

Aan de staatssecretaris van Volkshuisvesting,
Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer
De heer P.L.B.A. van Geel
Postbus 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 17 oktober 2006
KENMERK CGM/061017-03
ONDERWERP aanvullende vragen cisgenese

Geachte heer Van Geel,

In uw reactie op de COGEM signalering 'Vereenvoudiging van regelgeving bij genetische modificatie met planteigen genen, cisgenese, een ~~reke~~ optie? heeft u de commissie een viertal vragen gesteld. Hieronder worden uw vragen puntsgewijs behandeld.

1. Uw eerste vraag is waarom er geen vergelijking is getroffen tussen cisgenese en transgenese. Uit uw toelichting bij deze vraag blijkt dat u van mening bent dat het referentiekader dat de COGEM in haar signalering hanteert, namelijk de standaard veredelingspraktijk, onjuist is. Uws inziens zou de vergelijking tussen transgene en cisgenese gewassen het primaire referentiekader moeten vormen. Daarnaast stelt u dat bij de overwegingen ook ingegaan had moeten worden op de risico's van het verwerven van bepaalde eigenschappen door cisgene planten. U wijst erop dat indien dergelijke eigenschappen in transgene planten ingebouwd worden een volledige risico-analyse noodzakelijk geacht wordt en vraagt zich af waarom bij cisgenese een vrijstelling mogelijk zou zijn.

Uw verzoek om cisgenese en transgenese met elkaar te vergelijken en de verschillen in risico's aan te geven is niet eenvoudig en eenduidig uit te voeren. Hierbij wordt verondersteld dat genetische modificatie of transgenese duidelijke van de conventionele veredelingspraktijk te onderscheiden risico's met zich meebrengen. Ten tweede vraagt u om de gebruikelijke redeneerlijn bij risico-analyse om te keren. Risico's worden afgemeten aan een 'base-line'. Bij genetische modificatie wordt de 'base-line' of het referentiekader gevormd door de standaard landbouwpraktijk, inclusief de conventionele veredeling. Indien de risico's van genetische modificatie de risico's verbonden aan het referentiekader overstijgen moeten er maatregelen genomen worden om de veiligheid voor mens en milieu te waarborgen. In dit kader moet opgemerkt worden dat de conventionele landbouwpraktijk ook risico's voor mens en milieu met zich mee brengt en dat die aanzienlijk hoger kunnen zijn dan die van veel toepassingen van genetische modificatie. Ondanks deze complicerende factoren doet de COGEM onderstaand een poging aan uw verzoek tegemoet te komen.



Bij een vergelijking tussen cisgenese en transgenese moet eerst benadrukt worden dat zowel transgenese als cisgenese vormen van genetische modificatie zijn. In deze zin vallen zij beide onder het juridische kader van de ggo-regelgeving. Ook in de signalering wordt dit nadrukkelijk vastgesteld.

Cisgenese verschilt van transgenese in die zin dat alleen genen worden ingebracht afkomstig van organismen binnen de zogenaamde kruisingsgrenzen. Dit betekent dat het cisgene organisme alleen eigenschappen of genen kan verwerven die ook via kruisingen verworven kunnen worden. Dit is een aanmerkelijk verschil met transgenese waarbij genen of eigenschappen ingebouwd worden afkomstig van soorten die buiten de kruisingsgrenzen vallen.

Behalve de ethische verschillen die hier van belang zijn, - immers er worden geen kruisingsgrenzen doorbroken -, zijn de milieurisico-overwegingen van belang. Een cisgene organisme verwerft geen eigenschappen die het niet via (semi)natuurlijke wijze zou kunnen verwerven. Dit zijn ook de redenen waarom onderzoekers het concept van cisgenese ontwikkeld hebben en de grond waarop sommige onderzoekers pleiten voor vrijstelling van de regelgeving. Dit betekent niet dat cisgene organismen geen milieurisico's met zich meebrengen. Ook kan niet gesteld worden dat deze risico's per definitie kleiner zijn dan de risico's verbonden aan transgenese. Wel kan gesteld worden dat de 'cisgene milieurisico's' het referentiekader van de risico's van de conventionele veredeling (inclusief de mutagenese) niet zullen overschrijden. Immers dezelfde eigenschap zal ook via 'gewone' veredeling verworven kunnen worden.

In theorie is de potentie van de milieurisico's van transgenese hoger. Hier kunnen eigenschappen ingebouwd worden uit geheel andere soorten of uit organismes uit andere rijken. Bij veel toepassingen van transgenese zullen de risico's echter niet groter of soms zelfs lager zijn dan die van cisgenese toepassingen.

Een vergelijking tussen de milieurisico's van transgenese en cisgenese is dan ook niet te geven. Er kan niet gesteld worden dat de risico's van cisgenese altijd lager zijn dan die van transgenese. Ten hoogste kan gesteld worden dat de theoretische potentiële risico's van transgenese hoger zijn. Ter verduidelijking is een tabel toegevoegd waarin de meest relevante aspecten van cisgenese, transgenese en conventionele veredeling worden weergegeven

Hierin ligt ook het antwoord besloten op het tweede deel van uw vraag waarom in de signalering niet ingegaan wordt op een vergelijking tussen de risico's van eigenschappen die door middel van cisgenese of transgenese in een organisme ingebouwd kunnen worden.

De COGEM stelt niet dat er geen nadelige effecten of risico's verbonden kunnen zijn aan de eigenschappen die door cisgenese ingebouwd worden. Deze risico's zijn echter niet hoger dan die van het referentiekader ('base line') voor de beoordeling van risico's voor mens en milieu, de conventionele veredeling. Elke eigenschap die door middel van cisgenese verworven wordt, kan ook in een gewas geïntroduceerd worden via klassieke veredeling.

Indien een zogenaamde productbenadering gehanteerd zou worden, - zoals deze bijvoorbeeld in Canada gehanteerd wordt -, is de vraag relevant welke eigenschap via cisgenese (of veredeling) geïntroduceerd wordt en wat de daarmee samenhangende risico's in algemene zin zijn. Dit is echter niet het gestelde kader waarbinnen de Europese regelgeving en de COGEM opereert.

In Europa is ervoor gekozen om als uitgangspunt voor de regelgeving het proces van totstandkoming centraal te stellen. Dit betekent dat indien er 'genetische modificatie technieken' gehanteerd zijn de ggo-regelgeving van toepassing wordt geacht en de producten aan een



uitvoerige risico-analyse worden onderworpen. De achterliggende gedachte was hierbij dat bij toepassing van genetische modificatie het product inherent onnatuurlijk is en risico's met zich meebrengt. Derhalve moeten de risico's afgemeten worden aan de 'natuurlijke' situatie, met de door de samenleving geaccepteerde risico's.

In Noord-Amerika en met name Canada is gekozen voor de eerdergenoemde productbenadering. Onafhankelijk van de wijze waarop een product tot stand gekomen is, wordt gekeken naar de verworven eigenschappen. Dit houdt in dat een genetisch gemodificeerd gewas, dat geen nieuwe eigenschappen bevat, niet beoordeeld hoeft te worden. Terwijl een gewas verkregen via klassieke veredeling waarin wel een nieuwe eigenschap tot uiting komt aan een uitvoerige risico-analyse onderworpen wordt.

Beide benaderingen hanteren een andere 'baseline' om de risico's af te wegen. Bij de productbenadering staat centraal of het een nieuwe eigenschap betreft die nog niet voorkomt in het gewas. Bij de Europese procesbenadering worden de risico's afgemeten tegen de niet-ggo-situatie. Immers, alle ggo's moeten worden beoordeeld op milieurisico's. Er wordt echter alleen van een risico gesproken indien dat de risico's onder 'natuurlijke omstandigheden' (de staande landbouwpraktijk) overschrijdt.

Bij de procesbenadering kunnen vanuit wetenschappelijke gronden vraagtekens geplaatst worden. In dit verband wijs ik u ook op het COGEM advies c.q. signalering 'Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie' dat binnenkort zal verschijnen. De COGEM beseft dat een discussie binnen Europa over de grondslagen van de ggo-regelgeving en de proces- versus de productbenadering op dit moment niet opportuun is. Echter, naar de mening van de COGEM is een dergelijke discussie wel noodzakelijk met het oog op een praktisch toepasbare en wetenschappelijk verantwoorde vorm van risico-analyse en wetgeving nu het grensvlak tussen ggo's en niet-ggo's door nieuwe technologische ontwikkelingen aan het vervagen is.

2. In uw volgende vraag gaat u in op de verschillen tussen cisgenese en conventionele veredeling. U vraagt de COGEM om haar mening betreffende de consequenties van eventuele genstapelings en de invloed op genexpressie bij cisgenese.

Met betrekking tot het laatste meent u een discrepantie te zien tussen de informatie van paragraaf 6.1 en 6.3 van de signalering. De COGEM wijst erop dat het hier twee verschillende zaken betreft. In paragraaf 6.1 betreft het weefsel-specificiteit en in paragraaf 6.3 het niveau van expressie.

In paragraaf 6.1 staat beschreven dat er bij cisgenese geen andere weefsel-specificiteit van de expressie van het ingebrachte gen verwacht kan worden omdat het gen in combinatie met zijn eigen regulatiesignalen (c.q. promotor) wordt toegepast. Een geïnsereerd gen zal niet plotseling in andere weefsels tot expressie komen omdat de regulatiesignalen c.q. de promotor bepalen in welke weefsels genen tot uiting komen. Er zijn bijvoorbeeld bloem-, wortel- en vruchtspecifieke promotoren bekend. Bij cisgenese worden alleen genen in combinatie met de eigen regulatiesignalen ingebracht. Hierbij moet aangetekend worden dat er een theoretische kans is dat bij insertie van het gen een combinatie optreedt met een op het genoom aanwezige weefsel-specifiek 'enhancer sequentie'. In een dergelijk uniek geval is er een theoretische kans dat door de insertie een verandering van weefsel-specificiteit zou optreden.



In paragraaf 6.3 wordt gesteld dat de hoogte van de expressie van ingebrachte genen onder meer afhankelijk is van de plaats van integratie. In het genoom kunnen gebieden worden onderscheiden met een hoge of lage transcriptionele activiteit, d.w.z. gebieden waarin veel genen tot expressie komen of juist gebieden met 'stille' genen. Insertie in één van deze gebieden kan ertoe leiden dat een gen tot expressie komt of juist nauwelijks of in zijn geheel niet. Het leidt er echter niet toe dat het geïnsereerde gen in andere weefsels tot expressie komt.

In het eerste deel van uw vraag, met betrekking tot genstapeling stelt u dat bij genetische modificatie met behulp van *Agrobacterium tumefaciens* de insertie van meerdere genkopieën een veelvoorkomend fenomeen is.

De COGEM wijst erop dat genduplicatie ook onder natuurlijke omstandigheden kan plaatsvinden. Genduplicatie wordt zelfs beschouwd als een van de leidende krachten in de evolutie. Het is de vraag welke risico's verbonden zijn aan de aanwezigheid van meerdere genkopieën. Het kan leiden tot 'gene silencing' waardoor de ingebrachte genen niet tot expressie komen. Echter dit is een nadelig effect voor de ontwikkelaar en geen milieurisico.

De aanwezigheid van meerdere genkopieën kan ook leiden tot juist hoge expressieniveaus. Uit de natuur zijn hiervan verschillende voorbeelden bekend. Een voorbeeld hiervan is dat insecten die resistent zijn tegen bepaalde insecticiden soms een groot aantal kopieën van het 'resistentie-gen' hebben, waardoor zeer hoge gehalten van het 'resistentie-eiwit' geaccumuleerd worden.


Hierbij moet echter aangetekend worden dat over het algemeen het doel van de veredelaar is om de gewenste eigenschap zo sterk mogelijk tot uiting te brengen. Dit betekent meestal dat een zo hoog mogelijke expressie van de doelgenen wordt nagestreefd. In die zin is er geen verschil tussen, transgenese, cisgenese of conventionele veredeling.

Overigens wil de COGEM opmerken dat zij de kans op inbouw van meerdere genkopieën bij genetische modificatie niet zo groot acht als door u geschetst. In verreweg de meeste gevallen worden slechts één kopie of ten hoogste enkele kopieën ingebouwd.

3. Uw derde vraag betreft het belang van de insertieplaats van het gen bij de bepaling van de risico's van cisgenese. U verwijst hierbij onder meer naar bladzijde 11 van de signalering waarin gesteld wordt dat de insertieplaats thans niet voorspelbaar is en dat hierdoor nieuwe chimaere openleesramen kunnen ontstaan die theoretisch tot expressie van eiwitten met nadelige effecten kunnen leiden. U vraagt waarom de COGEM van mening is dat dezelfde chimaere openleesramen ook onder natuurlijke omstandigheden kunnen optreden.

In het hoofdstuk 3 'Dynamiek van het plantengenoom' van de signalering behandelt de COGEM uitvoerig de veranderingen en herschikkingen die het genoom van nature ondergaat. Deze wijzigingen treden op onder invloed van stress, bepaalde veredelingstechnieken, 'transposons' etc. Dit betekent dat ook onder (semi)natuurlijke omstandigheden herschikkingen optreden en chimaere openleesramen gevormd worden.

Bij genetische modificatie kan een dergelijk open leesraam ontstaan door combinatie van organisme-eigen sequenties en de ingebrachte sequenties. Bij transgenese kunnen hierdoor nieuwe combinaties ontstaan omdat het soortvreemde genen en sequenties betreft. Bij cisgenese betreft het soorteigen genen of genen afkomstig van binnen de kruisingsgrenzen. Deze genen zijn dus al aanwezig binnen het organisme of kunnen door middel van kruisingen in het organisme gebracht



worden. Het ontstaan van een chimaer open leesraam door fusie van de cisgene sequenties en genoom-eigen sequenties kan dus ook van nature optreden.

4. De COGEM heeft in haar signalering een onderscheid gemaakt tussen cisgene gewassen met en zonder de aanwezigheid van zogenaamde t-DNA borders. De COGEM stelt dat indien deze t-DNA borders aanwezig zijn de mogelijkheden tot vrijstelling van bepaalde aspecten van de regelgeving beperkt zijn. U vraagt wat de gevolgen hiervan zijn voor het werkveld.

De COGEM wil er allereerst op wijzen dat de aanwezigheid van bacteriële t-DNA sequenties niet onvermijdelijk is. Ten eerste worden deze sequenties alleen overgedragen indien gebruik gemaakt wordt van *A. tumefaciens* om het gen in het plantengenoom in te bouwen. Het is ook mogelijk om genetisch gemodificeerde planten te genereren door middel van 'particle bombardment', waarbij de transgene (of cisgene) sequenties gehecht aan microscopische kleine metaaldeeltjes in plantencellen worden ingeschoten. Ten tweede wordt thans onderzocht in hoeverre het mogelijk is om homologe sequenties van plantaardige oorsprong te gebruiken die de functie van t-DNA border kunnen vervullen. Voor een aantal planten zijn dergelijke sequenties geïdentificeerd.

De COGEM beveelt in de signalering aan om in overleg met toxicologen, voedingsdeskundigen en andere experts te onderzoeken of de aanwezigheid van bacteriële t-DNA borders inderdaad kan leiden tot mogelijke nadelige effecten. T-DNA borders zijn zeer korte sequenties (2 tot 24 nucleotiden lang). Nader onderzoek is noodzakelijk om te bepalen of het theoretische risico dat een chimaer open leesraam bestaande uit een fusie van t-DNA en planteigen sequenties leidt tot de expressie van een eiwit met toxische of allergene effecten inderdaad kan optreden.

De COGEM heeft een onderzoeksproject geïnitieerd dat antwoordt moet geven op deze vragen. Naar verwachting zullen de resultaten medio 2007 beschikbaar komen,

In hoeverre cisgenese toepassing zal vinden in de plantenbiotechnologie en in welke mate het voorbehoud van de COGEM met betrekking tot de aanwezigheid van t-DNA borders de toepassing zal remmen is niet eenvoudig te beantwoorden.

Of een techniek commercieel interessant is, hangt af van vele factoren, zoals de beschikbaarheid van interessante genen en eigenschappen die ingebouwd kunnen worden. De belangrijkste factor is in dit geval echter de mate waarin de regelgeving versoepeld wordt. Het introduceren van genetisch gemodificeerde gewassen op de Europese markt is dusdanig kostbaar dat dit alleen financieel haalbaar is voor gewassen die op zeer grote schaal geteeld worden. Indien een versoepeling van de regelgeving niet leidt tot een aanzienlijke reductie van de toelatingskosten zal cisgenese niet commercieel interessant zijn.

Het voorspellen van commerciële haalbaarheid is primair niet de taak van de COGEM. Op grond van geluiden die haar uit het werkveld hebben bereikt en de beleidsvoornemens die u naar de Tweede Kamer heeft gestuurd aangaande de versoepeling van de regelgeving voor cisgene gewassen, heeft de COGEM gemeend er goed aan te doen de eventuele risico's van cisgenese bij planten te inventariseren. Op grond van deze brede inventarisatie signaleert de commissie dat het mogelijk is om de toelatingseisen te versoepelen zonder dat de veiligheid in het geding komt.



Of een toepassing commercieel interessant is en of deze techniek een dergelijke opgang zal maken dat aanpassing van de regelgeving gewenst is, is uiteindelijk ter bepaling van bedrijfsleven en overheid.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop followed by a horizontal line and a small dash.

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