

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Waterstaat
drs. V.L.W.A. Heijnen
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 10 juli 2023
KENMERK CGM/230710-01
ONDERWERP Advies voorstel Europese Commissie voor nieuwe wetgeving voor planten verkregen met gerichte mutagenese, cisgenese en intragenese

Geachte mevrouw Heijnen,


Naar aanleiding van een adviesvraag van het ministerie van IenW over het voorstel van de Europese Commissie voor nieuwe wetgeving voor planten verkregen met gerichte mutagenese, cisgenese en intragenese, deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De Europese Commissie heeft een voorstel uitgebracht voor nieuwe wetgeving voor planten die zijn vervaardigd met behulp van bepaalde nieuwe genoomtechnieken (NGT's), i.e. gerichte mutagenese, cisgenese en intragenese. In dit voorstel wordt een onderscheid gemaakt tussen planten die ook door conventionele veredeling verkregen zouden kunnen worden en planten die niet vergelijkbaar zijn met conventionele planten. De laatste groep blijft vergunningplichtig en wordt onderworpen aan een casusgewijze milieurisico- en voedselveiligheidsbeoordeling. Intragene planten lijken altijd onder deze groep te vallen. Planten die ook met behulp van conventionele veredeling verkregen zouden kunnen worden, worden grotendeels vrijgesteld van regelgeving.

Het voorstel is in lijn met de eerdere adviezen van de COGEM. De COGEM heeft eerder geconcludeerd dat planten die met behulp van gerichte mutagenese en cisgenese zijn verkregen, vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten en vrijgesteld zouden kunnen worden. Voor intragene planten heeft de COGEM eerder gesteld dat het veiligheidsprofiel van deze planten niet altijd overeenkomt met dat van conventioneel veredelde planten.

De COGEM is van oordeel dat de veiligheid voor mens en milieu met het nieuwe wetsvoorstel gewaarborgd blijft. Wel merkt de COGEM op dat de criteria die zijn opgesteld om een onderscheid te maken tussen planten die wèl en planten die niet vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten, verduidelijking en aanpassing behoeven.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c.

- Drs. Y de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo
- Mr. J. Elsinghorst, Directeur Omgevingsveiligheid & Milieurisico's, Ministerie van IenW
- Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal, Ministerie van IenW

Voorstel Europese Commissie voor nieuwe wetgeving voor planten verkregen met gerichte mutagenese, cisgenese en intragenese

COGEM advies CGM/230710-01

1. Inleiding

Om de veiligheid voor mens en milieu te waarborgen, zijn activiteiten met genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) gereguleerd. Sinds de inwerkingtreding van de ggo-regelgeving zijn er verschillende nieuwe technieken ontwikkeld waarmee planten verkregen kunnen worden die niet of nauwelijks te onderscheiden zijn van conventioneel veredelde planten. De Europese Commissie (EC) heeft in 2021 geconstateerd dat de ggo-regelgeving aanpassing behoeft¹ en onlangs een voorstel uitgebracht voor nieuwe wetgeving voor planten die met bepaalde nieuwe genomotechnieken (gerichte mutagenese, cisgenese en intragenese; *New Genomic Techniques* (NGTs)) zijn verkregen². Het ministerie van IenW heeft de COGEM gevraagd om over dit voorstel te adviseren. Bij haar analyse van het voorstel heeft de COGEM zich gericht op de vraag of de veiligheid voor mens en milieu met dit voorstel gewaarborgd blijft.

2. Voorstel voor nieuwe wetgeving voor NGT-planten

Het voorstel van de Europese Commissie voor nieuwe wetgeving richt zich op veldproeven en markttoelatingen van planten die met de nieuwe genomotechnieken gerichte mutagenese, cisgenese en intragenese zijn verkregen, en het voedsel en veevoer dat van deze planten wordt gemaakt. Planten die met de hierboven genoemde technieken zijn vervaardigd, worden in het voorstel NGT-planten genoemd. Planten die met andere nieuwe genomotechnieken dan gerichte mutagenese, cisgenese en intragenese zijn verkregen, vallen niet onder de reikwijdte van het voorstel.

In het voorstel van de Europese Commissie wordt een onderscheid gemaakt tussen NGT-planten die ook door middel van conventionele veredeling^a zouden kunnen worden verkregen (zogenaamde NGT1-planten) en planten die niet vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten (zogenaamde NGT2-planten). Om vast te kunnen stellen of NGT-planten tot de eerste of tot de tweede groep behoren, bevat het voorstel een aantal criteria om te bepalen of de planten equivalent zijn aan conventioneel veredelde planten (Annex I van het voorstel). Via een verificatieprocedure wordt nagegaan of NGT-planten voldoen aan deze criteria en dus in principe ook via conventionele plantenveredeling verkregen zouden kunnen worden. Deze NGT1-planten mogen niet in de biologische sector worden gebruikt en moeten in een publieke database worden opgenomen, maar zijn verder vrijgesteld van regelgeving. Planten die niet aan de criteria van Annex 1 voldoen, blijven vergunningplichtig. De voedselveiligheid en eventuele milieurisico's van deze NGT2-planten blijven beoordeeld worden. Om de ontwikkeling van NGT-2 planten die een bijdrage leveren aan duurzaamheid te stimuleren, zijn in het voorstel een aantal

^a Conventionele veredeling: veredeling waarbij gebruik gemaakt wordt van methoden die niet onder de ggo-regelgeving vallen en van methoden die bij het inwerkingtreden van de ggo-regelgeving gangbaar waren, zoals klassieke mutagenese m.b.v. straling en chemische middelen (mutagenticia).

stimulansen opgenomen, zoals de mogelijkheid om advies in te winnen over aspecten die in de risicobeoordeling behandeld zouden moeten worden en een sneller oordeel over de risicobeoordeling. Midden- en kleinbedrijven hoeven daarnaast niet te betalen voor validatie van door hen aangeleverde detectiemethoden. NGT-planten die tolerant zijn gemaakt voor herbiciden komen niet voor deze stimulansen in aanmerking.

3. Nieuwe genomotechnieken

De COGEM heeft in de afgelopen jaren verschillende keren adviezen en signaleringen uitgebracht waarin zij erop wees dat de ggo-regelgeving onvoldoende is toegesneden op de wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen en aanpassing behoeft.³ In deze adviezen constateert de COGEM dat planten die m.b.v. gerichte mutagenese en cisgenese zijn verkregen qua veiligheid vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde gewassen en daarom vrijgesteld zouden kunnen worden van de verplichtingen van de ggo-regelgeving.^{3,4,5,6} Ook wees de COGEM er eerder op dat de handhaafbaarheid van de ggo-regelgeving door deze nieuwe technieken in het gedrang komt, omdat detectie van deze planten alleen mogelijk is wanneer bekend is welke veranderingen er zijn aangebracht. In een toenemend aantal landen is gerichte mutagenese inmiddels vrijgesteld van regelgeving. In de praktijk zal het nagenoeg onmogelijk zijn om bij importcontroles planten die met deze nieuwe genomotechnieken zijn verkregen, te detecteren.^{7,8}

Ook heeft de COGEM eerder geadviseerd over planten die met behulp van intragenese (een verdergaande vorm van cisgenese) zijn verkregen. Daarbij constateerde zij dat niet op voorhand gesteld kan worden dat intragene planten qua veiligheid vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten.^{3,6} Hieronder wordt per techniek uitgebreider ingegaan op de overweging voor deze conclusie.

Gerichte mutagenese

Gerichte mutagenesetechnieken, met behulp van ‘*gene editing*’ systemen zoals CRISPR-Cas, Zinc-fingers, TALENs of Oligonucleotide-directed mutagenesis, worden gebruikt om veranderingen in het genoom (DNA) van planten aan te brengen.⁹ Met deze technieken kunnen gericht kleine inserties en deleties worden aangebracht in de DNA-volgorde (sequentie) van het genoom en basenparen worden veranderd (substituties).^{10,11,12} Dit type veranderingen kan ook ontstaan onder natuurlijke omstandigheden,^{b,13,14,15,16} bijvoorbeeld bij het repareren van DNA schade die onder invloed van uv-licht (een onderdeel van zonlicht) of bij het delen van plantencellen is ontstaan, maar ook bij de vorming van geslachtscellen (stufmeelkorrels en eicellen) tijdens de daarvoor noodzakelijk cel- en kerndeling (meiose). Deze spontane veranderingen zorgen ervoor dat er variatie ontstaat in het genoom van planten en kunnen leiden tot nieuwe eigenschappen van de plant. Plantenveredelaars maken van oudsher gebruik van de natuurlijke genoomvariatie en de nieuwe eigenschappen die hier het gevolg van zijn. Zij maken kruisingen en selecteren uit de nakomelingen de planten met de door hun gewenste (nieuwe) eigenschappen.

^b De frequentie waarmee veranderingen in het DNA van nature ontstaan, verschilt per plantensoort. Gemiddeld verandert per generatie 1 op de miljoen basenparen. Bij Maïs verandert per generatie 1 op de 100 miljoen basenparen (d.w.z. ca. 23 basenparen van het totale maïsgenoom) en bij Zandraket 1 op de miljard (d.w.z. ca 0,14 basenparen van het genoom).

Ook maken plantenveredelaars al bijna honderd jaar lang gebruik van zogenaamde klassieke mutagenese¹⁶ om variatie in het DNA van planten te induceren, en daarmee de kans op het ontstaan van planten met nieuwe eigenschappen te vergroten. Bij klassieke mutagenese wordt het DNA door straling of chemische middelen (mutagentia) beschadigd. De ontstane beschadigingen worden vervolgens door natuurlijke mechanismen in de plantencel gerepareerd. Hierbij ontstaan talloze willekeurige en onbekende veranderingen in het genoom (DNA) van planten, i.e. mutaties, inserties, deleties en herschikkingen.^{c,17,18,19,20,21} Veredelaars selecteren vervolgens de planten die de door hun gewenste eigenschappen hebben en kruisen deze met andere planten om eventueel ontstane ongewenste eigenschappen kwijt te raken. De planten die met behulp van klassieke mutagenese worden verkregen, zijn ggo's. Omdat bij het inwerkington treden van de ggo-regelgeving planten die met behulp van klassieke mutagenese zijn verkregen, een geschiedenis van veilig gebruik hadden ('*history of safe use*'), zijn ze vrijgesteld van de verplichtingen van de ggo-regelgeving.²² Voor deze planten hoeft daarom geen vergunning te worden aangevraagd, geen milieurisicobeoordeling te worden uitgevoerd en is monitoring niet verplicht. Ook hoeven deze planten en het daarmee geproduceerde voedsel of veevoer niet als ggo geëtiketteerd te worden.²³ Er zijn op dit moment meer dan 3.400 plantenrassen geregistreerd in de FAO/IAEA-database voor plantenrassen die met behulp van mutagenese zijn geproduceerd.²⁴

De veranderingen in het genoom die bij gerichte mutagenese kunnen worden aangebracht, zijn dezelfde veranderingen als de veranderingen die van nature en bij klassieke mutagenese ontstaan. Naast de gewenste gerichte veranderingen, kunnen bij gerichte mutagenese onbedoeld ook op andere plaatsen in het DNA veranderingen worden aangebracht. Deze veranderingen worden '*off-target*' mutaties of '*off-target*' effecten genoemd. '*Off-target*' effecten zijn meestal het gevolg van herkenning van een basenvolgorde in het DNA, die sterk lijkt op de basenvolgorde die men wil veranderen. Door onder andere een beter ontwerp van de gebruikte systemen kunnen dergelijke onbedoelde veranderingen tot een minimum worden beperkt.^{21,25,26} Bij planten die met behulp van gerichte mutagenese zijn verkregen, worden, naast de hierboven beschreven onbedoelde veranderingen, soms ook veranderingen gevonden, zoals veranderingen van een enkel basenpaar (puntmutatie) en kleine deleties en inserties.²⁶

Zoals eerder genoemd, ontstaan er van nature willekeurige veranderingen in het genoom, onder andere door externe factoren, zoals uv-licht. Ook ontstaan er bij het kruisen van planten nieuwe combinaties van DNA en treden er herschikkingen van het genoom op. De veranderingen die van nature ontstaan, kunnen veranderingen zijn van een enkel basenpaar (puntmutaties), maar ook deleties en inserties van meerdere basenparen. Ook kunnen delen van het DNA worden gekopieerd waardoor een zogenaamde duplicatie ontstaat, kan DNA op een andere plaats in het genoom terechtkomen (translocatie) en kan DNA in een omgekeerde volgorde in het genoom terechtkomen (inversie).²⁷ Het aantal onbedoelde veranderingen is bij gerichte mutagenese geringer dan het aantal veranderingen dat spontaan van nature of bij conventionele veredelingsmethoden ontstaat.^{25,28,29,30}

^c Wanneer planten worden bestraald veranderen zo'n 1 op de 150 tot 1 op de 33 duizend basenparen. Bij het gebruik van chemische middelen is dit zo'n 1 op de 50 tot 1 op de 2,5 duizend basenparen.

Cisgenese en intragenese

Bij cisgenese wordt een stuk DNA in een plant gebracht (bijvoorbeeld een compleet gen met bijbehorende regulatiesignalen) dat van de plantensoort zelf of van een kruisbare verwant afkomstig is. Ook bij conventionele veredeling ontstaan dergelijke extra DNA kopieën. De eigenschappen die cisgene planten kunnen verkrijgen, komen daarom overeen met die van conventioneel veredelde planten.

Intragenese is een verdergaande vorm van cisgenese. Net als bij cisgenese worden bij intragenese planten gemodificeerd met DNA dat van de soort zelf of van een kruisbare verwant afkomstig is, maar bij intragenese worden er combinaties gemaakt van dit soorteneigen DNA. Omdat er geen beperking zit op het aantal stukken DNA dat gecombineerd kan worden, kunnen er bij intragenese complexe combinaties van meerdere functionele stukken DNA worden gemaakt en in een plant worden gebracht. Afhankelijk van het aantal stukken DNA dat wordt gecombineerd, zouden er met intragenese DNA combinaties gemaakt kunnen worden waarmee unieke eigenschappen worden verkregen waarvan het niet waarschijnlijk is dat deze ook met behulp van conventionele veredeling verkregen zouden kunnen worden. De COGEM heeft daarom eerder geconcludeerd dat niet op voorhand geconcludeerd kan worden dat intragene planten qua risicoprofiel vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten.³¹

4. Overweging en advies

4.1 Voorstel voor nieuwe richtlijn

In het voorstel van de Europese Commissie worden planten die met behulp van gerichte mutagenese, cisgenese en intragenese zijn verkregen (NGT-planten) niet meer onder de ggo-regelgeving gereguleerd, maar komt er voor deze planten een nieuwe richtlijn. NGT-planten die ook met conventionele veredeling verkregen zouden kunnen worden (NGT1-planten) worden volgens de voorgestelde nieuwe richtlijn grotendeels vrijgesteld van regelgeving, maar mogen niet in de biologische sector worden gebruikt. Het voorstel van de Europese Commissie om planten die met behulp van gerichte mutagenese en cisgenese zijn verkregen, te dereguleren, is in lijn met de adviezen van de COGEM.^{4,5,3}

NGT-planten die niet vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten (NGT2-planten), zoals intragene planten, blijven in de door de Europese Commissie voorgestelde nieuwe richtlijn gereguleerd worden. Voor deze planten blijft een risicobeoordeling verplicht. De COGEM heeft eerder geconcludeerd dat niet op voorhand gesteld kan worden dat intragene planten een vergelijkbaar veiligheidsprofiel hebben als conventioneel veredelde planten^{3,6} en acht het daarom wenselijk dat de risico's van deze planten beoordeeld blijven worden. Ook acht de COGEM het - gelet op de snelle technologische ontwikkelingen - niet onaannemelijk dat in de toekomst met behulp van gerichte mutagenese NGT-planten gemaakt kunnen worden die niet meer vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten, bijvoorbeeld wanneer een groot aantal genen gericht veranderd wordt of een groot aantal veranderingen in één gen wordt aangebracht. Mogelijk kunnen hierdoor nu nog niet te voorziene eigenschappen worden verkregen. Met het oog op mogelijke toekomstige ontwikkelingen vindt de COGEM het daarom verstandig dat het voorstel voorziet in de regulering van eventuele toekomstige NGT-planten verkregen door gerichte mutagenese waarvan niet op voorhand gesteld kan worden dat zij een vergelijkbaar veiligheidsprofiel hebben als conventioneel veredelde planten.

Samenvattend, oordeelt de COGEM positief over het voorstel van de Europese Commissie en het onderscheid dat hierin wordt gemaakt tussen NGT-planten die wèl en NGT-planten die niet vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten.

4.1.2 Kanttekeningen

De COGEM merkt op dat de casusgewijze risicobeoordeling voor NGT2-planten die niet vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten, nog niet is ingevuld. In het voorstel staat dat de risicobeoordeling aangepast zal worden aan het risicoprofiel van de NGT-plant en dat bepaalde informatie alleen gevraagd wordt als het aannemelijk is dat de NGT-plant een risico zou kunnen opleveren (d.w.z. bij een plausibele risicohypothese), maar het is onduidelijk wat dit in de praktijk betekent. Afhankelijk van de interpretatie van een 'plausibele risicohypothese' zou de risicobeoordeling zeer omvangrijk kunnen zijn (vergelijkbaar met de alomvattende risicobeoordeling die voor gg-gewassen wordt vereist) of zou het om een gerichte risicobeoordeling kunnen gaan die zich beperkt tot eventuele risico's waarvan het voorstelbaar is dat deze door de aangebrachte veranderingen of de gewijzigde eigenschappen zouden kunnen ontstaan. Omdat bij NGT-planten bekende eigenschappen gericht worden gewijzigd, is de COGEM van mening dat voor NGT2-planten een gerichte risicobeoordeling zou moeten worden uitgevoerd, die zich tot de aangebrachte veranderingen en de gewijzigde eigenschappen beperkt.

Om de ontwikkeling van NGT-planten die een bijdrage aan duurzaamheid leveren te stimuleren, bevat het voorstel een aantal stimulansen en een lijst met eigenschappen (Annex III Part 1) om te bepalen of NGT-planten voor deze stimulansen in aanmerking komen. Duurzaamheid is een breed begrip, dat op verschillende manieren geïnterpreteerd kan worden. Op basis van de eigenschappen die in Part 1 van Annex III worden genoemd, lijken vrijwel alle NGT-planten (m.u.v. herbicidentolerante NGT-planten) voor de stimulansen in aanmerking te komen. Gezien het bovenstaande, vindt de COGEM een verdere verduidelijking en uitwerking van Annex III wenselijk.

Verder merkt de COGEM op dat in het voorstel staat dat de nieuwe NGT regelgeving alleen van toepassing is op de taxonomische groepen Archaeplastida en Phaeophyceae. Onder deze groepen vallen niet alleen gewassen en andere landplanten, maar ook de in het water levende rood-, groen- en bruinwieren, en groene algen. Deze groepen worden niet of nauwelijks veredeld. Omdat er minder ervaring en kennis is over sommige soorten (met name over de in de zee levende Archaeplastida en Phaeophyceae) zijn eventuele risico's van deze soorten op voorhand moeilijker in te schatten. De COGEM merkt verder op dat sommige groepen die tot de Archaeplastida en Phaeophyceae behoren zich op een andere manier voortplanten dan gewassen waardoor de nu gebruikelijke wijze van veredeling aangepast zou moeten worden. Gezien het bovenstaande, is de COGEM van mening dat het voorstel zich op een nauwere groep van planten zou moeten richten, dat wil zeggen de zogenaamde landplanten (Embryophyta).

4.2 Voorgestelde criteria (Annex I)

Om te kunnen bepalen of NGT-planten equivalent zijn aan conventioneel veredelde planten bevat het voorstel een aantal criteria (Annex I van het voorstel).

Annex I: Criteria om te bepalen of NGT-planten equivalent zijn met conventionele planten

De criteria zijn in het Engels weergegeven om te voorkomen dat door de vertaling verschillen in betekenis ontstaan.

ANNEX I

Criteria of equivalence of NGT plants to conventional plants

A NGT plant is considered equivalent to conventional plants when it differs from the recipient/parental plant by no more than 20 genetic modifications of the types referred to in points 1 to 5, in any DNA sequence sharing sequence similarity with the targeted site that can be predicted by bioinformatic tools.

- (1) substitution or insertion of no more than 20 nucleotides;
- (2) deletion of any number of nucleotides;
- (3) on the condition that the genetic modification does not interrupt an endogenous gene:
 - (a) targeted insertion of a contiguous DNA sequence existing in the breeder's gene pool;
 - (b) targeted substitution of an endogenous DNA sequence with a contiguous DNA sequence existing in the breeder's gene pool;
- (4) targeted inversion of a sequence of any number of nucleotides;
- (5) any other targeted modification of any size, on the condition that the resulting DNA sequences already occur (possibly with modifications as accepted under points (1) and/or (2)) in a species from the breeders' gene pool.

*) NGT plant means a genetically modified plant obtained by targeted mutagenesis^I or cisgenesis^{II}, or a combination thereof, on the condition that it does not contain any genetic material originating from outside the breeders' gene pool^{III} that temporarily may have been inserted during the development of the NGT plant;

I) targeted mutagenesis means mutagenesis techniques resulting in modification(s) of the DNA sequence at precise locations in the genome of an organism;

II) cisgenesis means techniques of genetic modification resulting in the insertion, in the genome of an organism, of genetic material already present in the breeders' gene pool;

III) breeders' gene pool means the total genetic information available in one species and other taxonomic species with which it can be cross-bred, including by using advanced techniques such as embryo rescue, induced polyploidy and bridge crosses.

De COGEM is van mening dat de criteria om te bepalen of NGT-planten vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten (Annex I van het voorstel) onduidelijk zijn, waardoor zij op meerdere manieren geïnterpreteerd kunnen worden. Ook zijn de criteria wetenschappelijk onvoldoende

onderbouwd. De COGEM is gezien het bovenstaande van mening dat de criteria verder uitgewerkt moeten worden.

De COGEM plaatst onder meer de volgende kanttekeningen bij de criteria die nu worden voorgesteld. Om aan de criteria te voldoen, mogen maximaal twintig veranderingen (modificaties) aangebracht worden. Het is onduidelijk of deze twintig modificaties op verschillende plaatsen in het genoom aangebracht mogen worden, of dat het om twintig modificaties op één locatie of binnen één gen gaat. Bovendien ontbreekt een wetenschappelijke onderbouwing voor dit maximale aantal veranderingen, maar ook voor de in punt 1, 2 en 5 genoemde aantallen veranderingen. Verder is het onduidelijk hoe het gestelde maximum zich verhoudt tot de mogelijkheid om NGT1-planten met elkaar te kruisen. Nakomelingen van kruisingen tussen NGT1-planten zijn volgens het voorstel ook NGT1-planten. Het aantal veranderingen in deze nakomelingen kan het in Annex I gestelde maximale aantal modificaties voor NGT1-planten echter overschrijden. Uitgaande van een kruising tussen NGT1-planten met elk twintig modificaties, zouden de nakomelingen veertig modificaties kunnen bevatten. Verder is het niet duidelijk wat bedoeld wordt met *'any DNA sequence sharing sequence similarity with the targeted site that can be predicted by bioinformatic tools'* en is een *'contiguous DNA sequence'* niet gedefinieerd. Hierdoor kunnen de criteria op verschillende manieren geïnterpreteerd kunnen worden.

De COGEM acht het van belang dat bij het opstellen van de uiteindelijke criteria de huidige kennis over de veranderingen die van nature en bij conventionele veredeling ontstaan, en de frequentie waarmee deze optreden, in acht wordt genomen.

Daarnaast wijst de COGEM erop dat het de intentie van het voorstel is om cisgene planten niet langer onder een vergunningplicht te laten vallen. Dit onder de voorwaarden dat het cisgene DNA gericht in het genoom van de plant wordt gebracht en dat hierdoor geen genen worden verstoord. Cisgene planten zullen op basis van deze voorgestelde criteria echter onder de vergunningplicht blijven vallen. Het gericht inbrengen van sequenties is bij planten op dit moment nog erg inefficiënt, waardoor dit in de praktijk niet of nauwelijks haalbaar is.³² Daarbij ontbreekt de logica voor het gericht moeten inbrengen van cisgene sequenties. Bij cisgenese mag er alleen DNA van de soort zelf of van kruisbare verwanten worden ingebracht en DNA kan ook bij kruisingen tussen planten op andere (niet van tevoren bekende) plaatsen terecht komen. De COGEM is daarom van oordeel dat ook planten die m.b.v. ongerichte cisgenese zijn verkregen, qua veiligheidsprofiel overeenkomen met conventioneel veredelde planten en daarom niet onder de vergunningplicht zouden hoeven te vallen.

5. Conclusie

Samenvattend, concludeert de COGEM dat met het voorstel voor nieuwe wetgeving voor NGT-planten de veiligheid voor mens en milieu gewaarborgd blijft. De criteria waarmee bepaald wordt of een NGT-plant vergelijkbaar is met een conventioneel veredelde plant behoeven echter verduidelijking en aanpassing.

De COGEM denkt dat het behulpzaam kan zijn om bij deze criteria de conventionele plantenveredeling als leidraad te nemen en in de criteria in Annex I een uitsplitsing te maken in drie referentietypen: 1) de aangebrachte modificaties vergeleken met de modificaties die door klassieke mutagenese en andere

moderne veredelings technieken kunnen worden verkregen, 2) de ingebrachte sequenties vergeleken met de sequenties die in kruisbare soorten aanwezig zijn, of 3) de aangebrachte modificaties vergeleken met de sequenties die in kruisbare soorten aanwezig zijn.

De COGEM is gaarne bereid om in een later stadium over de criteria te adviseren en daarmee een bijdrage te leveren aan consistente en wetenschappelijk onderbouwde criteria waarmee nagegaan kan worden of NGT-planten wèl of niet vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten.

Referenties

1. EC (2021). Commission's response to the Council's request under Article 241 TFEU, by way of Council Decision (EU) 2019/1904 of 8 November 2019 requesting the Commission to submit a study in light of the Court of Justice's judgment in Case C-528/16 regarding the status of novel genomic techniques under Union law, and any proposal, if appropriate in view of the outcomes of the study, or otherwise to inform the Council on other measures required as a follow up to the study. https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-04/gmo_mod-bio_ngt_letter.pdf
2. European Commission (2023). Proposal for a regulation of the European parliament and of the council on plants obtained by certain new genomic techniques and their food and feed, and amending Regulation (EU) 2017/625.
3. 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
4. COGEM (2009). Adviserende brief onderzoeksrapport 'nieuwe veredelings technieken'. COGEM advies CGM/091222-01
5. COGEM (2017). Advies CRISPR-Cas en gerichte mutagenese bij planten. COGEM advies CGM/170308-01
6. COGEM (2020). Signalerende aanbiedingsbrief bij onderzoeksrapport Natuurlijke genoomvariatie. COGEM signalering CGM/200731-01
7. COGEM (2009), Geen roos zonder doornen. Implicaties van een product-georiënteerde regelgeving voor gg-gewassen in Europa. COGEM signalering CGM/191010-01
8. COGEM & Gezondheidsraad (2023). Trendanalyse biotechnologie 2023. Tijd voor een integrale visie. COGEM, Bilthoven.
9. Broothaerts W *et al.* (2021) New Genomic Techniques: state-of-the-art review. Joint Research Centre technical report. J. Publications Office of the European Union, Luxembourg. doi:10.2760/710056
10. Zong Y *et al.* (2017). Precise base editing in rice, wheat and maize with a Cas9-cytidine deaminase fusion. *Nat. Biotechnol.* 35: 438-440, doi: 10.1038/nbt.3811
11. Shimantani Z *et al.* (2017). Targeted base editing in rice and tomato using a CRISPR-Cas9 cytidine deaminase fusion. *Nat. Biotechnol.* 35: 441-443, doi: 10.1038/nbt.3833

12. Li C *et al.* (2018). Expanded base editing in rice and wheat using a Cas9-adenosine deaminase fusion. *Genome Biol.* 19: 59, <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1443-z>
13. Ossowski S *et al.* (2010). The rate and molecular spectrum of spontaneous mutations in *Arabidopsis thaliana*. *Science* 327: 92-94, <https://doi.org/10.1126/science.1180677>
14. Weng ML *et al.* (2019). Fine-grained analysis of spontaneous mutation spectrum and frequency in *Arabidopsis thaliana*. *Genetics* 211: 703-714, <https://doi.org/10.1534/genetics.118.301721>
15. Yang N *et al.* (2017). Contributions of *Zea mays* subspecies *mexicana* haplotypes to modern maize. *Nat. commun.* 8: 1874, <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02063-5>
16. Ma L *et al.* (2021). From classical radiation to modern radiation: past, present, and future of radiation mutation breeding. *Front. Public Health* 9: 768071, doi: 10.3389/fpubh.2021.768071
17. Belfield EJ *et al.* (2012). Genome-wide analysis of mutations in mutant lineages selected following fast-neutron irradiation mutagenesis of *Arabidopsis thaliana*. *Genome Res.* 22: 1306–1315, <https://doi.org/10.1101/gr.131474.111>
18. Li G *et al.* (2016). Genome-wide sequencing of 41 rice (*Oryza sativa* L.) mutated lines reveals diverse mutations induced by fast-neutron irradiation. *Mol. Plant* 9: 1078–1081, doi: 10.1016/j.molp.2016.03.009.
19. Anderson JE *et al.* (2016). Genomic variation and DNA repair associated with soybean transgenesis: a comparison to cultivars and mutagenized plants. *BMC Biotechnol.* 16: 41, <https://doi.org/10.1186/s12896-016-0271-z>
20. Bolon YT *et al.* (2014). Genome resilience and prevalence of segmental duplications following fast neutron irradiation of soybean. *Genetics* 198: 967-981, <https://doi.org/10.1534/genetics.114.170340>
21. Sturme MHJ *et al.* (2022). Occurrence and nature of off-target modifications by CRISPR-Cas genome editing in plants. *ACS Agric. Sci. Technol.* 2: 192-201, doi: 10.1021/acsagscitech.1c00270
22. Arrest van het Europese Hof van Justitie in zaak C-528/16. Gepubliceerd op 25 juli 2018 ECLI:EU:C:2018:583. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/?qid=1575368063200&uri=CELEX:62016CJ0528>
23. Richtlijn 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van Richtlijn 90/220/EEG van de Raad
24. IAEA/FAO Mutant variety database, <https://nucleus.iaea.org/sites/mvd/SitePages/Home.aspx> (bezoekt 7 juli 2023)
25. Modrzejewski D *et al.* (2020). Which factors affect the occurrence of off-target effects caused by the use of CRISPR/Cas: a systematic review in plants. *Front. Plant Sci.* 11: 574959, doi: 10.3389/fpls.2020.574959
26. Graham N *et al.* (2020). Plant genome editing and the relevance of off-target changes. *Plant Physiol.* 183: 1453-1471, <https://doi.org/10.1104/pp.19.01194>
27. De Maagd RA *et al.* (2020). The plasticity of plant genomes - causes and consequences: a survey of data on structural genome variation in plants. COGEM onderzoeksrapport CGM 2020-04

28. Li J *et al.* (2019). Whole genome sequencing reveals rare off-target mutations and considerable inherent genetic or/and somaclonal variations in CRISPR/Cas9-edited cotton plants. *Plant Biotechnol. J.* 17: 858-868, doi: 10.1111/pbi.13020
29. Bessoltane N *et al.* (2022). Genome-wide specificity of plant genome editing by both CRISPR–Cas9 and TALEN. *Sci. Rep.* 12: 9330, <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13034-2>
30. Singer SD *et al.* (2021). Genetic variation and unintended risk in the context of old and new breeding techniques. *CRC Crit. Rev. Plant Sci.* 40: 68-108, doi: 10.1080/07352689.2021.1883826
31. COGEM (2020). Signalerende aanbiedingsbrief bij onderzoeksrapport Natuurlijke genomvariatie. COGEM signalering CGM/200731-01
32. Pan C & Qi Y (2023). PrimeRoot for targeted large DNA insertion in plants. *Trends Plant Sci.* S1360-1385(23)00159-0, <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2023.05.002>