

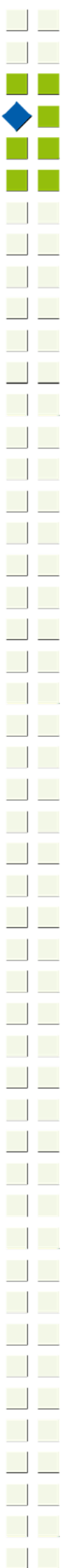


DATUM
KENMERK
ONDERWERP

BEZOEKADRES:
A. VAN LEEUWENHOEKLAAN 9
3721 MA BILTHOVEN

POSTADRES:
POSTBUS 578
3720 AN BILTHOVEN

TEL.: 088 689 2777
INFO@COGEM.NET
WWW.COGEM.NET



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

Hoogachtend,



Voorzitter COGEM

c.c.

- Dr. T.N.V. Saaki, Ministerie van IenW, Directie Omgevingsveiligheid en milieurisico's, DG Milieu en Internationaal
- C.A. Heijdens, Ministerie van LNV, Directie Plantaardige Agroketens en Voedselkwaliteit, DG Agro
- Drs. Y. de Keulenaar, Hoofd Bureau ggo

Advies Equivalentiecriteria uit Bijlage I van het compromis NGT-voorstel

COGEM-advies CGM/260610-01

1. Inleiding

De COGEM is door het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat gevraagd om advies uit te brengen over Bijlage I van de voorgestelde Europese wetgeving over planten die zijn geproduceerd met behulp van 'nieuwe genomische technieken' (NGT's), zoals uitgewerkt tijdens de triloogonderhandelingen. De COGEM is gevraagd of de Bijlage I in deze compromistekst de veiligheid van mens en milieu blijft waarborgen en in overeenstemming is met de eerder adviezen van de COGEM. Ook is de COGEM gevraagd te beoordelen of de equivalentiecriteria in Bijlage 1 in lijn zijn met het uitgangspunt dat NGT1-planten, zoals gedefinieerd door de criteria in Bijlage I, ook op natuurlijke wijze zouden kunnen ontstaan of via conventionele veredelings technieken zouden kunnen worden ontwikkeld.

Nadat de Europese Commissie (EC) in 2023 een voorstel heeft gepubliceerd, hebben zowel het Europees Parlement (EP) als de Europese Raad een standpunt ingenomen. Inmiddels is informeel overeenstemming bereikt over een compromistekst voor een Verordening die het doelbewust in het milieu brengen en op de markt brengen van NGT-planten binnen de Europese Unie (EU) mogelijk zou maken.¹ Tot de technieken die onder NGT's vallen, behoren gerichte mutagenese en cisgenese. De voorgestelde wetgeving maakt onderscheid tussen twee categorieën NGT-planten. NGT1 verwijst naar planten met aanpassingen die vergelijkbaar zijn met aanpassingen die bij conventionele veredeling^a bewerkstelligd kunnen worden. Deze planten worden vrijgesteld van de verplichtingen van de wetgeving omtrent genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). NGT2 betreft planten met genetische modificaties die verder gaan dan wat met conventionele technieken mogelijk is, voor deze planten blijft een milieurisicobeoordeling verplicht.

2. Achtergrondinformatie

De afgelopen jaren heeft de COGEM herhaaldelijk gesignaleerd dat de huidige ggo-regelgeving voor genetisch gemodificeerde (gg-) planten verouderd is en niet langer aansluit bij de wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen en dat aanpassing van de regelgeving noodzakelijk is.² De COGEM heeft geadviseerd om planten die zijn geproduceerd met behulp van gerichte mutagenese en cisgenese – maar niet intragenese – vrij te stellen van de ggo-regelgeving, omdat hun risicoprofiel vergelijkbaar is met dat van conventioneel geproduceerde gewassen.^{2,3,4,5} Daarnaast heeft de COGEM erop gewezen dat het handhaven van de ggo-regelgeving steeds lastiger wordt naarmate deze nieuwe technieken breder worden toegepast. Sommige genetische modificaties kunnen namelijk alleen worden opgespoord als ze vooraf bekend zijn, en zijn niet te onderscheiden van natuurlijke mutaties.^{6,7}

De COGEM heeft drie keer eerder over het NGT-voorstel geadviseerd. In 2023 merkte de COGEM op dat het EC-voorstel in lijn was met de adviezen van de COGEM, maar dat de criteria in Bijlage I die ten doel hebben om een onderscheid te maken tussen planten die wél en planten die niet vergelijkbaar zijn met conventioneel veredelde planten, verduidelijking en aanpassing behoeft.⁸ Later dat jaar

^a Onder conventionele veredelings technieken vallen technieken zoals in-vitrofertilisatie, polyploidie-inductie celfusie en mutagenese via straling of chemische mutagenticia, naast natuurlijke processen.

heeft de COGEM concrete tekstvoorstellen gedaan om de Bijlage I te verbeteren.⁹ Ten slotte heeft de COGEM in 2025 advies gegeven over de verschillen tussen de standpunten van het EP en de Raad met betrekking tot Bijlage I, en hoe deze zich verhouden tot het standpunt van de COGEM. Daarbij werd opgemerkt dat zowel de tekst van het EP, als de tekst van de Raad gebaat zouden zijn bij verdere verduidelijking.¹⁰

3. De voorgestelde bijlagen I en II die voortvloeien uit de trilogonderhandelingen.

Bijlage I in de compromistekst uit de trilogonderhandelingen beschrijft welke genetische modificaties leiden tot planten die als equivalent beschouwd kunnen worden aan planten die van nature voorkomen of via conventionele veredelings technieken kunnen worden geproduceerd (de zogeheten NGT₁-planten). De toegestane modificaties zijn onderverdeeld in twee categorieën: gerichte mutagenese en cisgenese.

Bij gerichte mutagenese zijn de toegestane genetische wijzigingen: deleties van onbeperkte grootte, en substituties of inserties van maximaal 20 nucleotiden. Daarbij geldt dat per eiwit-coderend gebied maximaal drie van deze wijzigingen aanwezig mogen zijn.

Bij cisgenese zijn modificaties toegestaan waarbij in het genoom aaneengesloten DNA-sequenties worden ingevoegd of vervangen, mits deze sequenties al voorkomen in de genenpool voor conventionele veredelingsdoeleinden. Daarnaast zijn inversies of translocaties van elke aaneengesloten endogene DNA-sequentie toegestaan. Modificaties door cisgenese mogen echter niet leiden tot DNA-sequenties die nog niet in de veredelingspool aanwezig zijn, en mogen geen endogene genen onderbreken.

In totaal mogen alle genetische modificaties samen niet meer dan 20 per monoploïd genoom bedragen. De bijlagen uit het voorstel voortkomend uit de trilogonderhandeling zijn hieronder opgenomen.

4. Gelijkwaardigheid van Bijlage I met conventionele verdelingstechnieken en gebruikte formulering

4.1 Gerichte mutagenese

4.1.1 Substitutie of insertie van 20 nucleotiden

De COGEM heeft eerder aangegeven dat de door de EC aangevoerde wetenschappelijke onderbouwing voor het vaststellen van een maximum van 20 aaneengesloten nucleotiden in de Bijlage I voor discussie vatbaar is.^{8,9} Hoewel 20 nucleotiden ongeveer de ondergrens vormen om een sequentie als 'uniek' te kunnen beschouwen, is het unieke karakter van een insertie minder relevant voor de vraag of het risicoprofiel van de resulterende planten afwijkt van die van conventioneel veredelde planten. Ook bij conventionele veredeling is het de bedoeling van veredelaars om met kruisingen unieke sequenties te creëren. Niettemin erkent de COGEM dat het noodzakelijk is een limiet te stellen aan de omvang van inserties., en kan zij daarom vanuit pragmatisch oogpunt instemmen met deze limiet. Indien er geen beperking is, zou het theoretisch mogelijk worden om met tal van inserties een nieuw gen te creëren in een plant, waardoor deze niet meer equivalent is aan conventioneel veredelde planten.

De bijlage maakt niet expliciet of het is toegestaan dat inserties of substituties direct aaneengesloten worden aangebracht. Volgens de interpretatie van de COGEM moeten aaneengesloten veranderingen als één enkele modificatie worden beschouwd, waarbij het maximum van 20 nucleotiden geldt voor het geheel.

BIJLAGE I

Equivalentiecriteria van NGT-planten aan conventionele planten

Een NGT-plant wordt als gelijkwaardig aan conventionele planten beschouwd indien de met nieuwe genomische technieken aangebrachte genetische modificaties aan de volgende voorwaarden voldoen:

- 1) In het geval van planten die door middel van gerichte mutagenese zijn verkregen, gaat het om de volgende genetische modificaties:
 - a) substitutie of insertie van maximaal 20 nucleotiden;
 - b) deletie van om het even welk aantal nucleotiden.Het aantal van die genetische modificaties bedraagt maximaal drie voor elke eiwitcoderende sequentie, waarbij er rekening mee wordt gehouden dat genetische modificaties in introns en regulerende sequenties niet aan dat maximale aantal onderworpen zijn.
- 2) In het geval van met cisgenese verkregen planten moeten de genetische modificaties:
 - a) tot een of meer van de volgende soorten behoren:
 - i) insertie van aaneengesloten DNA-sequenties die in de genenpool voor conventionele veredelingsdoeleinden voorkomen;
 - ii) substitutie van endogene DNA-sequenties door aaneengesloten DNA-sequenties die in de genenpool voor conventionele veredelingsdoeleinden voorkomen;
 - iii) inversie of translocatie van aaneengesloten endogene DNA-sequenties; en
 - b) voldoen aan een of meer van de volgende voorwaarden:
 - i) ze resulteren in een combinatie van DNA-sequenties die in de genenpool voor conventionele veredelingsdoeleinden voorkomen;
 - ii) ze leiden niet tot onderbrekingen in endogene genen, inclusief onderbrekingen die chimere eiwitten vormen.
- 3) Het aantal in de punten 1 en 2 bedoelde genetische modificaties bedraagt, in wat voor combinatie dan ook, niet meer dan 20 per monoploïde genoom.

4.1.2 Deleties

Zoals in haar eerdere adviezen is opgemerkt, wijst de COGEM erop dat deleties van welke omvang dan ook, zowel op natuurlijke wijze als door middel van conventionele veredeling kunnen ontstaan en daarom aan het equivalentie criterium voldoen.

4.2 Cisgenese

Aan de meeste eerdere opmerkingen van de COGEM over cisgenese op eerdere versies van Bijlage I is tegemoetgekomen in de thans voorliggende tekst uit de triloogonderhandelingen. Alleen de term "genen" wordt nog niet in de Bijlage zelf gedefinieerd. In de overwegingen (paragraaf 3) wordt wel vermeld dat regulerende sequenties onderdeel zijn van genen.

De voorwaardes onder 2.b van de Bijlage 1 zijn omslachtig opgeschreven. De beschrijving in de overweging (paragraaf 18) heeft dit duidelijker verwoord, en de COGEM merkt op dat 2.b.i en 2.b.ii kunnen worden samengevat als “Ze leiden niet tot onderbrekingen in endogene genen, inclusief onderbrekingen die tot chimere eiwitten leiden, tenzij zij resulteren in een combinatie van DNA-sequenties die in de genenpool voor conventionele veredelingsdoeleinden voorkomt”.

4.3 Het aantal modificaties

De COGEM heeft eerder opgemerkt dat bij klassieke (willekeurige) mutagenese door middel van straling of mutagentia het aantal veranderingen per monoploïde genoom ruim boven de 20 kan uitkomen. Echter de COGEM erkent het belang van een pragmatische grens en daarom kan zij instemmen met de limiet van 20 veranderingen. De COGEM merkt wel op dat, omdat verschillende NGT₁-planten zonder aanvullende risicobeoordeling met elkaar kunnen worden gekruist, de grens van 20 veranderingen overschreden kan worden in de nakomelingen. Omdat bij conventionele veredeling deze grens ook overschreden kan worden, is de COGEM van oordeel dat er geen verschillen zijn in het risicoprofiel.

In de natuur en bij klassieke mutagenese treden mutaties semi-willekeurig op in het genoom. De kans dat al deze mutaties zich concentreren binnen één gen of een functioneel belangrijk gebied, is klein. Om deze reden heeft de COGEM eerder gesteld dat één verandering van maximaal 20 nucleotiden in een eiwit-coderend gen het meest in lijn is met wat er praktisch mogelijk met conventionele veredelingstechnieken. Een insertie of substitutie van 20 nucleotiden kan leiden tot een verandering van 6 tot 8 aminozuren. In Voorwaarde 1 van de Bijlage wordt een limiet van drie genetische modificaties in het coderende gebied gesteld, dit zouden drie inserties van maximaal 20 nucleotiden kunnen zijn. Met conventionele veredelingstechnieken zijn drie gerichte aanpassingen in hetzelfde gen moeilijk te realiseren, maar theoretisch en met voldoende middelen niet onmogelijk.

De COGEM merkt tevens op dat in het genoom van kruisbare verwanten van gewassen veel variatie aanwezig is, en dat door langjarige conventionele veredeling tal van mutaties en variaties in genen van gewassen zijn ingebracht. Het teweegbrengen van meerdere modificaties in een gen door middel van gerichte mutagenese is daarmee vergelijkbaar met het gericht selecteren van planten (of genotypes) met meerdere modificaties in een gen, verkregen via conventionele veredelingstechnieken.

De COGEM merkt op dat de specificatie in Voorwaarde 1,| dat de limiet van drie modificaties niet van toepassing is op intronen en regulerende sequenties, overbodig lijkt, aangezien de zin al begint met “Het aantal van die genetische modificaties bedraagt maximaal drie voor elke eiwitcoderende sequentie”. Dit impliceert dat deze limiet van drie niet van toepassing is op regulerende sequenties of introns. De COGEM merkt op dat deze beperking niet geldt voor regulerende sequenties en zogenaamde introns en dat daarover verwarring kan ontstaan. Genen bevatten sequenties (exons) die afgelezen en vertaald worden in een eiwit en sequenties die niet afgelezen worden (introns). Echter bij sommige genen worden de introns soms wel afgelezen waardoor er verschillende eiwitvarianten kunnen ontstaan afgelezen van één gen. De grens tussen een niet coderende sequentie in een gen (intron) en de coderende regio's in een gen (exons) is daarmee niet eenduidig. De COGEM wijst erop dat alle sequenties die mogelijk kunnen coderen voor een eiwit meegenomen moeten worden in limiet van drie modificaties in een eiwitcoderende sequentie.

5. Conclusie

De COGEM is van oordeel dat het risicoprofiel van NGT₁-planten, zoals gedefinieerd in Bijlage I van de voorgestelde Europese wetgeving over NGT-planten en uitgewerkt tijdens de triloogonderhandelingen, vergelijkbaar is met dat van conventionele veredeling

De tekst zou op verschillende plekken verder verduidelijkt kunnen worden, namelijk door een duidelijke definitie van een gen te geven, door sectie 2.b.i en 2.b.ii samen te voegen en door overbodige vermelding over het aantal toegestane modificaties in regulerende sequenties weg te laten.

Referenties

1. VERORDENING (EU) 2026/... VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van ... betreffende met bepaalde nieuwe genomische technieken verkregen planten en de daarvan afgeleide producten, en tot wijziging van Verordening (EU) 2017/625. <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-17037-2025-INIT/nl/pdf>
2. COGEM (2019). Voorstel voor aanpassing van de vrijstelling in de ggo-regelgeving: aanvullende criteria voor het vrijstellen van gg-planten CGM/190321-02
3. COGEM (2009). Adviserende brief onderzoeksrapport 'nieuwe veredelingstechnieken'. COGEM-advies CGM/091222-01
4. COGEM (2017). Advies CRISPR-Cas en gerichte mutagenese bij planten. COGEM-advies CGM/170308-01
5. COGEM (2020). Signalerende aanbiedingsbrief bij onderzoeksrapport Natuurlijke genoomvariatie. COGEM signalerende brief CGM/200731-01
6. COGEM (2009). Geen roos zonder doornen. Implicaties van een product-georiënteerde regelgeving voor gg-gewassen in Europa. COGEM-signalering CGM/191010-01
7. COGEM & Gezondheidsraad (2023). Trendanalyse biotechnologie 2023. Tijd voor een integrale visie. Trendanalyse CGM/230321-02
8. COGEM (2023). Voorstel Europese Commissie voor nieuwe wetgeving voor planten verkregen met gerichte mutagenese, cisgenese en intragenese. COGEM-advies CGM/230710-01
9. COGEM (2023). Advies over aanpassing van de Annex I in het NGT-voorstel van de EC. COGEM-advies CGM/231124-01
10. COGEM (2025). Advice Differences in EU positions regarding Annex I of the NGT-legislation. COGEM-advies CGM/250516-01