environnementales pourraient être favorables. En effet, les individus susceptibles de s'échapper peuvent trouver refuge dans des environnements chauds et contrôlés par l'humain, comme c'est le cas pour toutes les populations urbaines, par temps frais. Il convient toutefois de noter que les mouches à fruit sauvages vivent déjà en étroite association avec l'humain et que, par conséquent, la population générale est régulièrement exposée à ces espèces sans qu'aucun cas d'effets indésirables n'ait été signalé.

Caractérisation du risque

Compte tenu du potentiel de danger et d'exposition faible, les risques pour l'environnement et la santé humaine associés à l'utilisation des souches 10 et 11 de *D. melanogaster* pour la production d'IL-10 et de FGF-7 humains sont faibles.

Conclusion de l'évaluation des risques

Rien ne permet de conclure à un risque d'effets néfastes sur l'environnement ou de propagation dans les populations sauvages de *D. melanogaster* aux niveaux d'exposition prévus dans l'environnement à la suite d'utilisation des souches 10 et 11 pour la production d'IL-10 et de FGF-7 humains, respectivement. Le risque pour l'environnement associé aux souches 10 et 11 ne semble pas répondre aux critères des alinéas 64 a) et b) de la LCPE. Il n'existe aucune preuve suggérant un risque d'effets néfastes pour la santé humaine aux niveaux d'exposition prévus dans l'environnement par suite de l'utilisation des souches 10 et 11 pour la production d'IL-10 et de FGF-7 humains, respectivement. Le risque pour la santé humaine associé aux souches 10 et 11 ne semble pas répondre aux critères de l'alinéa 64 c) de la LCPE. Aucune autre mesure n'est recommandée.