

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Dhr. J.J. Atsma
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 12 oktober 2011
KENMERK CGM/111012-01
ONDERWERP Aanbieding onderzoeksrapport Epigenetics, an update

Geachte heer Atsma,

Epigenetica is een van de snelst groeiende onderzoeksgebieden in de biologie. De ontwikkelingen binnen het onderzoeksgebied zijn de laatste jaren aanzienlijk geweest. Het epigenetisch onderzoek is gericht op het aanbrengen van overerfbare veranderingen in genexpressie (de mate waarin een gen tot uiting komt) zonder daarvoor de onderliggende DNA sequentie te veranderen. Het is de verwachting dat met kennis van de epigenetica ziekten, zoals kanker, beter te behandelen zijn. Ook op het gebied van de plantenveredeling verwacht men veel van de epigenetica. Dit roept de vraag op of de huidige ggo-regelgeving, die gericht is op de risicobeoordeling van veranderingen in de DNA sequentie, ook van toepassing is op het epigenetisch onderzoek en adequaat risico's kan voorkomen. En daarnaast of het bestaande biologische veiligheidsonderzoek op het gebied van genetische modificatie volstaat en afdoende is om mogelijke onbedoelde eigenschappen veroorzaakt door epigenetische effecten vast te kunnen stellen.

Het onderhavige, in opdracht van de COGEM geschreven onderzoeksrapport '*Epigenetics, an update*' is een vervolgonderzoek van een rapport uit 2006 getiteld '*Epigenetics in context*'. Dit rapport gaf een overzicht van de wetenschappelijke stand van zaken in zowel de medische als de plantenveredelingsector op dat moment. Destijds is geconcludeerd dat het te vroeg was om nadere uitspraken te doen over de eventuele milieurisico's die aan epigenetica verbonden kunnen zijn. Wel achtte de COGEM het noodzakelijk de ontwikkelingen op dit gebied te blijven monitoren om zo een tijdige inschatting van de risico's te kunnen maken. Het onderhavige rapport is daar het resultaat van.

Het onderzoek is uitgevoerd door dr. ir. J.H.P. Nap van Wageningen University & Research Centre en prof. dr. A. Geurts van Kessel van Radboud Universiteit Nijmegen. De onderzoekers concluderen in het nieuwe rapport dat de bestaande protocollen voor biologische veiligheidsanalyse volstaan voor de nu spelende toepassingen en afdoende zijn om mogelijk onbedoelde eigenschappen veroorzaakt door epigenetische effecten vast te stellen.

Opzet en bevindingen van het onderzoek

De uitvoerders hebben op basis van de recente literatuur een inventarisatie gemaakt van de laatste wetenschappelijke inzichten op het gebied van de epigenetica. Uit het onderzoek komt naar voren dat de technologieën voor epigenetische analyse en het epigenetisch onderzoek sinds 2006 een aanzienlijke ontwikkeling hebben doorgemaakt. Tevens is er veel meer kennis en begrip verkregen over de processen die epigenetische effecten veroorzaken, zoals DNA methylering (het proces waarbij genexpressie wordt beïnvloed door binding van een methylgroep aan een cytosine-eenheid in het DNA). De regulerende rol van DNA methylering blijkt bijvoorbeeld subtieler dan aanvankelijk gedacht. Inmiddels zijn er ook enkele epigenetische toepassingen op de markt verschenen die in 2006 nog in de ontwikkelingsfase zaten, waaronder enkele geneesmiddelen voor de behandeling van kanker. Naar verwachting zal de bestrijding van andere ziektes in de toekomst ook met epigenetische technologie benaderd gaan worden.

Epigenetica in relatie tot milieurisico's

In het rapport wordt aandacht besteed aan de milieurisicobeoordeling van zowel zoogdier/humane systemen als plantensystemen. In humane systemen richten toepassingen van epigenetische modificatie zich op mitotische overerving (van lichaamscel op lichaamscel) zonder dat hierbij gebruik wordt gemaakt van genetische modificatie. Het gaat hierbij dus niet over epigenetische modificaties die overerfbaar zijn van ouder op kind. Voorbeelden van dergelijke toepassingen zijn geneesmiddelen die ingrijpen op bepaalde epigenetische processen, zoals DNA methylering. Omdat deze geneesmiddelen niet in de kiembaan terecht komen en vaak als laatste redmiddel voor terminale patiënten worden gebruikt, achten de onderzoekers de aard van de overwegingen die ten grondslag liggen aan de milieurisicoanalyse onvergelykbaar met die van genetisch gemodificeerde (gg-) gewassen.

De nadruk van het rapport ligt daarom op epigenetische effecten in planten die van generatie op generatie overgeërfd kunnen worden en die gerelateerd zijn aan genetische modificatie. De onderzoekers zijn nagegaan of het mogelijke optreden van epigenetische effecten als gevolg van genetische modificatie onderdeel uit moet maken van de bestaande procedures voor het vaststellen van de biologische veiligheid van transgene planten in het milieu. Er zijn op dit moment geen toepassingen bekend waarbij epigenetische effecten in planten worden bewerkstelligd zonder tussenkomst van genetische modificatie. Wel is bekend dat epigenetische veranderingen van nature veelvuldig voorkomen.

De onderzoekers beschrijven verschillende scenario's die mogelijk kunnen leiden tot epigenetische effecten als gevolg van genetische modificatie. Deze effecten zouden bijvoorbeeld het gevolg kunnen zijn van een inkomend transgen dat de normale epigenetische regulatie verstoort en daarmee de expressie van een endogeen gen beïnvloedt. Daarnaast zouden endogene epigenetische mechanismen de bedoelde expressie van het transgen kunnen beïnvloeden, bijvoorbeeld door onderdrukking van deze expressie. Tevens zou men met behulp van genetische modificatie gericht epigenetische veranderingen kunnen aanbrengen. In dit laatste geval spreekt men ook wel van epigenetic engineering.

De onderzoekers concluderen op basis van de huidige kennis en literatuur dat de kans erg klein is dat een transgen aanleiding geeft tot een epigenetische verandering die gehandhaafd blijft in een cel of organisme en leidt tot onbedoelde effecten in afwezigheid van het transgen zelf. Dit mede gezien de

achtergrond aan epigenetische veranderingen en variabiliteit in cellen en organismen die al door ontwikkeling, omgeving en andere bronnen wordt veroorzaakt. Mocht het ingebrachte transgen toch onverwacht aanleiding geven tot een onbedoeld epigenetisch effect, dan zullen dergelijke epigenetische effecten volgens de onderzoekers niet gemist worden in de bestaande protocollen voor het vaststellen van de biologische veiligheid van genetisch gemodificeerde planten in het milieu.

Conclusies van de COGEM

De huidige regelgeving betreffende genetisch gemodificeerde gewassen is gericht op het doelbewust aanbrengen van veranderingen in de DNA sequentie. Epigenetische modificaties zijn gericht op het aanbrengen van overerfbare veranderingen in genexpressie zonder daarvoor de onderliggende DNA sequentie te veranderen. Op dit moment is het nog niet mogelijk om doelbewust epigenetische veranderingen in planten te induceren zonder tussenkomst van genetische modificatie. De COGEM is daarom van mening dat het optreden van mogelijke veranderingen in epigenetische processen op dit moment gedekt wordt door de huidige regelgeving. Tevens onderschrijft de COGEM de conclusie van de onderzoekers dat de bestaande protocollen voor biologische veiligheidsanalyse volstaan en afdoende zijn om mogelijke onbedoelde eigenschappen veroorzaakt door met huidige technieken veroorzaakte epigenetische effecten in transgene planten vast te kunnen stellen.

Milieurisicoanalyse

Een gg-gewas wordt alleen toegelaten op de Europese markt als uit de milieurisicoanalyse blijkt dat het gewas geen extra risico's oplevert voor mens en milieu boven de geaccepteerde risico's binnen de gangbare landbouw. Alvorens een gewas voor markttoelating in aanmerking komt, heeft het al verschillende selectieronden doorstaan. Zo begint de ontwikkeling van een gg-gewas doorgaans in het laboratorium waarna de planten worden opgegroeid in een kas. Vervolgens worden veelbelovende kandidaten geselecteerd die via veldproeven worden getest op hun eigenschappen in het veld. Planten met voor de aanvrager de juiste eigenschappen kunnen op deze wijze geselecteerd en gekarakteriseerd worden. Vervolgens kan er voor deze planten een vergunning voor teelt of markttoelating aangevraagd worden. Planten die niet aan de eisen voldoen of onverwachte en onbedoelde nadelige effecten laten zien, zullen niet tot een commercieel product ontwikkeld worden.

De milieurisicoanalyse bij teelt- en markttoelatingen is gericht op het detecteren van onverwachte en onbedoelde effecten die op kunnen treden als gevolg van de genetische modificatie. Met deze effecten wordt ieder biologisch relevant verschil bedoeld in vergelijking met wat beoogd of verwacht wordt van de genetische modificatie. Zo wordt tijdens de milieurisicoanalyse uitgebreid onderzoek verricht naar de uiterlijke en agronomische kenmerken van het gg-gewas en de mogelijke effecten van het gewas op organismen in de omgeving. Tevens wordt er onderzoek verricht naar de voedselveiligheid van het gg-gewas. Epigenetische effecten die leiden tot de vorming van nieuwe eiwitten of veranderingen in inhoudsstoffen zullen tijdens de compositionele analyse bij de voedselveiligheidsbeoordeling gedetecteerd worden.

Een belangrijk onderdeel van de milieurisicoanalyse van gg-gewassen is de moleculaire karakterisering van het gg-gewas en de ingebrachte sequenties. Door het gg-gewas moleculair te karakteriseren wordt informatie verkregen over de elementen die daadwerkelijk in het plantengenoom zijn ingebracht. Deze informatie kan vervolgens worden gebruikt om te zien of het gg-gewas de verwachte of bedoelde eigenschappen heeft. Hierbij wordt onder andere gekeken welke elementen in

welk kopie-aantal in het plantengenoom zijn aangebracht. Tevens moet de functie van deze elementen bekend zijn en moeten alle inserties volledig gekarakteriseerd zijn door middel van sequentiebepaling.

Identificatie van veranderingen in epigenetische processen maakt op dit moment nog geen onderdeel uit van de moleculaire karakterisering. Om transgen-geassocieerde verschillen te detecteren in epigenetische mechanismen is kennis nodig van de normale epigenetische opmaak van het DNA onder verschillende condities (de zogenoemde baseline) en een definitie van de veranderingen die als afwijkend moeten worden beschouwd. Echter, op dit moment is niet duidelijk binnen welke grenzen de variatie in cellen, weefsels of organismen als 'normaal' moeten worden beschouwd. Tevens is bekend dat milieufactoren en groeiomstandigheden epigenetische variatie kunnen veroorzaken, maar ook hierbij is het onduidelijk in welke mate dit gebeurt en wat natuurlijke variatie is. Het vaststellen van een 'normale' baseline is dus nog niet mogelijk.

Op basis van deze gegevens is de COGEM van mening dat een uitbreiding van de moleculaire karakterisering om mogelijke epigenetische effecten te onderzoeken voorspelling geen voorspellende waarde heeft.

De laatste jaren is de kennis over epigenetische regulatie van DNA en genexpressie enorm toegenomen. Ondanks deze kennistoename signaleert de COGEM dat er op dit moment geen noodzaak is de bestaande regelgeving met betrekking tot gg-gewassen aan te passen. Tevens signaleert de COGEM dat er met het geheel aan onderzoeken (waaronder kas- en veldproeven en inhoudelijke analyses) die plaatsvinden in het kader van de huidige ggo risicoanalyse, mogelijke onbedoelde epigenetische effecten in gg-gewassen opgemerkt kunnen worden.

Hoewel het op dit moment nog niet mogelijk is om overerfbare veranderingen in genexpressie aan te brengen zonder hiervoor de onderliggende DNA sequentie te veranderen, zou dit in de toekomst tot de mogelijkheden kunnen gaan behoren. Dit roept de vraag op of dit gepaard gaat met milieurisico's en of deze veranderingen onder de (ggo) regelgeving moeten vallen. De COGEM signaleert daarom de noodzaak om de ontwikkelingen op het gebied van het epigenetisch onderzoek te blijven volgen zodat, indien nodig, de regelgeving tijdig aangepast kan worden. In zoverre de COGEM hiertoe de onderzoeksmogelijkheden heeft, zal zij over vier jaar de ontwikkelingen opnieuw laten inventariseren.

Met vriendelijke groet,



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

c.c. Drs. H.P. de Wijs
Dr. I. van der Leij

Bijlage: rapport 'Epigenetics, an update'