

## Producten van nieuwe genetische modificatietechnieken moeten strikt als GGOs<sup>1</sup> gereguleerd worden

Nieuwe genetische modificatietechnieken (NGMTs) worden in toenemende mate ontwikkeld en toegepast om nieuwe variëteiten van voedselgewassen en veedieren voort te brengen. Ze worden ook voor andere doeleinden gebruikt, bijvoorbeeld om *gene drives*<sup>2</sup> te ontwikkelen. Ze omvatten – maar zijn niet beperkt tot – CRISPR-Cas/Cpf, TALENs, zinkvingernucleasen, oligonucleotide-gestuurde mutagenese (*oligonucleotide directed mutagenesis*), cisgenese, trans-enting (*transgrafting*), en RNA-afhankelijke DNA-methylering. Deze technieken worden soms aangeduid als "nieuwe (planten)veredelingstechnieken" (*new (plant) breeding techniques*, NBTs of NPBTs)<sup>3</sup>. Sommige ervan worden ook aangeduid als "*genome editing*" of "*gene editing*" technieken, d.w.z. genoom- of genbewerkende technieken (CRISPR-Cas/Cpf, TALENs, zinkvingernucleasen, oligonucleotide-gestuurde mutagenese). Deze genoomveranderende gereedschappen worden ook gebruikt om ontwikkelingen in de synthetische biologie te bevorderen, want een van de doelen van deze ontwikkelingen is om nieuwe biochemische routes, en dus kenmerken, in te bouwen in organismen reikend van virussen, bacteriën en planten tot dieren<sup>4</sup>. Terwijl in de geneeskunde deze methoden erkend worden als belangrijke gereedschappen die niet eerder geziene genetische modificaties produceren, lijken voorstanders in andere disciplines te suggereren dat een andere norm aangelegd moet worden voor hun toepassing op andere gebieden. Dit is het geval bij wat we hier milieutoepassingen noemen, inclusief landbouw en het beheer van een verscheidenheid aan andere ecologische situaties, bijvoorbeeld insectgedragen epidemieën, onkruidbeheer en vele andere. De ondertekenaars van deze verklaring stellen dat producten van NGMTs strikt als GGOs gereguleerd moeten worden.

### Voorstanders zeggen dat NGMTs niet als GGOs gereguleerd moeten worden

Voorstanders van NGMT-gebruik in milieutoepassingen beweren dat virussen, microben, planten of dieren geproduceerd via deze technieken, op zichzelf geen genetisch gemodificeerde organismen (GGOs) zijn en niet als zodanig gereguleerd moeten worden. Er is bijvoorbeeld beweerd dat kleine<sup>5</sup> veranderingen van de base-eenheden en functieveranderingen via epigenetische manipulatie in een of meer DNA-sequenties, in de landbouw niet gereguleerd moeten worden, ongeacht de gevolgen, uitgaande van het idee dat

---

1 GGO = genetisch gemodificeerd organisme

2 *Gene drives* zijn genetische modificaties die ontworpen zijn om een kenmerk of een handicap snel te verspreiden door populaties of hele soorten dieren (b.v. muizen, muggen, vliegen) of planten (b.v. 'onkruiden' of invasieve soorten). Er wordt voor *gene drives* gepleit om verschillende redenen, inclusief pogingen om hele populaties van plagen of dragers van menselijke of dierlijke ziekten uit te roeien (b.v. insecten zoals muggen die menselijke malaria-pathogenen dragen, of vliegen die kersen in boomgaarden eten).

3 Lusser M, Parisi C, Plan D, Rodríguez-Cerezo E (2011). New plant breeding techniques: State-of-the-art and prospects for commercial development. JRC Scientific and Technical Reports, EUR 24760 EN. Publications Office of the European Union (Luxembourg), EUR — Scientific and Technical Research Series. doi: 10.2791/54761, <http://ftp.jrc.es/EURdoc/JRC63971.pdf>

4 PLOS Collections (2017). Synthetic biology: Genome editing. <http://collections.plos.org/synbio-genome-editing>

5 Een grens van 18 baseparen is voorgesteld.

mutaties in de natuur voorkomen. De voorstanders van NGMTs lobbyen nu krachtig om regulering van de producten van deze technieken helemaal te voorkomen, of hen hoogstens een "lichte, productgebaseerde" reguleringsstatus te geven. Deze inspanningen zijn gericht op het reduceren of vermijden van een veiligheidsevaluatie vóór introductie en van etikettering of monitoring na introductie, zodat de producten snel op de markt gebracht kunnen worden. "Productgebaseerde" (soms genoemd "kenmerk-gebaseerde") beoordeling is de pijler van het VS-beleid van "de-regulering", dat producten expliciet vrijstelt van reguleringen. Ze focust alleen op de beoogde uitkomst van een theoretische interventie in het genoom, en negeert of ontkent de onzekerheden en risico's inherent aan het genetische modificatieproces en zijn werkelijke gedrag na de introductie, evenals indirecte negatieve gevolgen.

### **Voorstanders willen van voorzorg naar "bewijs van schade" overgaan**

Het accepteren van deze aandrang tot de-regulering zou het afschaffen van de reguleringsaanpak van de EU betekenen, die gebaseerd is op het Voorzorgbeginsel. Het zou overname van of harmonisatie met de aanpak van de VS betekenen, die is gebaseerd op deregulering en op wat we hier het "bewijs-van-schade" beginsel noemen. Dit betekent dat de last van het bewijzen van schade op de schouders gelegd wordt van degenen die geschaad worden. In deze opvatting moeten schade en het causale verband ervan met het betreffende product of proces streng wetenschappelijk bewezen worden door de slachtoffers. Wij stellen daarentegen voor, in overeenstemming met de strikt *evidence-based* aanpak van het Europees Milieu Agentschap<sup>6</sup>, dat van de ontwikkelaars, bevorderaars of begunstigden van het proces verlangd wordt dat zij aantonen dat grondig onafhankelijk wetenschappelijk onderzoek in alle relevante dimensies van gezondheid, milieu en duurzaamheid geen bewijs van schade laat zien.

### **Argumenten die NGMT-voorstanders naar voren brengen om hun opstelling te rechtvaardigen**

De volgende wezenlijke punten worden gebruikt om te pleiten voor deregulering, vrijstelling of "lichte productgebaseerde" regulering van organismen en producten die met NGMTs ontwikkeld zijn voor milieutoepassingen:

- Alleen de beoogde eigenschap aanwezig in het eindproduct van het NGMT-"event"<sup>7</sup> dient door de toezichthouder in aanmerking genomen te worden, en geen aandacht dient geschonken te worden aan de processen waarmee deze "events" gecreëerd zijn binnen het hele organisme, zij het een virus, microbe, plant of dier.
- In de meerderheid van de NGMT-events is vreemd DNA niet aanwezig aan het eind van de manipulatie.
- De kleine veranderingen van DNA-base-eenheden veroorzaakt door *genome editing* methoden, die ofwel een gen uitschakelen (inactiveren) ofwel de functie van het eiwit of

6 European Environment Agency, Late Lessons from Early Warnings: The Precautionary Principle 1896-2000, 2001, Copenhagen, [http://www.eea.europa.eu/publications/environmental\\_issue\\_report\\_2001\\_22](http://www.eea.europa.eu/publications/environmental_issue_report_2001_22); vol.2, Science, Precaution, Innovation, 2013, Copenhagen, <https://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2/download>

7 Een genetische modificatie wordt vaak aangeduid als een "event" dat gebeurt in het DNA of RNA. In bredere zin wordt het woord "event" ook gebruikt voor het GGO dat voortkomt uit één enkele genetische modificatie; als dezelfde genetische modificatie herhaald wordt, is het resultaat een ander event (met een andere naam), doordat genetische modificatie niet voorspelbaar is.

RNA-product van het gen veranderen, kunnen nabootsen wat van nature kan gebeuren door toevallige mutatie, d.w.z. zonder tussenkomst van de mens.

- De beoogde veranderingen in het DNA of RNA zijn precies en enkelvoudig, d.w.z. weinig of geen andere wijzigingen vinden in het genoom van de doelorganismen plaats.
- De uitkomst van de NGMT-events is voorspelbaar en de beoogde veranderingen zullen geen interactie aangaan met andere genen of biochemische reactieketens of het organisme als geheel. De producten verkregen uit deze processen zijn daarom veilig, of het nu voedingsmiddelen zijn of organismen die deel uitmaken van een landbouw- of milieusysteem.

### **De ondergetekenden accepteren deze beweringen niet**

Wij, de ondergetekenden, betwisten deze beweringen omdat ze wetenschappelijk niet gerechtvaardigd zijn. Wij stellen dat NGMTs inderdaad genetische modificatietechnieken zijn (omdat ze wel degelijk genetisch materiaal modificeren of – via epigenetische of andere wijzigingen – genfunctieregulering modificeren) en dat organismen geproduceerd met deze methoden bijgevolg, logischerwijze, genetisch gemodificeerde organismen (GGOs) zijn.

Wij verklaren dat de toepassing van deze technieken kan leiden tot resultaten die mensen nooit eerder meegemaakt hebben:

- Zelfs als men accepteert dat sommige producten van deze technieken niet te onderscheiden zouden kunnen zijn van organismen die ontstaan zijn zonder tussenkomst van mensen, is dat nog niet noodzakelijkerwijs bij alle het geval, en doet de ontstaansgeschiedenis niet terzake voor het beschermen van de bevolking.
- Deze technieken kunnen toegepast worden als een serie van stapsgewijze veranderingen, waarvan elke afzonderlijke niet te onderscheiden zou kunnen zijn van veranderingen die afzonderlijk plaatsvinden in de natuur, maar die gezamenlijk volledig onbekend op aarde kunnen zijn. *Genome-editing* NGMTs worden ontwikkeld om gelijktijdig en/of in serie gebruikt te worden. Dit maakt ofwel de gelijktijdige modificatie van meerdere genetische sequenties ofwel de seriële modificatie van een enkele of verschillende genetische sequentie(s) mogelijk<sup>8</sup>. Zelfs in gevallen waarin elke gemaakte verandering op zichzelf klein is, kan dus de totaliteit van aangebrachte veranderingen een organisme produceren dat wezenlijk verschillend is van het niet-genetisch gemodificeerde origineel. Een dergelijk organisme kan net zo verschillend zijn van een ouderlijn als een willekeurig organisme geproduceerd met "conventionele" transgene genetische modificatietechnieken, of nog verschillender.
- De algemene bewering dat genomen die door gebruik van een NGMT veranderd zijn, altijd identiek zijn aan die welke zouden ontstaan zonder tussenkomst van de mens op moleculair niveau, is onbewezen en wetenschappelijk niet onderbouwd. Het onderzoeken van maar één resultaat van de reeks ingrepen, de beoogde nucleotidesequentie, is niet geldig als afdoende bewijs van de bewering.
- Zelfs als er geen vreemd DNA in het eindproduct achterblijft, is de beoogde genetische of epigenetische verandering in het eigen DNA of RNA van het organisme detecteerbaar.
- *Off-target* veranderingen in het genoom ("niet-doelveranderingen" ofwel onbedoelde

---

<sup>8</sup> Khurshid H, Jan SA, Shinwari ZK, Jamal M, Shah SH (2017). An era of CRISPR/ Cas9 mediated plant genome editing. *Curr Issues Mol Biol.* 26: 47-54. doi: 10.21775/cimb.026.047

veranderingen) vinden vaak plaats als deze technieken op enkele organismen toegepast worden; voor zover wij weten is in geen enkel organisme aangetoond dat deze veranderingen niet plaatsvinden. Dit is vastgelegd in gepubliceerd onderzoek, met name in het geval van *genome editing* NGMTs<sup>9,10</sup>. Onverwachte patronen van mutaties teweeggebracht door *genome editing* NGMTs op zowel *on-target* als *off-target* plaatsen in het DNA ("doel- en niet-doelplaatsen") zijn onlangs beschreven<sup>11,12,13</sup>. Deze ontdekkingen geven aan dat we nog niet alle mechanismen kennen waarmee deze methoden veranderingen teweegbrengen in de DNA-sequentie, noch in welke mate deze kunnen verschillen tussen dieren en planten, of subgroepen. Dit ondermijnt ons vermogen om de resultaten van deze procedures volledig te voorspellen. Hoewel verschillende publicaties verschillende termen kunnen gebruiken<sup>14</sup>, omvatten de momenteel erkende *off-target* effecten:

- Onbedoelde effecten voortkomend uit de bedoelde wijziging. Als de wijziging bijvoorbeeld de activiteit of specificiteit van een enzym veranderd heeft, kan dit erin resulteren dat het enzym andere biochemische reacties dan de bedoelde uitvoert of op gang brengt.
- Onbedoelde wijzigingen of mutaties in andere DNA- of RNA-sequenties dan de doelsequentie(s). Deze *off-target* effecten zijn vaak vastgelegd<sup>9,10,12,13</sup>. In gevallen waar ze niet gevonden zijn, is het genoom-DNA doorgaans niet als geheel gesequenced om ernaar te zoeken<sup>15</sup>.

*Off-target* effecten op het DNA-, RNA- of eiwitniveau kunnen leiden tot onbedoelde veranderingen in de biochemie van het organisme. Dit is zelfs het geval als er geen vreemd DNA aanwezig is aan het eind van de NGMT-manipulatie. In het geval van plantaardige voedingsmiddelen geproduceerd met deze technieken kunnen *off-target* effecten leiden tot onverwachte toxinen of allergenen, of gewijzigde of aangetaste voedingswaarde. Zelfs niet-GGO planten zijn efficiënt in het produceren van hun eigen toxinen – bijvoorbeeld om zichzelf te verdedigen tegen plagen. De radicale aard van de veranderingen die door NGMTs geïntroduceerd kunnen worden zou kunnen resulteren in onverwacht hoge

---

9 Yee JK (2016). Off-target effects of engineered nucleases. FEBS J. 283: 3239-3248. doi: 10.1111/febs.13760

10 Bortesi L, Zhu C, Zischewski J, Perez L, Bassié L, Nadi R, Forni G, Lade SB, Soto E, Jin X, Medina V, Villorbina G, Muñoz P, Farré G, Fischer R, Twyman RM, Capell T, Christou P, Schillberg S (2016). Patterns of CRISPR/Cas activity in plants, animals and microbes. Plant Biotechnol J. 14 (12): 2203-2216. doi: 10.1111/pbi.12634

11 Schaefer KA, Wu WH, Colgan DF, Tsang SH, Bassuk AG, Mahajan VB (2017). Unexpected mutations after CRISPR-Cas9 editing in vivo. Nat Methods 14: 547-548. doi: 10.1038/nmeth.4293

12 Shin HY, Wang C, Lee HK, Yoo KH, Zeng X, Kuhns T, Yang CM, Mohr T, Liu C, Hennighausen L (2017). CRISPR/Cas9 targeting events cause complex deletions and insertions at 17 sites in the mouse genome. Nature Commun. 8: 15464. doi: 10.1038/ncomms15464

13 Mou H, Smith JL, Peng L, Yin H, Moore J, Zhang XO, Song CQ, Sheel A, Wu Q, Ozata DM, Li Y, Anderson DG, Emerson CP, Sontheimer EJ, Moore MJ, Weng Z, Xue W (2017). CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. Genome Biol. 18: 108. doi: 10.1186/s13059-017-1237-8

14 B.v. onbedoelde, onverwachte, *off-target*, *non-target*, niet-doel- of onvoorspelde effecten. Afhankelijk van de auteurs kunnen deze termen verschillen in betekenis of overlappen. Ze worden door sommigen ook bijeengevoegd tot "*off-target*" effecten (niet-doeffecten); dit is de betekenis die we hier gebruiken.

15 Het is aangetoond dat NGMT-procedures tot onverwachte en onbedoelde mutaties kunnen leiden en dat zulke mutaties niet alleen in specifieke sequenties, voorspeld door specifieke computeralgoritmen, voorkomen, maar ook op onvoorspelde plaatsen. Bovendien leiden langere 'gidssequenties' (een gereedschap dat in bepaalde technieken gebruikt wordt), waarvan verwacht wordt dat ze de precisie van het proces verbeteren, niet tot een reductie van deze *off-target* effecten, of kunnen ze deze zelfs verergeren.

niveaus van zulke toxinen of in de productie van nieuwe toxinen. Ecologische zorgen zijn geuit over onbedoelde effecten van introductie van NGMT-producten in het milieu op de doelorganismen en op wilde niet-doelorganismen, landbouwgewassen en vee; over de moeilijkheden bij het voorspellen van die effecten in de complexiteit van de natuurlijke ecologische context; en over de bijbehorende onzekerheden in de risicobeoordeling en het risicobeheer<sup>16,17,18</sup> en gerelateerde ethische kwesties<sup>19</sup>.

- Het concept *gene drives* is een speciaal geval van NGMT- (nl. CRISPR-) toepassing, omdat het de opzet om te voorkomen dat genetische modificaties zich naar grotere populaties of naar niet-doelorganismen verspreiden, doelbewust omkeert. *Gene drives* zijn juist ontworpen om de verspreiding van genetische modificaties naar complete populaties in het wild te bevorderen, en kunnen dit zelfs doen naar hele soorten op wereldschaal. Dit omvat de doelbewuste uitroeiing van populaties of hele soorten, momenteel voorgesteld voor muizen, insecten (muggen, vliegen), landbouwplagen en invasieve soorten. In plaats van dat de diepere oorzaken aangepakt worden, b.v. slechte hygiënische voorzieningen of ongeschikte landbouwpraktijken of milieubeheer, kunnen zulke benaderingen problemen verergeren of nieuwe en andere problemen veroorzaken. Op zijn best worden symptomen behandeld terwijl de oorzaken intact gelaten worden. Daarnaast is het risico hoog dat ecologische onbalans en ontwrichting veroorzaakt worden. Het uitroeien van insectensoorten, bijvoorbeeld, zal complexe indirecte effecten op hele ecosystemen hebben, waarbij voedselketens en de gerelateerde biodiversiteit en eventueel ecosysteemfunctie gewijzigd of ontwricht worden (b.v. bestuivers kunnen geschaad worden). Verder zijn er steeds meer aanwijzingen dat deze benaderingen geen duurzame oplossingen zijn: er ontwikkelt zich bijvoorbeeld snel resistentie bij insecten die het voorwerp van *gene drives* zijn in een poging om ze uit te roeien of terug te dringen (b.v. pathogeendragende muggen)<sup>20,21,22</sup>. Tot slot is bekend dat de grenzen die de overdracht van genetische materialen binnen populaties en soorten afbakenen niet waterdicht zijn, waardoor het zeer waarschijnlijk is dat *gene drives* die bedoeld zijn voor de populatieschaal, zullen ontsnappen van de doelpopulatie naar niet-doelpopulaties. Op soortniveau zullen *gene drives* die bedoeld zijn om ongewenste soorten te vernietigen, zichzelf, als ze eenmaal in het milieu geïntroduceerd zijn, waarschijnlijk overbrengen naar gewenste verwanten van de doelsoort. Een *gene drive* die een onkruidsoort moet verdelgen zou bijvoorbeeld zeer waarschijnlijk overkruisen naar verwante gewassoorten,

- 
- 16 Oye KA, Esvelt K, Appleton E, Catteruccia F, Church G, Kuiken T, Lightfoot SB-Y, McNamara J, Smidler A, Collins JP (2014). Regulating gene drives. *Science* 345(6197): 626-628. doi: 10.1126/science.1254287
- 17 Rodriguez E (2016). Ethical issues in genome editing using Crispr/Cas9 system. *J Clin Res Bioeth.* 7: 266. doi:10.4172/2155-9627.1000266
- 18 Nuffield Council on Bioethics (2016) Genome editing. An ethical review. London. <https://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/Genome-editing-an-ethical-review.pdf>
- 19 Jasanoff S (2015). CRISPR democracy: Gene editing and the need for inclusive deliberation. *Issues Sci Technol.* 32(1): 25-32. <http://issues.org/32-1/crispr-democracy-gene-editing-and-the-need-for-inclusive-deliberation>
- 20 Zentner GE, Wade MJ (2017). The promise and peril of CRISPR gene drives: Genetic variation and inbreeding may impede the propagation of gene drives based on the CRISPR genome editing technology. *Bioessays* 39(10): 1700109. doi: 10.1002/bies.201700109
- 21 Unckless RL, Clark AG, Messer PW (2017). Evolution of resistance against CRISPR/Cas9 gene drive. *Genetics* 205(2): 827-841. doi: 10.1534/genetics.116.197285
- 22 Callaway E (2017). Gene drives thwarted by emergence of resistant organisms. *Nature* 542(7639): 15. doi: 10.1038/542015a, <http://www.nature.com/news/gene-drives-thwarted-by-emergence-of-resistant-organisms-1.21397>

met mogelijk rampzalige gevolgen voor mensen.

### **De realiteit van NGMTs vereist voorzorg**

De bovengenoemde feiten zijn duidelijke aanwijzingen voor potentieel ernstige en onomkeerbare schade. Ondanks de wetenschappelijke onzekerheid die ermee verbonden is, moet dringend actie ondernomen worden om zulke schade te voorkomen. Dit is precies wat het Voorzorgbeginsel uitmaakt. Het Voorzorgbeginsel is een fundamenteel element van niet alleen de EU-wetgeving maar ook de Conventie inzake Biologische Diversiteit (CBD) en haar Cartagena Protocol voor Bioveiligheid. Het Protocol zet het Voorzorgbeginsel in werking door middel van zijn wezenlijke bepalingen.

Het is belangrijk eraan te herinneren dat het Voorzorgbeginsel niet voortgekomen is uit een afkeer van risico, maar uit een geschiedenis van "late lessen uit vroege waarschuwingen."<sup>23</sup> Als we kijken naar voorzorg in de context van GGOs, moeten we eraan denken dat deze organismen levende systemen zijn met het vermogen zichzelf te vermenigvuldigen en hun gemodificeerde genen wijd en zijd te verspreiden.<sup>24</sup> Zoals pas onlangs duidelijk geworden is, kunnen zelfs betrekkelijk nauwkeurige genomische ingrepen leiden tot onbeheerste en onvoorspelbare, dus onvoorziene gedragseffecten. Dit komt doordat de complexiteit van het systeem van het organisme dat gemanipuleerd wordt, wisselende effecten voortbrengt die afhangen van precieze omstandigheden die wetenschappelijk helemaal niet volledig begrepen worden. Zodoende worden extra niveaus van onzekerheden en risico geschapen door dergelijke nieuwe technieken, in weerwil van de bewering van grotere nauwkeurigheid en beheersbaarheid.

### **Alle producten van NGMTs moeten daarom gereguleerd worden op het niveau van de striktste GGO-reguleringen; nieuwe, techniek-specifieke reguleringen zijn misschien nodig**

De wetenschappelijke feiten die hierboven geschetst zijn overtuigen ons ervan dat alle producten van NGMTs tenminste zo streng gereguleerd zouden moeten worden als momenteel vereist wordt door de striktste GGO-reguleringen (b.v. de reguleringen van de Europese Unie) en als toegestaan wordt door het Cartagena Protocol voor Bioveiligheid en de Codex Alimentarius.

Hoewel er veel ruimte is om zelfs de striktste bestaande GGO-reguleringen te verbeteren, valt dit buiten de bedoeling van de huidige verklaring.

Sommige NGMTs kunnen gebruikt worden om een organisme radicaal te veranderen, waarbij specifieke metabolisme-routes volledig gewijzigd of geëlimineerd worden. Zulke producten

<sup>23</sup> Er bestaat een rapport met deze naam, dat (in twee delen) vele gevallen documenteert waarin vroege aanwijzingen voor schade door uiteenlopende technologieën verwaarloosd zijn met ernstige gevolgen: European Environment Agency, Late Lessons from Early Warnings: The Precautionary Principle 1896-2000, 2001, Copenhagen, [http://www.eea.europa.eu/publications/environmental\\_issue\\_report\\_2001\\_22](http://www.eea.europa.eu/publications/environmental_issue_report_2001_22); vol.2, Science, Precaution, Innovation, 2013, Copenhagen, <https://www.eea.europa.eu/publications/late-lessons-2/download>

<sup>24</sup> Steinbrecher R, Paul H (2017). New genetic engineering techniques: precaution, risk, and the need to develop prior societal technology assessment. Environ Sci Policy Sust Dev. 59(5): 38-47. doi: 10.1080/00139157.2017.1350011

zouden zeer strenge regulering vereisen. Drastische veranderingen zouden bijvoorbeeld aangebracht kunnen worden door meerdere toepassingen van *genome editing* met kleine aantallen base-eenheden, hetzij parallel, hetzij na elkaar. Een reeks van zulke veranderingen met kleine aantallen base-eenheden in verschillende genetische sequenties kan ontworpen worden om hele metabolisme-routes te wijzigen.

NGMT-producten kunnen soms ook sterk lijken op "conventionele" transgene GM-producten. In deze gevallen zouden, als NGMT-afgeleide organismen vrijgesteld zouden worden van de reguleringen die op transgene GGOs toegepast worden, de eerste ontsnappen aan regulering, maar de laatste zouden wel gereguleerd zijn. Deze juridische inconsequentie zou het publieksvertrouwen in de voedselveiligheid, de milieuveiligheid en de regelgeving kunnen bedreigen.

Alle GGOs en hun producten, of ze nu afgeleid zijn van "conventionele" GM of NGMTs, dienen geëtiketteerd te zijn van het zaad tot op tafel. Dit garandeert keuzevrijheid voor consumenten en boeren en maakt traceerbaarheid, monitoring en overheidstoezicht mogelijk voor het geval dat na commercialisatie ongunstige effecten ontstaan. Traceerbaarheid en etikettering zijn ook minimum vereisten om veroorzaking en aansprakelijkheid toe te wijzen in geval van lange-termijn ongunstige effecten.

In de mate waarin NGMTs verbeterde capaciteiten bieden om snel grote aantallen GGO-producten te produceren, kunnen nieuwe normen en drempelwaarden noodzakelijk zijn om hun versterkte potentiële gevolgen te reguleren (in aanvulling op b.v. de bestaande EU-reguleringen). Sommige NGMT-methoden (b.v. CRISPR-Cas9) maken het mogelijk om de productie van GGO-levensvormen, vooral in microben, op grote schaal te miniaturiseren en automatiseren. Aangezien er zo enorm veel meer GGOs in de leefomgeving geïntroduceerd kunnen worden, kan deze kwantitatieve uitbreiding goed een nieuwe drempel betekenen die kwalitatief verbeterde, striktere reguleringsnormen vereist.

### **DNA-sequencing dient niet begrensd te blijven tot voorspelde *off-target* plaatsen**

Het is niet voldoende om organismen die met de "*genome editing*" klasse van NGMTs gecreëerd zijn, te reguleren op basis van DNA-sequencing die alleen kijkt naar de geanticipeerde *off-target* plaatsen (niet-doelplaatsen). Vaak worden computerprogramma's gebruikt die *off-target* plaatsen in het DNA alleen maar voorspellen op basis van overeenkomst van hun base-eenheidsequenties met de doelplaats (*target site*). *Off-target* plaatsen zijn echter niet beperkt tot zulke plaatsen van overeenkomst. Het is gebleken dat *genome-editing*-gereedschappen DNA ook knippen op onverwachte locaties die wezenlijk verschillen van de doelplaats, met als gevolg substituties, invoegingen en verwijderingen van base-eenheden<sup>25</sup>.

Verder geven directe transformatieprocessen<sup>26</sup> en plantenweefselkweek<sup>27</sup> beide aanleiding

---

25 Fu Y, Foden JA, Khayter C, Maeder ML, Reyon D, Joung JK, Sander JD (2013). High-frequency off-target mutagenesis induced by CRISPR-Cas nucleases in human cells. *Nat. Biotechnol.* 31(9): 822-826. doi: 10.1038/nbt.2623

26 Transformatie is de invoeging van DNA in een levende cel.

27 Plantenweefselkweek is de methode waarmee plantenweefsels (en uiteindelijk hele planten) opgekweekt worden uit individuele (genetisch gemodificeerde) cellen. Het is dus een onontkoombaar onder-

tot grote aantallen toevallige mutaties in de resulterende genetisch gemodificeerde plant<sup>28</sup>. Dit geldt ook voor de transformatie van planten met CRISPR-Cas, waarbij vastgesteld is dat ze leidt tot onbedoelde en toevallige integratie van het ruggegraat-DNA van de bacteriële vector in het plantengenoom<sup>29,30</sup>. Het toegenomen gebruik van protoplasten doet het aantal van zulke procesgeïnduceerde mutaties nog verder toenemen. Al deze mutaties dienen ook in de overweging betrokken te worden. De bewering dat de nieuwe technieken preciezer zijn en daardoor beter beheerst worden, en dat dit rechtvaardigt dat niet het proces maar alleen het uiteindelijke product gereguleerd wordt, gaat voorbij aan al het hierboven samengevatte wetenschappelijke inzicht.

### **Biohacking, bioterrorisme en dubbel gebruik**

*Genome editing* NGMTs zijn veel gemakkelijker en goedkoper in het gebruik dan "conventionele" transgene genetische modificatietechnieken. "Garagewetenschappers" of biohackers kunnen nu via internet *genome editing* kits verkrijgen en hun eigen *genome edited* producten maken. Dit gebeurt reeds<sup>31,32</sup> en vormt een ernstig gevolg van deze technieken. Slechts één genetische modificatie kan een ongevaarlijke bacterie veranderen in een pathogene of antibioticumresistente bacterie. Deze en andere toepassingen van *genome editing* technieken zijn zo makkelijk uitvoerbaar geworden, dat de mogelijkheden voor misbruik en onachtzaam verkeerd gebruik alarmerend waarschijnlijk worden.

Academische en overheidswetenschappers hebben erop gewezen<sup>33,34</sup> dat als *genome editing* technieken niet strikt gereguleerd worden, de kans op schade door onachtzaamheid evenals de kans op bioterroristische handelingen exponentieel zal toenemen.

### **Zowel proces- als productgebaseerde regulering moet toegepast worden**

In aanmerking genomen dat NGMTs:

- gebruik maken van laboratoriumgebaseerde, kunstmatige DNA- en RNA-modificatieprocedures<sup>35</sup>

---

deel van de *genome-editing* procedure bij planten.

- 28 Wilson AK, Latham JR, Steinbrecher RA (2006). Transformation-induced mutations in transgenic plants. *Biotechnol Genet Eng Rev.* 23 (1): 209-237. doi: 10.1080/02648725.2006.10648085
- 29 Braatz J, Harloff HJ, Mascher M, Stein N, Himmelbach A, Jung C (2017). CRISPR-Cas9 targeted mutagenesis leads to simultaneous modification of different homoeologous gene copies in polyploid oilseed rape (*Brassica napus*). *Plant Physiol.* 174(2): 935-942. doi:10.1104/pp.17.00426
- 30 Li WX, Wu SL, Liu YH, Jin GL, Zhao HJ, Fan LJ, Shu QY (2016) Genome-wide profiling of genetic variation in *Agrobacterium*-transformed rice plants. *J Zhejiang Univ Sci B* 17(12): 992-996. doi: 10.1631/jzus.B1600301
- 31 Regalado A (2016). Top U.S. Intelligence Official calls gene editing a WMD threat. *MIT Technol Rev.* 29 February. <https://www.technologyreview.com/s/600774/top-us-intelligence-official-calls-gene-editing-a-wmd-threat>
- 32 Marcus AD (2017). DIY gene editing: Fast, cheap—and worrisome. *The Wall Street Journal.* 26 February 2017. <https://www.wsj.com/articles/diy-gene-editing-fast-cheapand-worrisome-1488164820>
- 33 Mullin E (2016). Obama advisers urge action against CRISPR bioterror threat. *MIT Technology Review.* 17 November 2016. <https://www.technologyreview.com/s/602934/obama-advisers-urge-action-against-crispr-bioterror-threat>
- 34 Yuhas A, Kelkar K (2016). 'Rogue scientists' could exploit gene editing technology, experts warn. *The Guardian.* 12 February 2016. <https://www.theguardian.com/science/2016/feb/12/rogue-scientists-could-exploit-gene-editing-technology-experts-warn>
- 35 Deze eigenschap voldoet aan de definitie van "moderne biotechnologie" die gebruikt wordt door de Co-



- op zichzelf geen natuurlijke kruising inhouden
- resulteren in doelbewuste veranderingen in de functie of activiteit van een of meer DNA- of RNA-sequenties die erfelijk worden<sup>36</sup>
- onbedoelde en/of onvoorspelbare *off-target* effecten veroorzaken en
- in sommige gevallen eenvoudig en goedkoop te gebruiken zijn,

moeten de reguleringen die van toepassing zijn op hun producten zowel proces- als productgebaseerd zijn, net als bij de huidige GGO-reguleringen van de EU het geval is. De bewering dat de nieuwe GM-technieken, door hun grotere precisie, alleen maar beoogde en voorspelde effecten creëren op de nieuwe plantenproducten die ze genereren, en geen onvoorspelde effecten, is onjuist.

Anders dan louter productgebaseerde regulering is procesgebaseerde regulering in staat om de aandacht te vestigen op de mechanismen waardoor onbedoelde en *off-target* genfunctie-ontwrichtende effecten plaatsvinden. Procesgebaseerde regulering stemt dus overeen met de stand van deze wetenschap en technologie. Pogingen om te redeneren dat zulke regulering overbodig of buitensporig is, zijn dan ook gekunsteld en vormen een onaanvaardbaar risico voor de volksgezondheid, het milieu en de handel. In afwezigheid van procesgebaseerde regulering zouden geen tests vereist worden in overeenstemming met de Codex Alimentarius; dit zou EU-producten op internationale markten in gevaar brengen, omdat landen die volledige veiligheidsbeoordelingen eisen bij zulke technieken, de export uit landen die zulke veiligheidsbeoordelingen niet eisen kunnen afwijzen.

## Conclusie

Vanuit een strikt wetenschappelijk en technisch perspectief luidt de conclusie dat NGMTs duidelijk genetische modificatieprocedures zijn die resulteren in de productie van GGOs. Zulke technieken brengen zowel voorspelbare als onbedoelde risico's met zich mee wanneer ze gebruikt worden in een context van landbouw of natuur- of milieubeheer. De producten van NGMTs in deze contexten (virussen, microben, planten en dieren) moeten daarom tenminste zo streng gereguleerd worden als de organismen geproduceerd met de transgene methoden die gebruikt worden in de momenteel gecommercialiseerde GGOs. Dit zou de regulering van NGMT-toepassingen in landbouw- en andere contexten in overeenstemming brengen met hun erkenning in de sfeer van het medisch onderzoek, waar ze onbetwistbaar als genetische modificatie beschouwd worden. Het zou ook in overeenstemming met het Voorzorgbeginsel van de EU zijn. In weerwil van de herhaaldelijke beweringen van commerciële belangen die erdoor bedreigd worden, vereist het Voorzorgbeginsel geen onmogelijk bewijs van veiligheid voorafgaand aan wettelijke acceptatie. Het vereist daarentegen een wetenschappelijk onafhankelijk, diepgaand en consequent onderzoek naar de vragen over schade door dergelijke producten, met het uitdrukkelijke gebod om in te grijpen als er redelijke wetenschappelijke argumenten zijn om potentiële schade van de betreffende processen te veronderstellen, zelfs al is het wetenschappelijke bewijs van schade onvolledig. Dit vereist in de eerste plaats dat de betreffende processen zelf het onderwerp zijn van wettelijke beoordeling en niet alleen hun producten. Ten tweede, als het bewijsmateriaal laat zien, zoals hierboven aangehaald, dat onbedoelde en onvoorspelde – en mogelijk schadelijke – gevolgen niet beheerst worden door deze processen, in tegenstelling tot wat de voorstanders beweren, dan staat de conclusie dat een grondige en wetenschappelijk onafhankelijke

---

dex Alimentarius, omdat deze procedures "de toepassing van *in vitro* nucleïnezuurtechnieken" betreffen.

36 Uitzondering: bij *transgrafting* (trans-enting) wordt de genetische verandering niet altijd erfelijk.

**ENSER-verklaring**  
27 september 2017

risicobeoordeling nodig is, buiten discussie.

Dit document was bij publicatie ondertekend door 60 wetenschappers en deskundigen.

Het document staat nu open voor verdere ondertekening: wetenschappers met doctorstitel en artsen (met of zonder doctorstitel) die het eens zijn met de inhoud worden uitgenodigd om het te ondertekenen op <https://ensser.org/>.