

Advies betreffende: **Het gebruik van antibioticumresistentiegenen als markersysteem tijdens de genetische modificatie van planten**

Betreft: **Een brief aan de minister van VROM waarin het gezamenlijk standpunt van de COGEM en het RIKILT wordt toegelicht**

COGEM kenmerk
CGM/000918-01

Datum advies
18 september 2000

Geachte minister,

In het verleden heeft de COGEM u meerdere malen geadviseerd over de eventuele risico's verbonden aan het gebruik van antibioticumresistentiegenen als markersysteem tijdens de genetische modificatie van planten. De Cogem heeft u voor de beoordeling van de veiligheid van het gebruik van dergelijke genen een aantal overwegingen gegeven welke zij in haar advies van d.d. 29 september 1998, CGM/980929-06, aan u heeft doen toekomen. Ook het RIKILT heeft in het verleden geadviseerd over de toelaatbaarheid van het gebruik van antibioticumresistentiegenen in planten, dit door middel van beoordelingsrapporten met betrekking tot de veevoederveiligheid van specifieke dossiers.

Recentelijk hebben COGEM en RIKILT, tezamen met het RIVM, u een gezamenlijk advies doen toekomen over de toelaatbaarheid van het gebruik van het npt-III gen in aardappelen. Door middel van het onderhavige advies willen COGEM en RIKILT u een gezamenlijk algemeen advies doen toekomen over het gebruik van antibioticumresistentie genen in planten.

Beoordelingskader

Aan werkzaamheden met genetisch gemodificeerde planten worden met betrekking tot de implementatie van het voorzorgsprincipe de volgende beoordelingsvelden onderscheiden:

1. de veiligheid voor milieu;
2. de veiligheid voor de volksgezondheid;
3. de veiligheid bij gebruik als diervoeder;
4. de veiligheid bij gebruik voor humane consumptie.

De beoordelingsvelden 1, 2 en 3 zijn aan de orde in het kader van de beoordeling krachtens het Besluit genetisch gemodificeerde organismen, en vormen tot op heden dan ook de basis voor de advisering van de COGEM en het RIKILT.

Huidige stand van advisering

Ter recapitulering hierbij een korte weergave van de advisering tot op heden.

Zowel COGEM als RIKILT gaan bij de beoordeling van de veiligheid van het gebruik van antibioticaresistentiegenen in planten er vanuit dat het risico van deze genen gelegen is in het feit dat door horizontale genoverdracht tussen planten en micro-organismen, pathogene micro-organismen resistent kunnen worden tegen antibiotica. Therapeutica zouden hierdoor onwerkzaam kunnen worden.

De eerste vraag die tijdens de risico-analyse opkomt is de vraag hoe groot de kans op de feitelijke horizontale genoverdracht daadwerkelijk is. Hierover zijn geen experimentele gegevens beschikbaar, wel is duidelijk dat de mogelijkheid van overdracht bestaat maar dat de frequentie waarschijnlijk zeer laag zal zijn.

Deze genen zullen steeds weer opnieuw ontstaan door het natuurlijke proces van mutatie. Van belang voor het vaststellen van de veiligheid van het gebruik van antibioticaresistentiegenen zijn dan ook de eigenschappen van het gen zelf en het al aanwezig zijn hiervan in het milieu. Vragen die hierbij aan de orde komen zijn:

Wat is het spectrum aan antibiotica waartegen het genproduct resistentie veroorzaakt?

Waar komt het gen vandaan?

Wat is bekend over het voorkomen van de resistentie in het milieu. Bij het beoordelen en vergelijken van verschillende studies zijn de volgende punten van belang:

Het milieu waar gezocht is bv.: darmflora, watermonsters, grondmonsters

De kwaliteit van de gegevens

Wat is de relevantie van de gegevens gezien tegen de eigenschappen van het gen (kruisresistenties) en gezien tegen de toepassing van de plant (al dan niet geconsumeerd).

Wat is het belang van het antibioticum voor medische of veterinaire toepassing.

De antwoorden op deze vragen zijn voor de verschillende antibioticumresistentiegenen, die door middel van aanvragen om advies door zowel de COGEM als het RIKILT zijn beoordeeld, vergeleken en de COGEM en het RIKILT zijn daarbij tot de conclusie gekomen dat tegen toepassing van de volgende antibioticumresistentiegenen in planten geen bezwaar bestaat voor wat betreft de gespecificeerde toepassing:

Npt-II (kanamycine resistentie) voor teelt, incidentele consumptie en veevoedertoepassing,

Npt-III (amikacine resistentie) voor teelt, incidentele consumptie maar uitgezonderd veevoedertoepassing,

bla (ampiciline- resistentie) voor teelt, incidentele consumptie en veevoedertoepassing,

hpt (hygromycine resistentie) voor teelt, incidentele consumptie en veevoedertoepassing,

Met nadruk wordt er op gewezen dat deze evaluatie alleen aan de orde is indien het een grootschalige toepassing betreft van een genetisch gemodificeerd gewas, een teelt van groter dan 10 hectare. Bij kleinschalige toepassing van genetisch gemodificeerde gewassen, waarbij geen sprake is van structureel gebruik voor humane dan wel dierlijke consumptie, is de eventuele impact alleen al door de geringe kwantiteit van het te introduceren materiaal voldoende ingeperkt.

Advisering toekomst

Inmiddels is duidelijk dat er maatschappelijk zorg bestaat over het gebruik van antibioticaresistentiegenen in planten. Het ligt dan ook in de lijn der verwachting van de COGEM en het RIKILT dat het beleid een keuze zal maken voor een beperkte toepassing van antibioticumresistentiegenen in planten. De COGEM en het RIKILT willen u daarbij adviseren om tot een weloverwogen besluit te kunnen komen.

De COGEM en het RIKILT adviseren u om het gebruik van de antibioticaresistentiegenen npt-II en hyg ook in de toekomst toe te blijven staan. De keuze voor deze twee genen is gebaseerd op de volgende gegevens.

Npt-II

Het npt –II gen betreft een smal spectrum antibioticumresistentiegen. Het gen is afkomstig van Tn5 en verleent resistentie tegen met name de antibiotica kanamycine en neomycine.

Dit is een transposon dat wijd en zijd aangetroffen wordt in allerlei gram negatieve organismen. De resistentie wordt dan ook in betrekkelijk hoge frequenties aangetroffen in het milieu (kweekbare bodemmicro-organismen) zonder dat er sprake is van verhoogde selectiedruk. De klinische relevantie van kanamycine en neomycine is, voor humane toepassingen vrijwel volledig verdrongen door nieuwere generatie antibiotica, alleen nog beperkt relevant in veterinaire toepassingen.

Hyg (hpt)

Het hpt gen is eveneens een smal spectrum antibioticumresistentiegen. Het gen verleent alleen resistentie tegen hygromycine B. Het gen kan onder meer geïsoleerd worden uit *Escherichia coli*, een bacterie die algemeen voorkomt in de dierlijke darmflora en bij de humane darmflora.

Er is geen algemene klinische en veterinaire toepassing voor hygromycine B, dit in verband met de toxiciteit van het antibioticum. Frequenties van voorkomen van het resistentiegen in het milieu zijn daardoor ook vaak niet bekend omdat de klinische relevantie voor monitoring er niet is.

Hygromycine wordt dan ook niet als een oraal ingenomen antibioticum toegepast en komt daarmee niet voor in handboeken over medisch toegepaste antibiotica.

De keuze voor deze twee markergenen geeft een maximale zekerheid omtrent de veiligheid voor mens en milieu. Ook kunnen met deze twee markersystemen zowel alle monocotyle als dicotyle planten gemodificeerd worden, waarmee eventuele praktische bedenkingen tegen het toestaan van het gebruik van slechts een beperkt aantal antibioticumresistentiegenen afdoende zijn beantwoord.

Daarnaast is het van belang om vast te stellen dat het alleen zinvol is een gelimiteerd gebruik van antibioticaresistentiegenen bij grootschalige introducties in het milieu en introducties tot de markt voor te schrijven. Beperkingen aan het gebruik in de kleinschalige onderzoeksfase is vanuit wetenschappelijk oogpunt op de risico's voor mens en milieu niet te verdedigen en zou bovendien leiden tot onomkeerbare en onproportionele schade aan het noodzakelijke onderzoeksklimaat in Nederland. Overigens ligt het in de lijn der verwachting dat indien het beleid een beperking van het aantal te gebruiken antibioticaresistentiegenen aankondigt, dit op afzienbare termijn zal

leiden tot het verdwijnen van de (al beperkte) diversiteit aan antibioticaresistentiegenen in kleinschalige veldproeven.

Tot slot het volgende. Het veredelingsproces is een proces van de lange adem. Nieuwe rassen kennen vaak een ontwikkelingstraject van 10 jaar of langer. In afgelopen periode zijn dan ook al vele keuzes gemaakt en veel investeringen gedaan om het ontwikkelingstraject te doorlopen. In het licht hiervan en het feit dat er voor de onder 'Huidige stand advisering' genoemde set aan resistentiegenen geen wetenschappelijke gronden zijn om deze op dit moment te verbieden adviseren de COGEM en het RIKILT u om alle marktaanvragen die op dit moment in behandeling zijn af te handelen conform het huidige standpunt. Dit is mede verantwoord door het theoretische karakter van het veronderstelde risico. Gezien het feit dat genetisch gemodificeerde rassen in de praktijk slechts een beperkte levensduur hebben, en als zij niet als kruisingsouder gebruikt worden, zullen er slechts gedurende een beperkte periode rassen op de markt zijn die antibioticumresistentiegenen kunnen bevatten anders dan de voorgestelde npt-II en hpt sequenties.

Gezien de ontwikkelingen binnen de EU om tot een afbouw te komen van het gebruik van antibioticumresistentiegenen als merker, is er reeds nu sprake van een verminderde toepassing van dit type merker genen in genetisch gemodificeerde gewassen.