

De minister van Volkshuisvesting
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
Mevrouw dr. J.M. Cramer
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 27 augustus 2008
KENMERK CGM/080827-02
ONDERWERP Advies 'Aanvullende vragen m.b.t. vrijstelling van cisgene planten'

Geachte mevrouw Cramer,

De afgelopen jaren bestaat er veel belangstelling voor een groep genetisch gemodificeerde planten, de zogenaamde cisgene planten. Cisgene planten zijn planten die genetisch gemodificeerd zijn met DNA dat afkomstig is van dezelfde plantensoort of met DNA dat afkomstig is van verwanten die van nature kruisbare zijn. Over cisgenese zijn verschillende publicaties verschenen en ook in de Tweede Kamer is gesproken over dit onderwerp.

In 2006 heeft de COGEM een signalering 'Vereenvoudiging van regelgeving bij genetische modificatie met planteigen genen, cisgenese, een reële optie?' (CGM/060428-05) uitgebracht, waarin zij ingaat op mogelijke risico's van cisgene planten voor mens en milieu. In deze signalering concludeerde de COGEM dat cisgene planten in sommige gevallen geen groter risico voor mens en milieu met zich mee brengen dan traditioneel veredelde gewassen. In de gevallen waarbij de risico's van cisgene planten vergelijkbaar zijn met die van traditioneel veredelde gewassen zouden cisgene planten wellicht van onderdelen van de regelgeving vrijgesteld kunnen worden. Eén van de vereisten die de COGEM hierbij stelt, is dat het geïnserteerde functionele DNA in zijn geheel uit een donorplant afkomstig is en niet opgebouwd mag zijn uit meerdere DNA fragmenten.

Op dit moment vallen zowel het vervaardigen van, als het handelen met cisgene planten onder de vergunningsplicht. In 2005 heeft de toenmalige staatssecretaris van VROM besloten om te onderzoeken of handelingen met cisgene planten onder ingeperkt gebruik vrijgesteld zouden kunnen worden van deze vergunningsplicht.

Recent heeft het ministerie van VROM de COGEM een discussiedocument voorgelegd met het verzoek om openstaande vragen met betrekking tot het vrijstellen van handelingen met cisgene planten te beantwoorden. Hieronder zal puntsgewijs worden ingegaan op de hoofdvragen.

Welke definitie voor cisgenese is een juiste weergave van deze techniek en is geschikt voor opname in de regelgeving?

De COGEM stelt voor om de volgende definitie voor cisgenese te hanteren: *Het inbrengen van DNA afkomstig van een bepaalde plantensoort in een cel van dezelfde of van een van nature kruisbare plantensoort. Het ingebrachte DNA is een ongewijzigde versie van een stuk genoom waarbij de coderende sequentie onder de controle staat van zijn eigen regulatiesignalen en introns bevat, indien*

aanwezig. Het ingebrachte DNA bevat geen sequenties van de gebruikte vector met uitzondering van T-DNA border sequenties die de cisgenen flankeren.

Is het mogelijk om cisgene planten te maken die geen T-DNA borders bevatten?

Een veel gebruikte techniek voor het vervaardigen van cisgene planten maakt gebruik van de bacterie *Agrobacterium tumefaciens*. Deze bacterie is van nature in staat om zijn DNA in het plantgenoom in te bouwen en kan zodoende worden gebruikt om het door plantenbiotechnologen gewenste DNA in een plant in te brengen. Het bacterie-DNA dat in het plantengenoem wordt ingebouwd, wordt aangeduid als het 'transfer-DNA' of kortweg T-DNA.

Het te insereren gewenste DNA wordt geflankeerd door deze T-DNA borders. Kleine gedeelten van de borders worden samen met het gewenste DNA in de plant ingebouwd. De gedeelten van de T-DNA borders die in het plantengenoem worden ingebouwd zijn 2 en 22 baseparen groot. De aanwezigheid van T-DNA borders is noodzakelijk voor het inbouwen van DNA in een plant.

Het is mogelijk om cisgene planten te verkrijgen zonder gebruik te maken van bacteriële bordersequenties. Dit kan door de T-DNA borders te vervangen door DNA sequenties die van de plant afkomstig zijn. De T-DNA borders hebben slechts een geringe lengte. Hierdoor is het in een aantal gevallen mogelijk gebleken om in het plantengenoem DNA sequenties te vinden die gelijk zijn aan de DNA sequenties van de T-DNA borders. Deze uit het plantengenoem afkomstige DNA sequenties kunnen vervolgens worden gebruikt om de bacteriële T-DNA borders te vervangen. Men spreekt dan van zogenaamde 'plant-DNA borders' oftewel P-DNA borders. De sequentie van de P-DNA borders is exact gelijk aan die van de T-DNA borders.

Herschikkingen van DNA kunnen van nature voorkomen in het plantengenoem. In theorie zou een insertie van een P-DNA sequentie hierdoor ook in de natuur kunnen optreden. Theoretisch zouden de risico's van P-DNA sequenties de risico's die van nature voorkomen daardoor niet overstijgen.

Een andere mogelijkheid om cisgene planten te verkrijgen zonder bacteriële T-DNA borders is door gebruik te maken van 'particle bombardment'. Bij deze techniek wordt het DNA dat in de plant ingebracht moet worden aan microscopische metalen bolletjes gehecht. Deze bolletjes worden vervolgens met een 'particle gun' in plantencellen geschoten.

Wanneer gebruik gemaakt wordt van 'particle bombardment' zijn T-DNA borders niet nodig om het gewenste DNA in de plant in te brengen. 'Particle bombardment' is echter minder efficiënt dan het inbrengen van DNA met behulp van de bacterie *A. tumefaciens*. Bovendien gaat 'particle bombardment' vaak gepaard met herschikkingen in het plantengenoem en worden regelmatig meerdere (gedeeltelijke) kopieën van het te insereren DNA in het plantengenoem ingebouwd. Een producent streeft naar zo min mogelijk veranderingen, omdat deze vaak gepaard gaan met veranderingen in de agronomische eigenschappen van een plant. Deze zouden dan middels veredeling weer uitgekruist moeten worden.

Concluderend is het mogelijk om langs twee wegen cisgene planten te maken die geen T-DNA borders bevatten. Daarbij geldt echter dat 'particle bombardment' minder efficiënt en effectief is. Verder is het gebruik van P-DNA borders niet voor alle planten mogelijk, omdat niet altijd bekend is of de bordersequenties in het plantengenoem aanwezig zijn.

Welke invloed heeft de aanwezigheid van T-DNA borders op de voedselveiligheid?

Op de overgang tussen het plantengenoom en het ingebouwde DNA kunnen nieuwe open leesramen ontstaan. Deze open leesramen zouden kunnen leiden tot de vorming van nieuwe eiwitten. Wanneer het ingebouwde DNA niet van planten afkomstig is, zou dit kunnen leiden tot de vorming van eiwitten die oorspronkelijk niet in planten voorkomen. Theoretisch is het mogelijk dat deze nieuwe eiwitten allergeen of toxisch zijn.

De in de plant ingebouwde T-DNA borders zijn ongeveer 2 en 22 basenparen groot. De COGEM is van mening dat de kans op het ontstaan van allergeene of toxische eiwitten als gevolg van de aanwezigheid van bordersequenties zeer klein is. De ervaring leert namelijk dat de sequentie van de maximaal zeven aminozuren die door de veel gebruikte T-DNA borders in theorie gecodeerd worden, geen hits hebben opgeleverd in databanken met toxische of allergeene eiwitten. Met de huidige kennis valt het echter niet volledig uit te sluiten. Overigens is de kans op het ontstaan van allergeene of toxische eiwitten als gevolg van T-DNA bordersequenties gelijk aan het risico als gevolg van de aanwezigheid van identieke planteigen P-borders.

De COGEM zal in een workshop met experts op het gebied van ondermeer voedselveiligheid, toxicologie en moleculaire biologie de beschikbare kennis inventariseren en eventuele risico's voor mens en milieu in kaart brengen.

Kan bij planten waarin 'backbone sequenties' aanwezig zijn gesproken worden van cisgene planten?

In enkele gevallen worden onbedoeld grotere gedeelten bacterieel DNA in de plant ingebouwd, zogenaamde 'backbone sequenties'. Deze 'backbone sequenties' zijn afkomstig van de vector waarop het in de plant in te bouwen DNA is gelegen. De COGEM is van mening dat er geen sprake is van cisgene planten wanneer dit bacteriële DNA in het genoom van de plant aanwezig is. Zij merkt hierbij op dat de aanwezigheid van deze 'backbone sequenties' ook door producenten als ongewenst wordt beschouwd. In de meeste gevallen zullen planten waarbij deze sequenties zijn ingebouwd tijdens het selectieproces worden uitgeselecteerd.

*Is het voor het waarborgen van de veiligheid nodig om aanvullende eisen te stellen aan het afdoden van *A. tumefaciens*?*

Meestal wordt de bacterie *A. tumefaciens* gebruikt om DNA in een plant in te bouwen. Het DNA dat in de plant gebracht moet worden, wordt hiervoor allereerst in de bacterie ingebouwd. De bacterie wordt zelf dus ook genetisch gemodificeerd en valt hierdoor onder de Europese richtlijn 98/81/EG. Dit betekent dat deze bacteriën niet aanwezig mogen zijn bij vrijgestelde cisgene planten. Er bestaan verschillende methoden om *A. tumefaciens* af te doden. De COGEM is van mening dat het aan de aanvrager is om te bepalen welke methode gebruikt zal worden om de genetisch gemodificeerde bacteriën af te doden.

Zou het vrijstellen van handelingen met cisgene planten onder ingeperkt gebruik tot lastenverlichting kunnen leiden?

De COGEM wijst erop dat een mogelijke vrijstelling van handelingen met cisgene planten een zeer beperkte lastenverlichting voor aanvragers met zich mee zal brengen. Het vervaardigen van cisgene planten is vergunningsplichtig, omdat hiervoor gebruik gemaakt wordt van genetisch gemodificeerde bacteriën. Daarnaast blijkt uit het ambtelijke discussiedocument dat handelingen met vrijgestelde cisgene planten uitgevoerd moeten worden onder inperkingsmaatregelen. Wanneer inperkingsmaatregelen afwezig zijn, is er volgens de Europese richtlijn 2001/18/EG sprake van introductie in het milieu. Cisgene planten vallen onder de definitie van ggo's zoals die in de Europese

richtlijn 2001/18/EG wordt gehanteerd en kunnen hierdoor niet vrijgesteld worden van introductie in het milieu.

Bovendien blijft een zekere mate van karakterisering van de cisgene planten noodzakelijk omdat de afwezigheid van 'backbone sequenties' aangetoond moet worden. Verder moeten de ingebrachte genen vermeld worden. Ten slotte moet worden aangetoond dat de cisgene planten vrij zijn van *A. tumefaciens*.

De COGEM signaleert dat een eventuele vrijstelling van handelingen met cisgene planten onder ingeperkt gebruik als uitgangspunt zou kunnen dienen voor het opstarten van een Europese discussie over deregulering van cisgene planten.

Mochten er verdere vragen zijn, dan verneemt de COGEM dit graag.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop on the left and a long horizontal stroke extending to the right.

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

cc. Drs. H.L. Bresser
Drs. H.P. de Wijs