

Aan de minister van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. C. van Nieuwenhuizen-Wijbenga
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 31 juli 2020
KENMERK CGM/200731-01
ONDERWERP Signalerende aanbiedingsbrief bij onderzoeksrapport Natuurlijke
genoomvariatie

Geachte mevrouw Van Nieuwenhuizen,

In de discussie over de zogenaamde nieuwe veredelings technieken en de vigerende ggo-regelgeving is het van belang om inzicht te hebben in de mate waarin de geïntroduceerde erfelijke modificaties zich bewegen binnen de natuurlijke variatie van de plantensoort. De COGEM heeft daarom een onderzoek laten uitvoeren naar welke veranderingen er van nature in het genoom van planten optreden.

Hierbij bied ik u het resulterende onderzoeksrapport 'The plasticity of plant genomes – Causes and consequences: a survey of data on structural genome variation in plants' (CGM 2020-04) aan, dat is opgesteld door onderzoekers van Wageningen Plant Research.

Al sinds het ontstaan van de landbouw zo'n 10.000 jaar geleden worden planten met gewenste eigenschappen geselecteerd om nieuwe gewassen te creëren die voordelig zijn voor de mens. Deze eigenschappen lopen uiteen van een hogere opbrengst of een verminderde gevoeligheid voor ziekten en plagen, tot een verbeterde kwaliteit van het product. Nieuwe eigenschappen kunnen ontstaan door veranderingen (mutaties) die spontaan optreden in het erfelijk materiaal, het DNA, van een plant. De kans dat een spontane verandering in het DNA leidt tot het ontstaan van een plant met een gewenste nieuwe eigenschap is zeer klein.

Indien een gewenste eigenschap niet in een ras aanwezig is, kan deze eigenschap (indien aanwezig) uit andere planten van dezelfde (of kruisbare) soort ingekruist worden (klassieke of conventionele veredeling) en zodoende kan een nieuw ras verkregen worden waarin deze



eigenschap wel aanwezig is. Ook kunnen via ‘klassieke mutagenese’ (door toepassing radioactieve straling of chemische stoffen) veranderingen in het genoom van planten aangebracht worden, in de hoop dat een gewenste mutatie en eigenschap hierbij ontstaat.

Dit zijn tijdsintensieve processen, omdat veel kruisingen gemaakt moeten worden voordat een gewas alle gewenste eigenschappen bezit, en omdat ook alle onbedoelde ingekruiste of aangebrachte ongewenste eigenschappen verwijderd moeten worden. Om het veredelingsproces te versnellen, zijn er diverse nieuwe verdelingstechnieken ontwikkeld, waaronder *gene-editing*, die worden toegepast om gericht veranderingen in het DNA (mutaties) te veroorzaken.

Waar bij ‘klassieke mutagenese’ tal van willekeurige veranderingen in het DNA veroorzaakt worden, kunnen met nieuwe verdelingstechnieken doelgericht wijzigingen in het DNA worden aangebracht om een plant met een gewenste eigenschap te verkrijgen. Met *gene-editing* technieken (gerichte mutagenese) is het mogelijk om gericht kleine veranderingen in het genoom aan te brengen, zoals het wijzigen van één of enkele nucleotiden in het DNA.

Ook zijn er technieken waarbij planten genetisch gemodificeerd kunnen worden met sequenties afkomstig van de soort zelf of van een kruisbare verwant, zoals bijvoorbeeld met behulp van cisgenese of intragenese. Bij cisgenese wordt het gen van een kruisbare verwant in ‘ongewijzigde staat’¹ ingebouwd. De COGEM heeft eerder gesignaleerd dat de milieurisico’s van cisgenese vergelijkbaar zijn met die van conventionele verdeling.^{2,3} Ook bij intragenese worden genen van de soort of van kruisbare verwanten ingebracht, het verschil is dat hierbij ook nieuwe combinaties van genetische elementen (zoals sequenties die coderen voor eiwitten en sequenties die de expressie daarvan reguleren) afkomstig van dezelfde (of kruisbare) soort, in een plant kunnen worden ingebracht.


Om meer inzicht te verkrijgen in de vraag of genoomveranderingen die met nieuwe verdelingstechnieken aangebracht kunnen worden binnen de bandbreedte vallen van de veranderingen die van nature ontstaan, heeft de COGEM een *desk study* laten uitvoeren. Dit onderzoek is mede ingezet naar aanleiding van een eerder COGEM advies⁴ over welke genetisch gemodificeerde (gg-)planten die met nieuwe verdelingstechnieken verkregen zijn, mogelijk in aanmerking zouden kunnen komen voor (gedeeltelijke) vrijstelling van de verplichtingen die de ggo-regelgeving met zich mee brengt. In het onderzoeksproject is door middel van een literatuurstudie geïnventariseerd welke veranderingen er van nature in het

¹ De coderende sequenties staan onder controle van hun eigen regulatiesignalen (promotor of terminator) en bevatten hun eigen intronen (indien aanwezig). Het DNA is in zijn geheel uit de donorplant afkomstig en niet uit meerdere fragmenten opgebouwd.

² COGEM (2009). Adviserende brief onderzoeksrapport 'nieuwe verdelingstechnieken'. COGEM advies CGM/091222-01

³ COGEM (2006). Vereenvoudiging van regelgeving bij genetische modificatie met planteigen genen, cisgenese, een reële optie? COGEM signalering CGM/060428-05

⁴ COGEM (2019). Voorstel voor aanpassing van de vrijstelling in de ggo-regelgeving: aanvullende criteria voor het vrijstellen van gg-planten. COGEM advies CGM/190321-02



genoom van planten optreden en is onderzocht op welke tijdschaal deze veranderingen zich voordoen.

Onderzoeksresultaten

In het onderzoeksproject is gekeken naar variatie tussen genomen van planten van dezelfde soort, waarbij de variatie een segment betrof van meer dan 50 basenparen. Er zijn verschillende mechanismen die zulke veranderingen in het DNA kunnen veroorzaken. Het genoom kan veranderen tijdens de celdeling (mitose) op het moment dat het DNA verdubbelt (replicatie), tijdens het delingsproces van geslachtscellen (meiose), of bij de reparatie van dubbelstrengs DNA-breuken die bijvoorbeeld ontstaan als gevolg van UV-straling in zonlicht. Ook kunnen er genoomveranderingen plaatsvinden door de activiteit van zogenaamde transposons⁵; DNA-elementen die in het genoom van plaats kunnen veranderen of zich onafhankelijk van de normale cellulaire DNA-replicatie kunnen vermenigvuldigen (afhankelijk van het soort transposon⁵).

Deze processen in de cel kunnen verschillende herschikkingen in het genoom induceren; bij een deletie wordt een deel van de genoomsequentie verwijderd, terwijl in het geval van een insertie er juist een sequentie wordt toegevoegd. Wanneer een DNA-sequentie verdubbelt spreekt men over een duplicatie, bij een inversie wordt de volgorde van een sequentie omgekeerd, en in het geval van een translocatie wordt een sequentie uit het DNA geknipt en elders in het genoom weer ingevoegd.

Uit het literatuuronderzoek blijkt dat er in de loop der tijd tijdens de evolutie veel variatie binnen een soort ontstaat door de bovengenoemde herschikkingen in het genoom. Niet elk type herschikking komt even vaak voor, zo treden inversies bijvoorbeeld minder vaak op dan deleties. In het rapport beschrijven de uitvoerders een aantal voorbeelden van nieuwe variëteiten van gewassen met commercieel aantrekkelijke fenotypische kenmerken (waaronder: kleurverandering van druiven (van rode naar witte variëteiten) en tomaten met meer dan twee segmenten/kamers (vleestomaten)), die het resultaat zijn van natuurlijk ontstane nieuwe combinaties van genetische elementen.

De uitvoerders concluderen echter ook dat er beperkt informatie beschikbaar is over het optreden van variatie binnen één of enkele generaties van een soort. Dit hangt mede samen met de beperkingen (lage resolutie, grote foutmarge) van de huidige sequentie-technieken en algoritmes die gebruikt worden om herschikkingen in het genoom te detecteren. Daarbij wordt variatie tussen genomen van planten van dezelfde soort, vaak pas geïdentificeerd en

⁵ Een groot deel van het (planten)genoom bestaat uit transposons, bij bijvoorbeeld maïs is dit meer dan 80%. Er zijn grofweg twee typen transposons: 'retrotransposons' bewegen door het genoom door te "kopiëren en plakken" (replicatie en insertie elders in het genoom) en 'DNA transposons' door te "knippen en plakken" (excisie en integratie elders in het genoom). Transposons kunnen verschillende effecten hebben, dit hangt onder andere af van de plek in het genoom waar het transposon terechtkomt. Het kan bijvoorbeeld leiden tot inactivatie van een gen, indien het in dit gen terecht komt. Ook kan het voorkomen dat er 'gastheer'-DNA meelift bij het verplaatsen van een transposon van de ene naar de andere plek in het genoom.



gerapporteerd als dit samenhangt met een waarneembaar fenotype van commerciële of wetenschappelijke waarde, hierdoor blijft het merendeel onopgemerkt. De verwachting van de uitvoerders is dat nieuwe sequencing-methoden de detectie van genoomvariatie in de toekomst zullen vergemakkelijken.

Conclusie

Ondanks dat het sequensen van de genomen van organismen een grote vlucht heeft genomen en een standaard instrument is geworden in het onderzoek, zijn er op dit moment nog weinig studies uitgevoerd die de genomen van ouderplanten en nakomelingen met elkaar hebben vergeleken. Uit het literatuuronderzoek blijkt dat de hiervoor benodigde en beschikbare sequentiegegevens (van voldoende kwaliteit) vooralsnog vrij beperkt zijn.

Wel is duidelijk dat er van nature allerlei typen herschikkingen in het genoom optreden die ook teweeggebracht kunnen worden met verschillende nieuwe veredelingsmethoden, zoals *gene-editing*. Het voornaamste verschil zit hem in de snelheid en de gerichtheid waarmee dit gebeurt.

Op dit moment is het niet mogelijk om een betrouwbare en min of meer nauwkeurige schatting te maken van de frequentie in de tijd waarmee verschillende typen genomische herschikkingen zich van nature voordoen. Wel is het mogelijk om voorlopige conclusies te trekken over hoe de veranderingen in het genoom die met sommige nieuwe veredelings technieken geïntroduceerd kunnen worden, zich verhouden tot natuurlijke veranderingen en de tijdschaal waarop deze zich voordoen.

Met intragenese kunnen enkelvoudige combinaties tussen gensequenties worden aanbracht, zoals het vervangen van een promotor (expressie-regulatiesequentie) van het ene gen door de promotor van een ander gen. Er zijn daarnaast ook voorbeelden uit de praktijk bekend waarbij met intragenese complexe combinaties opgebouwd uit meer dan tien genetische elementen (van verschillende plekken uit het genoom) doelgericht zijn ingebracht in het plantengenoom. De kans dat dergelijke (meervoudige) herschikkingen en recombinaties van nature optreden en dat hierbij een functioneel gen ontstaat, is zeer klein en zal dus slechts sporadisch in de loop van de tijd plaatsvinden. Hoe meer sequenties hierbij betrokken zijn, hoe kleiner de kans wordt dat een functioneel gen ontstaat. De COGEM concludeert dat het type veranderingen dat met intragenese aangebracht kan worden, ook van nature kan ontstaan, maar dat intragenese zich met betrekking tot de tijdschaal waarop de veranderingen zich voordoen buiten de bandbreedte van natuurlijke variatie bevindt.

Gene-editing technieken (gerichte mutagenese) maken het mogelijk om een mutatie in het genoom aan te brengen zonder vreemd DNA in te brengen. Dergelijke mutaties vinden van nature plaats in het plantengenoom, alleen kan dit met gerichte mutagenese sneller en efficiënter, omdat met deze methode direct een specifieke wijziging kan worden aangebracht in het DNA en men niet afhankelijk is van 'spontaan' optredende willekeurige mutaties. De COGEM concludeert dat het type veranderingen dat met gerichte mutagenese-technieken



aangebracht kan worden, zich van nature relatief vaak voordoet en binnen de bandbreedte van natuurlijke variatie valt.

De COGEM merkt op dat deze informatie van belang is voor de Europese beleidsdiscussie over de vraag of planten die met behulp van verschillende nieuwe veredelingstechnieken zijn vervaardigd onder de ggo-regelgeving vallen of hiervan vrijgesteld zouden moeten worden.

Hoogachtend,

Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. - Dr. J. Westra, Hoofd Bureau ggo
 - Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's
 DG Milieu en Internationaal