

Aan de staatssecretaris  
van Infrastructuur en Milieu  
Mevrouw W.J. Mansveld  
Postbus 30945  
2500 GX Den Haag

**DATUM** 24 oktober 2013  
**KENMERK** CGM/131024-01  
**ONDERWERP** Aanbieding onderzoeksrapport 'The contribution of metabolomics research to the environmental risk assessment of genetically modified plants'

Geachte mevrouw Mansveld,

Het Bureau GGO en de COGEM hebben laten onderzoeken of de toepassing van metabolomics een bijdrage kan leveren aan de milieurisicobeoordeling van gg-gewassen. Hierbij bied ik u het onderzoeksrapport *'The contribution of metabolomics research to the environmental risk assessment of genetically modified plants.'* Het rapport is geschreven door dr. Ruud A. de Maagd en dr. Robert D. Hall van Plant Research International (PRI). Uit het onderzoek blijkt dat metabolomics op dit moment nog weinig toegevoegde waarde heeft voor de milieurisicoanalyse van gg-gewassen.

Metabolomics is de Engelse term voor het onderzoek naar kleine moleculen (metabolieten) in planten, dieren of micro-organismen. Deze metabolieten zijn de (eind)producten van de stofwisseling en ontstaan uit een serie opeenvolgende reacties (metabole route). Belangrijke eigenschappen van gewassen, zoals voedselkwaliteit, smaak, voedingswaarde, toxiciteit en allergeniciteit hangen direct samen met de aan- of afwezigheid van specifieke combinaties van metabolieten. Tevens werken sommige metabolieten in lage concentraties als signaalstoffen naar andere organismen, bijvoorbeeld naar schimmels of herbivoren.

Genetische modificatie van planten kan mogelijk onbedoelde veranderingen in het metabolietprofiel veroorzaken die gevolgen kunnen hebben voor de interacties van de plant met het milieu of met andere organismen zoals symbionten, herbivoren of natuurlijke vijanden van herbivoren. Het metabolietprofiel kan ook doelbewust aangepast worden met behulp van genetische modificatie, bijvoorbeeld ter verbetering van de voedingswaarde van een gewas. Ook hierbij kunnen er mogelijk onverwachte veranderingen optreden. Zo kan een



succesvolle verhoging van een metaboliet in de ene metabole route, gepaard gaan met de afname van metabolieten in een andere route.


Voor de beoordeling van mogelijke effecten van een gg-gewas op het milieu is een milieurisicoanalyse verplicht. De informatie voor de risicoanalyse is afkomstig van verschillende testen en onderzoeken. Het startpunt is een uitgebreide moleculaire karakterisering van het gg-gewas en de geïnserteerde sequenties. Hierdoor wordt er informatie verkregen over de elementen die daadwerkelijk in het plantengenoom zijn geïnserteerd. Deze informatie kan worden gebruikt om met behulp van bioinformatica te voorspellen of een gg-gewas nieuwe of veranderde eigenschappen heeft.

Vervolgens wordt er zowel in het laboratorium als in het veld gekeken of er uiterlijke (fenotypische) of agronomische verschillen zijn tussen de gg-plant en de niet-gemodificeerde ouderplant en worden potentiële effecten van het gewas op het milieu onderzocht. Indien het gewas bedoeld is als voedsel of veevoeder wordt er via een zogenoemde compositionele analyse onderzocht of er veranderingen zijn opgetreden in een aantal specifieke inhoudsstoffen zoals suikers, aminozuren en vitaminen. Deze analyse kan met behulp van metabolomics worden uitgevoerd.

### **Bevindingen van het onderzoek**

De auteurs concluderen dat metabolomics op dit moment nog weinig toegevoegde waarde heeft voor de milieurisicoanalyse van gg-gewassen. Hiervoor dragen zij onder andere de volgende argumenten aan:

- De grootste hindernis voor de toepassing van metabolomics in de milieurisicobeoordeling is de beperkte kennis van de rol van specifieke metabolieten in de interacties van de plant met zijn omgeving. Er is nog niet veel bekend over het effect van de meeste planten metabolieten op herbivoren, bodemorganismen etc. Daarnaast is het moeilijk om te voorspellen hoe een verandering van een of enkele metabolieten de interactie van de plant met zijn omgeving als geheel beïnvloedt.
- Op dit moment kan er met de huidige metabolomics technologieën slechts een relatief klein deel (~10%) van de detecteerbare verbindingen ook daadwerkelijk geïdentificeerd worden, terwijl juist identificatie belangrijk is bij de milieurisicobeoordeling.
- Metabolomics geeft een momentopname van de samenstelling van het plantenmetaboloom. Deze samenstelling verandert echter voortdurend onder invloed van dagelijkse en seizoensgebonden veranderingen, zoals groei, ontwikkeling en overgang naar bloei. Om potentiële onbedoelde effecten tijdens de teelt van een gg-gewas te kunnen identificeren moet er op verschillende tijdstippen en onder verschillende milieuomstandigheden bemonsterd worden.

- 
- De analyses van monsters zijn doorgaans niet gericht. Er wordt een beperkt aantal extractie-, scheidings-, en detectiemethoden gebruikt die misschien goed werken voor sommige klassen metabolieten, maar minder goed of niet voor andere klassen. De analyses geven daardoor nooit een compleet beeld en men dient van tevoren te weten welke klassen metabolieten van belang zijn om de juiste methode te kiezen.
  - De technologie is nog relatief duur en de inzet van gespecialiseerde onderzoekers is noodzakelijk voor de correcte uitvoering van het onderzoek en de interpretatie van de uitkomsten


### **Conclusies van de COGEM**

De COGEM heeft laten onderzoeken of metabolomics als technologie en analysemodel de milieurisicoanalyse kan versterken of uitbreiden. Door de volledige metabole samenstelling van een gg-plant en niet-gemodificeerde ouderplant in kaart te brengen, is het theoretisch mogelijk om eventuele verschillen in metabole samenstelling te identificeren. Als er geen significante verschillen zijn, dan zouden deze planten als wezenlijk gelijkwaardig (substantieel equivalent) beschouwd kunnen worden. Hierdoor zouden latere testen in de milieurisicoanalyse, zoals fenotypische of agronomische analyses, mogelijk overbodig zijn. Het vergelijken van metabolieten gebeurt aan de hand van piekenprofielen (de metabole 'fingerprint') die uit een techniek genaamd 'metabolic fingerprinting' voortkomen.

Een probleem van metabolomics is dat de metabole samenstelling voortdurend verandert onder invloed van omgevingsfactoren, zoals blootstelling aan zonlicht of stress. Vanwege deze dynamiek moeten metabole analyses onder zeer gecontroleerde omstandigheden uitgevoerd worden, bij voorkeur met kas- of kweekmateriaal. Maar zelfs onder deze strikt gecontroleerde omstandigheden zal er altijd variatie bestaan tussen de verschillende monsters.

In het veredelingsproces werkt men daarom met metabolieten die gekoppeld zijn aan bepaalde eigenschappen. Deze zogenoemde 'metabolomic markers' worden gebruikt om planten met gunstige eigenschappen te selecteren. De identificatie en kwantificering van dergelijke metabolieten gebeurt met behulp van 'metabolic profiling.' Dit is een tijdrovend karwei dat enkele maanden in beslag kan nemen. Hoewel men inmiddels een groot aantal metabolieten kan detecteren via 'metabolic fingerprinting,' is het aantal geïdentificeerde en gekarakteriseerde metabolieten veel lager. De identificatie van metabolieten die gekoppeld zijn aan bepaalde risico-eigenschappen is essentieel voor de milieurisicoanalyse.

De COGEM signaleert dat er nog geen metabole merkers voor risico-eigenschappen bekend zijn en het vergelijken van metabolietprofielen op dit moment nog onvoldoende inzicht biedt in de mogelijke milieurisico's van gg-planten. De COGEM onderschrijft daarom de conclusies van de onderzoekers dat metabolomics op dit moment nog te weinig toegevoegde waarde heeft voor de milieurisicoanalyse van gg-gewassen.



Hoogachtend,



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

c.c.           Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo  
               Dr. I. van der Leij, Ministerie van IenM