

Verantwoord veredelen met genetische modificatie

"Ontwikkelingen in plantenveredelingstechnieken
en de ggo-regelgeving"



| | | |
|-----|---|----|
| 1 | Inleiding | 3 |
| 2 | Toetsingskader: regelgeving en definitie ggo | 5 |
| 2.1 | Wettelijk kader | 5 |
| 2.2 | Drie categorieën binnen het wettelijk kader | 5 |
| 2.3 | Dilemma door technologische ontwikkeling van technieken ten opzichte van het juridisch kader | 6 |
| 2.4 | Doel van de regelgeving: reguleren risico's ggo's | 7 |
| 2.5 | Doel van de regelgeving: keuzevrijheid mogelijk maken | 7 |
| 3 | Workshop “nieuwe technieken in de plantenveredeling” | 8 |
| 4 | Nieuwe plantenveredelingstechnieken beschouwd | 10 |
| 4.1 | Reverse breeding | 10 |
| 4.2 | Enten | 12 |
| 4.3 | Agroïnoculatie als selectiemiddel | 13 |
| 4.4 | Mutagenese met behulp van oligonucleotiden | 14 |
| 4.5 | Geninactivatie d.m.v. DNA-methylatie | 14 |
| 4.6 | Cisgenese | 15 |
| 4.7 | Celfusie | 17 |
| 5 | Discussie in Europa | 18 |
| 6 | Conclusie | 19 |
| | Bijlagen | 20 |

1 Inleiding

Bij de veredeling van gewassen worden ook in Nederland steeds meer technieken gebruikt waarbij genetische modificatie een rol speelt. Het ministerie van VROM heeft van verschillende veredelingsbedrijven en onderzoeksinstituten vragen ontvangen of bepaalde (nieuwe) plantenveredelingstechnieken en de producten die hieruit voortkomen onder de wet- en regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) vallen. Daarnaast heeft de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) hierover een aantal rapporten uitgebracht¹. Zij concludeert dat de ontwikkeling van nieuwe technieken vraagt om meer duidelijkheid en wellicht ook om nieuwe interpretaties van de huidige ggo-regelgeving.

Met deze notitie over (nieuwe) veredelingstechnieken en hun relatie met de ggo wet- en regelgeving zoals die in de kabinetsreactie op de trendanalyse (Kamerstukken II, 2006 - 2007, 27 428 nr. 87) is toegezegd geef ik een antwoord op de hiervoor genoemde vragen.

Door de huidige ontwikkeling bestaan er plantenveredelingstechnieken waarvan niet eenduidig gesteld kan worden of deze leiden tot genetisch gemodificeerde organismen. Dit is volgens het bedrijfsleven een belemmering voor de ontwikkeling en commerciële toepassing van deze (nieuwe) technieken. Het bedrijfsleven is van mening dat sommige technieken niet tot een genetisch gemodificeerd (gg) product zouden moeten leiden gelet op de bedoeling van de ggo-regelgeving. Het stelt dat producten gemaakt met deze nieuwe technieken economisch interessant zijn maar dat de productafzet belemmerd wordt omdat producten met het label "ggo" op dit moment niet goed in de markt liggen. Bovendien moeten producten vervaardigd met deze nieuwe technieken nu als ggo gelabeld worden terwijl de genetische modificatie niet altijd meer te detecteren is. Het bedrijfsleven ziet daardoor een probleem bij de handhaving en controle van deze groep producten. Immers als de genensamenstelling van een genetisch gemodificeerde plant identiek is aan die van een niet genetisch gemodificeerde plant dan kan controle slechts op basis van (fraudegevoelige) administratieve gegevens plaatsvinden. Daarnaast gaat de tijdswinst verloren die nieuwe veredelingstechnieken opleveren doordat het proces van een Europese markttoelating van genetisch gemodificeerde producten enkele jaren in beslag neemt. Wanneer een nieuwe techniek niet onder de ggo-regelgeving valt, heeft dit dus voordelen voor het bedrijfsleven. Het Nederlandse bedrijfsleven vraagt om duidelijkheid en zo mogelijk om aanpassing van de regelgeving. Het bedrijfsleven verwijst daarbij naar de Verenigde Staten of Canada waar gekozen is voor de zogenaamde productbenadering (als in het eindproduct geen genetische modificatie aanwezig is, is het geen ggo) en waar meer duidelijkheid bestaat. Daar gaan de ontwikkelingen in rap tempo vooruit aldus het bedrijfsleven.

¹ COGEM advies en signalering CGM/061024-02, Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie van 24 oktober 2006 ; COGEM advies CGM/060428-05, Signalering 'Vereenvoudiging van regelgeving bij cisgenese, een reële optie?' van 28 april 2006; COGEM advies CGM/060706-03 Ethische en maatschappelijke aspecten van cisgenese van 6 juli 2006; www.cogem.net.

Daarentegen hebben de overheid, en marktpartijen en maatschappelijke organisaties keuzevrijheid hoog in het vaandel staan. De consument moet zelf haar keuze kunnen maken tussen producten die tot stand gekomen zijn door middel van genetische modificatie of op een traditionele wijze. Dit betekent dat alle producten waarbij genetische modificatie is toegepast met uitzondering van de reeds op grond van richtlijn 2001/18 van de vergunningplicht vrijgestelde ggo's ook als genetisch gemodificeerd product gelabeld moeten worden

Ongeacht of het de genetische modificatie in het eindproduct nog als zodanig te detecteren is. Daarom kiezen bijvoorbeeld de biologische sector en consumentenorganisaties voor de procesbenadering zoals die in de huidige Europese regelgeving gehanteerd wordt.

De Trendanalyse Biotechnologie 2007 stelt dat de regelgeving niet meer is toegesneden op technologische ontwikkelingen in onder andere de plantenveredeling. De Trendanalyse stelt dat de overheid voor de keuze staat om de toenemende tekortkomingen van het EU regelgeving voor lief te nemen, door niet gemodificeerde eindproducten niet langer als ggo te beschouwen of om nieuwe wegen te zoeken om de keuzevrijheid van de consument te garanderen, bijvoorbeeld door een vorm van ketenbewaking. In de reactie op de Trendanalyse heb ik aangegeven dat ik vooralsnog niet streef naar een fundamentele verandering van het Europese systeem. Veel van de "tekortkomingen" van het systeem zijn het gevolg van bewuste keuzes die op Europees niveau zijn genomen en die ook door Nederland zijn gesteund juist in het belang van de keuze vrijheid. Daarom streef ik naar een Europese aanpak. In eerste instantie door in Europees verband af te spreken wanneer sprake is van een vergunningplichtige of een vrijgestelde ggo. Dit neemt niet weg dat de Nederlandse overheid oog heeft voor de tekortkomingen van het systeem zoals ook is aangegeven in de brief van 25 september 2007 (Kamerstukken II, 2007-2008, 27 428 nr. 92) over de detectie van niet toegelaten ggo's.

Met deze notitie geeft het Nederlandse bevoegd gezag in het kader van Richtlijn 2001/18/EG duidelijkheid over de vragen die gerezen zijn over nieuwe veredelingstechnieken waarbij genetische modificatie een rol speelt. Daarbij wordt tevens aangegeven wat de inzet van Nederland is in Europees kader. Maar een (toekomstige) uitspraak op Europees niveau zal in alle gevallen leidend zijn voor Nederland.

Hierbij passen twee kanttekeningen. De eerste kanttekening is dat de Nederlandse ggo- regelgeving zijn basis heeft in Europese richtlijnen en verordeningen. Dit betekent dat de beleidsruimte van Nederland beperkt is. Wanneer zou blijken dat aanpassing van de regelgeving wenselijk is, moet de Europese regelgeving worden gewijzigd. De tweede kanttekening is dat deze notitie gaat over nieuwe plantenveredelingstechnieken in relatie tot de Richtlijn 2001/18/EG die gaat over de risico's voor mens en milieu van de introductie van ggo's in het milieu. Deze notitie gaat niet over producten van nieuwe plantenveredelingstechnieken in relatie tot Richtlijn 1829/2003 die tot doel heeft bescherming van de diervoeder en voedselveiligheid te waarborgen.

Ter voorbereiding van dit beleidsstandpunt is door het ministerie van VROM een discussiebijeenkomst met de verschillende betrokkenen georganiseerd over de vragen en standpunten over toepassing van de regelgeving.

Deze notitie is als volgt opgebouwd. Allereerst wordt het bestaande juridische kader geschetst waaraan getoetst moet worden of sprake is van een gg product. Vervolgens wordt ingegaan op de uitkomsten van de discussiebijeenkomst. Daarna wordt in paragraaf 4 achtereenvolgens per nieuwe techniek ingegaan op: (a) korte beschrijving van de techniek, (b) risico's voor mens en milieu, (c) het heersende debat over de betreffende techniek, (d) standpunt van VROM. In de laatste paragraaf wordt ingegaan op ondernomen acties om de discussie op Europees niveau te voeren en tot een harmonisatie van de interpretatie van de regelgeving te komen.

2 Toetsingskader: regelgeving en definitie ggo

2.1 Wettelijk kader

De Nederlandse wet- en regelgeving voor toepassingen met ggo's in onder andere laboratoria, het zogenaamde ingeperkt gebruik, en toepassingen buiten deze inperkingen, de zogenaamde introductie in het milieu, wordt bepaald door Europese Richtlijnen. Richtlijn 98/81/EG² voor het ingeperkt gebruik van ggo's en Richtlijn 2001/18/EG³ voor de introductie in het milieu zijn geïmplementeerd in het Nederlandse Besluit genetisch gemodificeerde organismen (het Besluit ggo⁴). Dit Besluit is de basis voor de vergunningverlening voor werkzaamheden met levende ggo's in Nederland.

De reikwijdte van deze regels wordt bepaald door het proces (de techniek) waarmee het product tot stand komt, en dus niet door de uiteindelijke genetische samenstelling van het product. Dit blijkt uit de definitie van een ggo zoals de richtlijnen en het Besluit deze geven: *“genetisch gemodificeerd organisme: een organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is”*.

2.2 Drie categorieën binnen het wettelijk kader

De Europese richtlijnen en het Besluit ggo, waarin deze zijn geïmplementeerd, zijn het resultaat van de eerste wetenschappelijke, maatschappelijke en politieke discussie over genetische modificatie technieken in de jaren '80. Wetenschappers vroegen in die periode de aandacht voor mogelijke risico's voor mens en milieu als gevolg van de DNA overdracht tussen verschillende soorten bij nieuwe recombinant DNA technieken. Deze discussie heeft ertoe geleid dat veredelings technieken die reeds jaren werden gebruikt en inmiddels een historie van (geaccepteerd) veilig gebruik hadden, bij het opstellen van de ggo-regelgeving, hiervan zijn uitgesloten (geen ggo technieken) of zijn vrijgesteld van deze regels (vrijgestelde ggo's). De nieuwe recombinant DNA technieken waarvan de veiligheid voor mens en milieu nog niet bekend was werden vergunningplichtig.

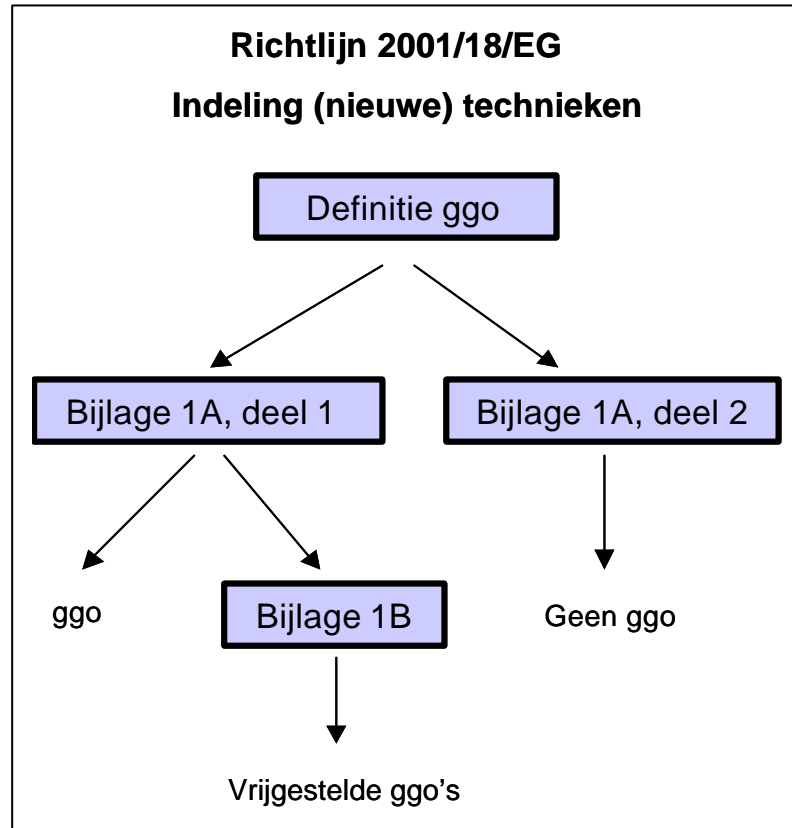
Op deze wijze zijn er drie categorieën ontstaan. Technieken die leiden tot 'ggo's', technieken die leiden tot 'geen ggo's' en technieken die leiden tot 'vrijgestelde ggo's'. Figuur 1 laat zien hoe richtlijn 2001/18/EG tot deze indeling komt. Deze categorie-indeling is ook weergegeven in bijgevoegd schema van richtlijn 2001/18/EG (bijlage 1). In het schema staan de letterlijke tekst van Richtlijn 2001/18/EG en de relevante bijlagen van deze Richtlijn. De definitie van een ggo uit de richtlijn is één op één in het Nederlandse Besluit ggo geïmplementeerd. Desondanks gaat deze notitie uit van de tekst van Richtlijn 2001/18/EG, omdat de uiteindelijke toelating van genetisch gemodificeerde producten op de markt met een Europese

² Richtlijn nr. 98/81/EG van de Raad van de Europese Unie van 26 oktober 1998 tot wijziging van Richtlijn 90/219/EEG inzake het ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen (PbEG L 330).

³ Richtlijn nr. 2001/18/EG van het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie van 12 maart 2001 inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu en tot intrekking van richtlijn nr. 90/220/EEG van de Raad (PbEG L 106).

⁴ Het Besluit genetisch gemodificeerde organismen Wet milieugevaarlijke stoffen (Stb. 1993, 435)

marktoelatingsprocedure wordt geregeld. Dit heeft tot gevolg dat een definitieve uitspraak of een product onder de ggo-regels valt niet alleen afhankelijk is van de Nederlandse mening, maar ook van de mening van andere Europese lidstaten.



Figuur 1: Op basis van richtlijn 2001/18/EG wordt bepaald of een techniek leidt tot een 'ggo', 'geen ggo' of een 'vrijgestelde ggo'.

Bij de beoordeling of er sprake is van een ggo is de eerste vraag of het proces binnen de reikwijdte van de definitie van een ggo valt. Volgens de definitie in richtlijn 2001/18/EG is een ggo: *Een organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is.* In bijlage 1A van Richtlijn 2001/18/EG zijn de technieken opgenomen die volgens de definitie wel (deel 1) en niet (deel 2) leiden tot een ggo. Binnen de groep ggo's kan vervolgens sprake zijn van zogenaamde vrijgestelde ggo's. De technieken die tot deze uitzondering leiden zijn opgenomen in bijlage 1B van deze Richtlijn (figuur 1). Er is dan wel sprake van een ggo maar het product hoeft niet aan de ggo regels te voldoen. Er is bijvoorbeeld geen vergunning op grond van het Besluit ggo nodig, producten hoeven niet gelabeld of geëtiketteerd te worden, er hoeft geen monitoringsprotocol gevolgd te worden en de teelt van het product hoeft niet in een openbaar register te worden opgenomen.

2.3 Dilemma door technologische ontwikkeling van technieken ten opzichte van het juridisch kader

In tegenstelling tot de huidige situatie resulteerde ten tijde van het opstellen van de wetgeving de toepassing van de onder 'ggo' en 'vrijgestelde ggo' vermelde technieken altijd in een organisme waarvan het genetisch materiaal ook daadwerkelijk een veranderde samenstelling had. Techniek en regelgeving liepen dus met elkaar in de pas. Met het voortschrijden van de technologie is er nu een nieuwe techniek

ontwikkeld, waarbij het mogelijk is om gebruik te maken van recombinant DNA technieken zonder dat het erfelijk materiaal van het eindproduct is veranderd of soortvreemd DNA bevat. Hierdoor is er volgens het bedrijfsleven en sommige onderzoekers een probleem ontstaan.

Bijvoorbeeld bij reverse breeding (zie hoofdstuk 4, techniek 1), wordt tijdens het veredelingsproces genetische modificatie toegepast om de recombinatie van genen te voorkomen. Volgens de huidige regelgeving valt het product daardoor onder de vergunningplichtige ggo's. Echter, de genensamenstelling van het eindproduct is identiek aan die van het uitgangsgewas en het eindproduct bevat geen vreemd DNA. Deze producten kunnen dus gebruikt worden voor de zaadproductie van het gewas waar vanuit de veredeling is gestart. Omdat de producten geen transgen bevatten zijn sommigen van mening dat de gewassen die via dit proces ontstaan niet onder de ggo-regelgeving vallen.

2.4 Doel van de regelgeving: reguleren risico's ggo's

De bedoeling van de ggo-regelgeving in de jaren '80 was om de toen moderne recombinant DNA technieken te reguleren omdat er onvoldoende zekerheid was over de risico's voor mens en milieu. Sommige oude biotechnologische veredelings technieken worden al sinds ca. 1930 commercieel toegepast bij de traditionele veredeling. Deze oude technieken zoals mutagenese en celfusie van plantencellen zijn, ondanks dat ze grote veranderingen op DNA niveau tot gevolg hebben, in de jaren '80 vrijgesteld van de regulering mede op basis van de toen geaccepteerde milieurisico's van deze oude technieken. Gelet op de bedoeling van een deel van de regelgeving (die technieken reguleren waarvan de risico's voor mens en milieu niet duidelijk zijn) is het de vraag hoe omgegaan moet worden met nieuwe plantenveredelings technieken. Denkend vanuit het doel van die regelgeving is doorslaggevend of bij een nieuwe veredelings techniek de veiligheid van mens en milieu gewaarborgd is. Dit betekent dat zolang het niet mogelijk is om een techniek op zichzelf als veilig te beoordelen, die techniek in zijn algemeenheid niet vrijgesteld zal kunnen worden van de regulering. Een case-by-case beoordeling blijft dan noodzakelijk. In het huidige systeem bestaat deze case-by-case beoordeling eruit dat een risicoanalyse moet worden uitgevoerd voordat een vergunning kan worden gegeven voor de vervaardiging, kweek, teelt of consumptie van een (gg)gewas.

2.5 Doel van de regelgeving: keuzevrijheid mogelijk maken

Een ander doel van de ggo-regelgeving is keuzevrijheid voor de consument mogelijk maken. De consument moet aan het etiket op het product kunnen aflezen of tijdens het productieproces gebruik gemaakt is van ggo technieken die niet van de vergunningplicht zijn vrijgesteld. Op Europees niveau zijn de regels voor etikettering geregeld in de Europese verordening 1830/2003⁵. De keuzevrijheid voor de consument is bij het opstellen van deze verordening het belangrijkste uitgangspunt geweest. Dit betekent dat bijvoorbeeld sojaolie afkomstig van gemodificeerde soja maar waarvan de chemische samenstelling niet te onderscheiden is van andere sojaolie, in Europa geëtiketteerd moet worden als een genetisch gemodificeerd product.

⁵ Verordening (EG) nr. 1830/2003 van het Europees Parlement en de Raad van de Europese Unie van 22 september 2003 betreffende de traceerbaarheid en etikettering van genetisch gemodificeerde organismen en de traceerbaarheid van met genetisch gemodificeerde organismen geproduceerde levensmiddelen en diervoeders en tot wijziging van richtlijn 2001/18/EG (PbEU L 268).

3 Workshop “nieuwe technieken in de plantenveredeling”

Ter voorbereiding van deze notitie is door VROM eind 2006 een discussiebijeenkomst met de betrokkenen georganiseerd over de vragen en standpunten met betrekking tot de toepassing van de ggo-regelgeving op nieuwe veredelings technieken. Het verslag van deze bijeenkomst is toegevoegd in bijlage 2.

Zoals in paragraaf 2 is uiteengezet vindt de categorie-indeling van plantenveredelings technieken plaats op grond van het bestaande wettelijke kader. Daarnaast spelen in de heersende (maatschappelijke) discussie nut/noodzaak, bruikbaarheid, keuzevrijheid en ethische aspecten een belangrijke rol. In de workshop zijn de verschillende meningen en vragen van Nederlandse betrokkenen geïnventariseerd. Dit is een eerste stap geweest om in groter verband de gecompliceerde discussie aan te gaan en een visie over de wensen en argumenten voor en tegen de huidige regelgeving te ontwikkelen. Ook is daar uitdrukkelijk aan de orde geweest dat aanpassen van het wettelijk kader niet eenvoudig is omdat de Nederlandse ggo-regelgeving zijn basis heeft in Europese richtlijnen en verordeningen.

Argumenten voor en tegen het vrijstellen van nieuwe plantenveredelings technieken die in de workshop naar voren zijn gekomen zijn hieronder weergegeven.

Tegen:

- de lange termijn effecten voor mens en milieu zijn nog onvoldoende bekend,
- de technieken blijven ingrijpen in het DNA van de plant op een manier die tegen de natuur ingaat,
- wanneer producten vrijgesteld worden is controle ook niet meer mogelijk. De keuzevrijheid kan dan onmogelijk gewaarborgd blijven,
- principieel bezwaar tegen het gebruik ggo's.

Voor:

- in het belang van de economie mag de vooruitgang niet belemmerd worden. Een product labelen met de woorden 'ggo' is een negatief marketinginstrument. Het product zal niet of nauwelijks worden verkocht en is dus een economische belemmering,
- er zijn geen risico's voor mens en milieu aan verbonden, producten die op de markt verschijnen hebben een uitvoerige risicobeoordeling doorlopen,
- voor bepaalde technieken geldt dat er geen soortvreemd DNA in het product aanwezig is en er zijn dus geen impact/gevolgen voor de omgeving,
- de modificaties zouden ook via traditionele veredeling tot stand kunnen komen. Er zijn dus niet meer risico's voor mens en milieu dan bij traditionele veredeling. Waarom deze dan wel aan regels binden?

Bovenstaande argumenten zijn een goede weerspiegeling van de heersende meningen binnen Nederland. Deze zijn meegenomen in de beleidsvorming om te komen tot een breed gedragen beleid dat past bij de huidige ontwikkelingen in de plantenveredeling.

4 Nieuwe plantenveredelingstechnieken beschouwd

Voor de beoordeling van een in Nederland toe te passen techniek kan het ministerie van VROM een 'case specifieke' uitspraak doen voor specifieke organismen die met die betreffende techniek zijn gemaakt. Daarnaast is het ook mogelijk een techniek op zichzelf te beschouwen, maar dan is het niet altijd mogelijk om een uitspraak te doen.

In beide gevallen wordt de techniek al dan niet in combinatie met het gemaakte organisme tegen de regelgeving en de definitie van een ggo gehouden. Echter, de uitkomst van deze beschouwing geldt slechts tot de Nederlandse grens. Voor een Europese uitspraak is afstemming tussen alle lidstaten nodig. Dat zal een moeizaam en langdurig proces zijn gezien het huidige behoudende klimaat binnen de Europese Unie rondom genetisch modificatie.

Om inzichtelijk te maken hoe de huidige regelgeving wordt toegepast bij de beoordeling van nieuwe technieken worden hieronder een aantal nieuwe technieken beschouwd. Bepalend hierbij zijn ggo definitie en de ggo-regelgeving van Richtlijn 2001/18/EG. Daarbij worden eerst de techniek en de risico's voor mens en milieu kort uiteengezet, waarna wordt stilgestaan bij de heersende discussiepunten voor de betreffende techniek. Tot slot volgt het standpunt van het ministerie van VROM voor de categorie-indeling van de technieken onder Richtlijn 2001/18/EG.

4.1 Reverse breeding

Techniek

In tegenstelling tot traditionele veredeling waar naar een gewas met een gewenste eigenschap wordt "gezocht" is bij reverse breeding een reeds bestaand optimaal hybride gewas het uitgangsgewas. Het uiteindelijke doel is om zaaizaad te produceren dat exact dezelfde genensamenstelling heeft als het optimale hybride uitgangsgewas. Voor het genereren van zaad dat uit kan groeien tot dit optimale product worden homozygote ouderlijnen gevormd via het volgende proces. In een eerste stap wordt een transgen via genetische modificatie ingebracht, waardoor bij de meiose de recombinatie wordt geremd en vervolgens wordt in de microsporen het aantal chromosomen verdubbeld. Hierdoor ontstaan sets met genetische informatie die wanneer zij gekruist worden, in zaad resulteren dat weer gelijk is aan het uitgangsgewas. Het is dan mogelijk om juist die ouderlijnen te selecteren die wel de gewenste eigenschappen bevatten maar niet het transgen.

Risico's voor mens en milieu

Door gebruik te maken van deze techniek bevat het product, het zaaizaad, geen toegevoegd erfelijk materiaal. Het hybride zaaizaad is dus *exact* gelijk aan het uitgangsgewas. De risico's voor mens en milieu, de voedselveiligheid of de veevoederveiligheid van zaaizaad geproduceerd met behulp van de techniek reverse breeding acht de COGEM⁶ dan ook gelijk aan die van producten van traditionele veredelde gewassen. Hierbij wordt de kanttekening gemaakt dat de kernexpertise van de COGEM ligt bij de beoordeling van de risico's voor mens en milieu.

Debat

De discussie rondom reverse breeding richt zich vooral op de keuzevrijheid en detecteerbaarheid van producten gemaakt met deze techniek. Juridisch gezien valt reverse breeding onder de ggo-regelgeving en de producten moeten dus als genetisch gemodificeerd gelabeld worden. Echter de producten bevatten geen vreemd DNA (het gen dat gebruikt is tijdens het tot stand brengen is niet aanwezig) en zijn niet als ggo te detecteren. Dit is voor sommigen (waaronder de biologische sector) een argument om de techniek juist wel onder de regelgeving te houden zodat etikettering verplicht is en de keuze blijft bestaan. Anderen, bijvoorbeeld veredelaars, gebruiken hetzelfde argument om de techniek onder de regelgeving uit te halen. Doordat het product op DNA-niveau *exact* gelijk is aan de uitgangslijn is het niet mogelijk om de producten van reverse breeding van de niet-gemodificeerde lijn te onderscheiden. Dit is de reden waarom sommige plantenveredelaars van oordeel zijn dat reverse breeding niet leidt tot ggo's.

Standpunt van VROM op basis van Richtlijn 2001/18/EG

Bij reverse breeding wordt gebruik gemaakt van buiten het organisme vervaardigde nucleïnezuurmoleculen die in de cel worden gebracht. Op basis van bijlage 1A lid 2 van Richtlijn 2001/18/EG leidt deze techniek tot een vergunningplichtig ggo vanwege 'het inbrengen in een organisme van erfelijk materiaal dat buiten het organisme vervaardigd is'. Bij reverse breeding is het doel het verkrijgen van een plant die genetisch identiek is aan het uitgangsgewas. Het transgen geeft geen eigenschap aan het product maar functioneert als tool om recombinatie te onderdrukken. Het is dan ook niet terug te vinden in het eindproduct dat een identieke genensamenstelling heeft als het gewas vanuit waar de veredeling gestart is. Er zijn dan ook geen extra risico's voor mens en milieu aan deze producten verbonden die een gevolg zijn van genetische modificatie. Ten tijde van het opstellen van de ggo-regelgeving is de gedachtegang van een techniek als deze niet meegenomen. Deze omstandigheden maken dat het ministerie van VROM, bij een beoordeling van een specifieke case, de producten voortgekomen uit reverse breeding vooralsnog als 'geen ggo' zou kunnen beoordelen. Echter, de uitkomst van deze beoordeling hangt af van de precieze werkzaamheden van het specifieke geval en geldt slechts voor Nederland. In Europees verband ziet Nederland voor deze techniek mogelijkheden voor een vrijstelling van de eisen van richtlijn 2001/18/EG (dus niet van richtlijn 1829/2003/EG). Maar Nederland zal de ingebrachte argumenten van de verschillende lidstaten voor en tegen een vrijstelling gedegen afwegen alvorens tot een definitief oordeel te komen. Een (toekomstige) uitspraak op Europees niveau zal evenwel in alle gevallen leidend zijn voor Nederland, ook als dit betekent dat producten van reverse breeding wel altijd als vergunningplichtige ggo moeten worden aangemerkt.

⁶ Commissie Genetische Modificatie, wetenschappelijk adviesorgaan dat de overheid adviseert betreffende de risico's van genetische modificatie voor mens en milieu.

4.2 Enten

Techniek

Wanneer het knopdragende deel van een plant (de ent) geplaatst wordt op het worteldragende deel (de onderstam) van een andere plant spreekt men van enten. De onderstam bezit een voor de teler gewenste kwaliteit zoals groeibeheersing of ziekteresistentie die het vruchtdragende deel op deze wijze ten goede kan komen. In de fruitteelt is dit reeds een zeer gebruikelijke techniek. Genetische modificatie biedt de mogelijkheid om een specifiek kenmerk alleen in de onderstam of bovenstam in te bouwen. Hierbij kan gedacht worden aan bijvoorbeeld virusresistentie. De door de veredelaar samengestelde, geënte plant wordt dan in zijn geheel door de teler gekocht.

Risico's voor mens en milieu

Als voorbeeld wordt hier de situatie besproken waarbij de ingebrachte eigenschap in ieder geval tot expressie komt in de onderstam. Afhankelijk van de specifieke eigenschap van het ingebrachte gen zou deze door sapstromen ook in de bovenstam terecht kunnen komen en daar een effect kunnen hebben. Een voorbeeld van een molecuul dat geproduceerd wordt in de onderstam en dat door transport in sapstromen ook een effect op de bovenstam kan hebben, is een zogenaamde short interfering RNA molecuul. In dit geval komt de ingebrachte eigenschap dus wel in de bovenstam tot uitdrukking zonder dat de bovenstam genetisch veranderd is. Er kan dus niet in zijn algemeenheid gesteld worden dat er wel of geen risico's voor mens en milieu verbonden zijn aan (producten van) bovenstammen die zijn geënt op gg onderstammen, aldus de COGEM.

Debat

Het debat rondom enten richt zich vooral op de zaden en producten van deels genetisch gemodificeerde geënte gewassen, en of deze ook als genetisch gemodificeerd gelabeld moeten worden. Voor veredelaars geeft een ggo-vrije status een groot voordeel voor de productafzet. Zij zijn van oordeel dat het een belemmering is op de verdere ontwikkeling zolang dit niet het geval is. Wanneer wordt uitgegaan van de Europese regels die het organisme in zijn geheel als genetisch gemodificeerd beschouwen zullen de producten ook als genetisch gemodificeerd gelabeld moeten worden. In het geval van geënte producten is er echter nog geen duidelijkheid over risico's voor mens en milieu van eigenschappen die door de sapstromen worden getransporteerd en ook in de ent of bovenstam tot uitdrukking komen. Daarnaast bestaat er discussie of de onderstam en bovenstam wel als één organisme gezien moet worden. De genetische samenstelling van de bovenstam is namelijk onveranderd. Wanneer er geen transport plaatsvindt van bijvoorbeeld eiwitten of hormonen (voortgekomen uit de modificatie) van de onderstam naar de bovenstam en de zaden en producten, zullen deze ook niet als genetisch gemodificeerd herkenbaar zijn. Dit sluit wederom aan bij het eerder genoemde discussiepunt over keuzevrijheid en detecteerbaarheid, en ook hier zijn de meningen verdeeld over de uitkomst van de categorie-indeling. Op dit moment wordt er onderzoek gedaan naar de overdracht van eigenschappen door sapstromen binnen geënte organismen. Resultaten hiervan kunnen inzicht bieden over de (mogelijke) risico's voor mens en milieu en de status van de producten.

Standpunt VROM op basis van Richtlijn 2001/18/EG

Het is duidelijk dat in ieder geval een deel van de plant tot stand is gekomen met genetische modificatie, zoals beschreven in de richtlijn: *'het genetische materiaal is veranderd op een wijze welke van nature door*

voortplanting en/of natuurlijke recombinitie niet mogelijk is'. Daarom is de hele plant een ggo. Voor de beoordeling van de genetisch gemodificeerde onderstam met de niet veranderde bovenstam wordt uitgegaan van de stelling dat de onder- en bovenstam één organisme is. Als gevolg hiervan valt de hele plant onder Richtlijn 2001/18/EG en moet als genetisch gemodificeerd op de markt worden gebracht. Daarnaast verwacht het ministerie van VROM dat op basis van de ervaring met de Europese markttoelatingsprocedure in Europa dat producten van "enten" onder de categorie 'ggo' van de regelgeving zullen vallen.

4.3 Agroïnoculatie als selectiemiddel

Techniek

De bacterie *Agrobacterium tumefaciens* wordt al vele jaren gebruikt bij de meest voorkomende methode voor genetische modificatie van planten vanwege zijn eigenschap om genetisch materiaal stabiel in plantencellen te kunnen brengen. Bij deze methode worden de plantencellen die genetisch materiaal hebben opgenomen vervolgens opgekweekt tot hele genetisch gemodificeerde planten.

Door nu in plaats daarvan een deel van de plant, bijvoorbeeld het blad, te infecteren met een gemodificeerd *Agrobacterium tumefaciens* waarin een gen dat selectie mogelijk maakt is ingebracht, kunnen planten worden gecontroleerd op bijvoorbeeld aanwezige resistentie of tolerantie. Dit leidt tot de toepassing van deze bacterie als selectiemiddel, waarbij de nakomelingen van deze geselecteerde planten meestal geen stabiel geïntegreerd selectiegen bevatten. De geselecteerde planten worden dan meegenomen in het verdere veredelingsproces.

Risico's voor mens en milieu

Bij gebruik van *Agrobacterium tumefaciens* als selectiemiddel valt niet uit te sluiten dat (al dan niet genetisch gemodificeerde) sequenties van *Agrobacterium tumefaciens* geïntegreerd in het plantengenoom van nakomelingen voor kunnen komen⁷. Hierdoor is het niet mogelijk om in het algemeen iets te zeggen over de risico's voor mens en milieu van deze selectietechniek. Voor elk product zou allereerst bepaald moeten worden of er transgeen DNA van de voor de selectietest gebruikte *Agrobacterium tumefaciens* in het DNA van nakomelingen aanwezig is. Als er transgeen DNA aanwezig is in de nakomelingen, dan moeten de risico's van dat product 'case-by-case' worden bepaald.

Debat

Over agroïnoculatie als selectiemiddel is in de discussie geen sprake van tegengestelde meningen. Wel bestaat er onduidelijkheid onder onderzoekers over of de zaden van planten waarbij agroïnoculatie als selectiemiddel is toegepast onder de ggo-regelgeving vallen. Duidelijkheid hierover kan alleen verkregen worden wanneer de producten case-by-case beoordeeld worden. Wanneer er geen externe sequenties in het organisme aanwezig zijn zullen de producten niet aan de ggo wet- en regelgeving hoeven te voldoen en als 'geen ggo' ingedeeld worden.

Standpunt VROM op basis van Richtlijn 2001/18/EG

Van planten waarbij agroïnoculatie wordt toegepast als selectiemiddel is het vooraf onduidelijk of door de toevoeging van het gen waardoor selectie plaatsvindt de nakomelingen ook een verandering in hun erfelijke informatie hebben ondergaan. Deze sequentie ter selectie moet daarvoor eerst in de geslachtscellen geïntegreerd zijn. Wanneer na testen blijkt dat er geen DNA afkomstig van de voor de test

⁷ COGEM advies en signalering CGM/061024-02, Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie

gebruikte *Agrobacterium tumefaciens* in de nakomelingen terecht is gekomen, dan worden deze als “geen ggo” ingedeeld.

Als na de test blijkt dat de plant wel DNA van de selectiebacterie bevat is het duidelijk dat dit ggo's zijn. Het genetische materiaal van deze organismen is zoals de definitie in de richtlijn stelt *‘veranderd op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is’*.

4.4 Mutagenese met behulp van oligonucleotiden

Techniek

Bij de klassieke mutatieveredeling met behulp van straling of chemicaliën wordt een willekeurige variatie geïnduceerd in het genetisch materiaal van een plantenras. Met behulp van deze techniek wordt reeds vele jaren ‘gezocht’ naar ‘nieuwe’ gewenste eigenschappen in een gewas. Op korte termijn zal een nieuwe techniek bij planten toepasbaar worden die gebaseerd is op het gebruik van kleine stukjes DNA of RNA, zogenaamde oligonucleotiden, waaraan chemische mutagentia zijn gekoppeld. Door oligonucleotiden met daaraan bijvoorbeeld gekoppeld een radio-isotoop in een cel te brengen is het mogelijk om gerichte dubbelstrengsbreuken in het DNA aan te brengen. Hierdoor kan directer het gewenste resultaat worden bereikt.

Risico's voor mens en milieu

Over de risico's voor mens en milieu van de gerichte mutagenese met behulp van mutagentia die gekoppeld zijn aan oligonucleotiden stelt de COGEM het volgende. De kans dat naast de bedoelde verandering ook onbedoelde veranderingen in het DNA optreden is zeer klein. De COGEM vergelijkt de risico's van deze techniek dan ook met de risico's van de klassieke mutagenese.

Debat

In de richtlijn staat klassieke mutagenese expliciet genoemd als vrijgestelde techniek. Door velen wordt mutagenese waarbij oligonucleotiden betrokken zijn gelijk gesteld met deze klassieke mutagenese. Juist omdat met behulp van oligonucleotiden de modificatie heel gericht tot stand kan worden gebracht, bestaat bij sommigen de mening dat de risico's beter in kaart kunnen worden gebracht dan bij de klassieke mutagenese. Het onderscheid dat in de richtlijn gemaakt wordt voor de indeling, namelijk het inbrengen van externe sequenties, vinden ze moeilijk te begrijpen. Een vrijstelling van de ggo regels is volgens deze groep dan ook wenselijk.

Standpunt VROM op basis van Richtlijn 2001/18/EG

Voor het gebruik van oligonucleotiden gekoppeld aan mutagentia is bijlage 1B van Richtlijn 2001/18/EG van belang. Deze noemt een aantal technieken, waaronder mutagenese, die vrijgesteld zijn van de regels van de Richtlijn. Echter, in de ‘header’ van de bijlage staat dat dit geldt mits daarbij geen andere recombinant - nucleïnezuurmoleculen óf genetisch gemodificeerde organismen worden gebruikt. Op basis van Richtlijn 2001/18/EG is mutagenese met behulp van oligonucleotiden, waarbij dus buiten een organisme vervaardigde oligonucleotiden in de cel worden gebracht, een techniek die leidt tot een vergunningplichtig ggo.

4.5 Geninactivatie d.m.v. DNA-methylatie

Techniek

Er zijn op dit moment, binnen de plantenveredeling, nog geen DNA-methylatie toepassingen ontwikkeld die stabiel van generatie op generatie overerfbaar zijn. Deze paragraaf is dus gebaseerd op de theoretische kennis van deze techniek. Methylering, de koppeling van een methyl-groep (een atoomsamenstelling) aan het DNA, wordt overal op chromosomen aangetroffen en wordt gezien als een van de belangrijkste regelmechanismen van de genexpressie in de cel. In gebieden met sterke methylering staan de genen over het algemeen uit. De methylering van specifieke DNA sequenties kan ook met behulp van een transgen of dubbelstrengs RNA geïnduceerd worden. Hiermee kunnen specifieke genen aan of uit worden gezet. De gemethyleerde status kan bij planten diverse generaties blijven bestaan, zelfs wanneer het originele inducerende transgen door kruisingen is verdwenen. Dit betekent dat door toepassing van deze techniek nakomelingen kunnen ontstaan die niet-transgeen zijn, terwijl er toch een gen is uitgeschakeld.

Risico's voor mens en milieu

De risico's voor mens en milieu bij het doelbewust toepassen van methylering als regulator van genexpressie heeft de COGEM nog niet beschouwd. Omdat er nog onvoldoende bekend is over het exacte werkingsmechanisme en de stabiliteit bij de overerving acht zij het nog te vroeg om hier in zijn algemeenheid uitspraken over te doen.

Debat

Omdat methylering ook van nature optreedt is de wens van sommigen de hierboven genoemde werkwijze gelijk te stellen aan het natuurlijk proces en op deze wijze een vrijstelling van de regelgeving te verkrijgen. Echter, vanwege de zinsnede "*een nieuwe combinatie van genetisch materiaal "gemaakt" door de invoering van buiten een organisme vervaardigde nucleïnezuurmolculen*" in Richtlijn 2001/18/EG valt deze techniek in de categorie die leidt tot een vergunningplichtig ggo.

Standpunt VROM op basis van Richtlijn 2001/18/EG

Methylering is een mechanisme dat van nature in de cel voorkomt. Echter, er is hier sprake van het induceren van de methylering door gebruik te maken van een transgen. Zoals in bijlage 1A deel1, lid 1 van Richtlijn 2001/18/EG staat wordt er '*een nieuwe combinatie van genetisch materiaal "gemaakt" door de invoering van buiten een organisme vervaardigde nucleïnezuurmolculen*'. De conclusie die hieruit getrokken moet worden is dat door het nadrukkelijke gebruik van toegevoegd DNA sprake is van een vergunningplichtige ggo.

4.6 Cisgenese

Techniek

Bij genetisch modificatie wordt erfelijke informatie voor een gewenste eigenschap ingebracht in het te veredelen gewas. Als het erfelijk materiaal afkomstig is van een ander soort organisme spreekt men van transgenese. Wanneer de gewenste erfelijke informatie van de plantensoort zelf of van kruisbare verwanten afkomstig is spreekt men ook wel van cisgenese.

Risico's voor mens en milieu

De COGEM is van mening dat de veranderingen bij cisgenese grote overeenkomsten vertonen met de veranderingen die geïnduceerd worden door traditionele veredeling. De technisch wetenschappelijk bepaalde risico's voor het milieu van cisgene gewassen achten zij hiermee niet groter dan de risico's van

traditioneel veredelde planten. Echter, naast de introductie van planteigen sequenties komen soms ook soortvreemde sequenties mee de plant in (bijvoorbeeld T-DNA borders van *Agrobacterium tumefaciens*). Er kan nog niets in het algemeen over de effecten van T-DNA borders op de milieuveiligheid gezegd worden. Door insertie van deze sequenties is het theoretisch mogelijk dat allergene of toxische effecten kunnen optreden. Om een cisgeen organisme als veilig voor het milieu te beoordelen (en van de regelgeving vrij te kunnen stellen) moet dus uitgesloten worden dat extra soortvreemde DNA sequenties aanwezig zijn. Uit een recent artikel van het RIKILT⁸ blijkt dat cisgenese wel invloed kan hebben op de voedselveiligheid⁹.

De COGEM is van mening dat de risico's voor mens en milieu van cisgene planten, waarbij het geïnserteerde functionele DNA in zijn geheel uit een donorplant afkomstig is en niet opgebouwd mag zijn uit meerdere DNA fragmenten, verwaarloosbaar klein is.

Debat

Cisgenese is een techniek die belangstelling geniet in de media en wetenschappelijke artikelen. Sommigen hangen de gedachte aan dat cisgenese een techniek is die vergelijkbaar is met het proces van traditionele veredeling, maar met als voordeel dat het veredelingsproces aanzienlijk is verkort. Daarnaast worden cisgene planten als ethisch aanvaardbaar gezien doordat binnen de soortsgrenzen wordt gebleven. Zij pleiten dan ook voor vrijstelling van de ggo-regels van deze techniek. Anderen menen dat de soortgrens weliswaar niet overschreden wordt maar dat cisgenese (net zo goed als transgenese) door het actief overbrengen van genen een aantasting van de integriteit van de natuur is.

Op grond van Richtlijn 98/81/EG voor de toepassing van ggo's in laboratoria, het zogenaamde ingeperkt gebruik van ggo's, zijn genetisch gemodificeerde micro-organismen, die genetisch gemodificeerd zijn met "eigen" genen, vrijgesteld van de regelgeving voor ingeperkt gebruik. Dit proces is in de wetgeving gedefinieerd als zelfkloning.

Bij de implementatie van de Europese regelgeving in het Besluit ggo heeft NL enige vrijheid voor de regelgeving voor het ingeperkte gebruik van ggo's (Richtlijn 98/81/EG) in tegenstelling tot de implementatie van de Richtlijn voor de introductie in het milieu (Richtlijn 2001/18/EG). Een optie is dan om ook cisgene planten analoog aan zelfkloning bij micro-organismen door een wijziging van het Besluit ggo vrij te stellen van de regels voor het ingeperkte gebruik.

Cisgene planten vallen wel onder de definitie van ggo's van de Richtlijn 2001/18/EG voor introductie in het milieu van ggo's en kunnen hiervan dus niet vrij worden gesteld. Een vrijstelling van deze planten voor de ingeperkt gebruik vergunningplicht betekent een lastenverlichting voor onderzoeksinstituten en bedrijven die met zelfgekloneerde planten werken voorafgaand aan de introductie in het milieu. De voormalig staatssecretaris van VROM heeft toegezegd om gezamenlijk met de COGEM te onderzoeken of een technisch wetenschappelijk verantwoorde afbakening van cisgenese (zelfkloning bij planten) kan worden opgesteld die als basis kan dienen voor een vrijstelling van cisgene planten van de ingeperkt gebruik vergunningplicht. Randvoorwaarde hierbij is wel dat dit niet mag leiden tot onaanvaardbare risico's voor mens en milieu.

Standpunt VROM op basis van Richtlijn 2001/18/EG

Bij cisgenese wordt het genetisch materiaal veranderd *op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is*. Op basis van de definitie van een ggo, Artikel 2, 2^{de} lid van Richtlijn 2001/18/EG geldt daarom dat gebruik van cisgenese leidt tot een ggo dat vergunningplichtig is.

⁸ RIKILT, onafhankelijk onderzoeksinstituut op het gebied van veilig en gezond voedsel.

⁹ Kok, E.J., Keijzer, J., Kleter, G.A., Kuiper, H.A., Comparative safety assessment of plant-derived foods, Regulatory Toxicology and Pharmacology (2007).

Als voor cisgenese een vrijstelling van de huidige regelgeving wenselijk blijkt te zijn dan zal dit op Europees niveau moeten plaatsvinden.

4.7 Celfusie

Techniek

Celfusie is het fuseren van plantencellen resulterend in een nieuwe cel met (delen van) het genetisch materiaal van de twee oorspronkelijke cellen. Hierdoor kunnen planten met nieuwe combinaties van gewenste eigenschappen worden gegenereerd, zonder dat het specifieke gen hiervoor geïsoleerd hoeft te worden.

Risico's voor mens en milieu

De COGEM heeft celfusie in haar signalering "Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie¹" niet meegenomen. Bij de beoordeling van de risico's voor mens en milieu van celfusieproducten wordt onderscheid gemaakt tussen ouderlijnen die wel en niet via traditionele methoden kunnen kruisen. Alleen wanneer dit niet mogelijk is zal een uitgebreide risicoanalyse uitgevoerd moeten worden alvorens een uitspraak over de risico's kan worden gedaan.

Debat

De vraag welke planten door middel van traditionele methoden genetisch materiaal uit kunnen wisselen is niet altijd gemakkelijk te beantwoorden. Dit geeft dan ook onduidelijkheden bij de bepaling of een celfusieproduct onder de ggo-regels valt of niet. Het is vanuit het veld wenselijk dat er een rapport komt met een beschrijving van de huidige mogelijkheden van de soorten welke door traditionele veredelingsmethoden genetisch materiaal kunnen uitwisselen.

Standpunt VROM op basis van Richtlijn 2001/18/EG

Celfusie is overeenkomstig de definitie van een ggo een techniek die in elk geval leidt tot genetische modificatie en dus tot een ggo. De richtlijn maakt daarbij wel onderscheid tussen celfusie bij planten die genetisch materiaal kunnen uitwisselen met behulp van traditionele veredelingsmethoden en planten die dit niet kunnen (Artikel 3, Annex IB, 2^{de} lid van Richtlijn 2001/18/EG). Celfusie bij planten die genetisch materiaal uit kunnen wisselen met behulp van traditionele veredelingsmethoden zijn daarbij vrijgesteld van de Richtlijn 2001/18/EG op voorwaarde dat daarbij geen recombinant nucleïnezuurmoleculen of andere ggo's zijn gebruikt. In deze gevallen hoeven de ontstane producten niet aan de ggo-regels te voldoen. Er kan in zijn algemeenheid dus niet gezegd worden tot welke categorie celfusie behoort. In een case specifieke uitspraak voor celfusie moet worden bepaald of de te fuseren organismen ook via traditionele veredelingsmethoden kunnen kruisen.

De hierboven uiteengezette indeling door VROM van de verschillende technieken onder de huidige regelgeving is schematisch weergegeven in bijlage 3 (Indeling door VROM van nieuwe veredelings technieken onder richtlijn 2001/18/EG).

5 Discussie in Europa

Voor het op de markt brengen van een product is een toelating op Europees niveau noodzakelijk. Consensus tussen de verschillende lidstaten over interpretatie van de Europese regelgeving en de waardering van een techniek (en product) is dan ook van groot belang. Onlangs is gebleken dat de vraag of een bepaalde nieuwe techniek onder de ggo-regelgeving valt ook in andere lidstaten speelt. Nederland heeft de Europese Commissie daarom verzocht om een werkgroep in te stellen die een antwoord moet vinden op deze vragen. Op deze manier kan worden gewerkt aan een harmonisatie van de interpretatie van de Richtlijn 2001/18/EG en kunnen de verschillende nieuwe technieken in relatie tot deze richtlijn worden besproken. Een groot aantal lidstaten heeft het belang van een werkgroep gesteund. De Europese Commissie heeft daarop toegezegd de werkgroep in te stellen. De eerste bijeenkomst zal begin 2008 plaatsvinden.

6 Conclusie

De huidige ggo-regelgeving blijkt niet volledig toegesneden te zijn op sommige ontwikkelingen in de plantenveredeling. Door de technische ontwikkeling bestaat voor een aantal verdelingstechnieken discussie of deze nu leiden tot een vergunningplichtige ggo, geen ggo of een vrijgestelde ggo. Daarnaast bestaat met name bij een deel van het bedrijfsleven en onderzoekers de wens een aantal nieuwe technieken vrij te stellen van de ggo wet- en regelgeving. Dit zou voor het bedrijfsleven een voordeel kunnen opleveren, maar is volgens anderen juist een beperking van de keuzevrijheid. Ik ben van mening dat er alleen sprake kan zijn van een vrijstelling als vooraf bepaald kan worden dat de techniek veilig is voor mens en milieu. Daarnaast spelen diverse belangen, waaronder keuzevrijheid, een rol in de besluitvorming. Er moet dus een afweging plaatsvinden tussen technologische ontwikkeling en de maatschappelijke acceptatie. Er moet draagvlak zijn om de regelgeving voor een bepaalde techniek aan te passen.

Omdat aanpassing van de regelgeving een Europees proces is, zal de discussie gevoerd moeten worden op Europees niveau. Hier zullen de mogelijkheden voor verschillende nieuwe technieken besproken moeten worden en zal gewerkt moeten worden aan een eenduidige interpretatie van de regelgeving. Ik zal de inbreng van andere lidstaten meenemen om tot een gedegen standpunt te komen. Door actief deel te nemen aan de Europese werkgroep zullen de belangen van het Nederlandse veld voor nu én in de toekomst worden behartigd.

Bijlagen

1. Schematische weergave Richtlijn 2001/18/EG: 'ggo's', 'geen ggo's' en 'vrijgestelde ggo's'.
2. Verslag workshop "Nieuwe technieken in de plantenveredeling" (27 november 2006).
3. Schematische samenvatting van de VROM categorie-indeling van nieuwe plantenveredelingstechnieken onder richtlijn 2001/18/EG.

Richtlijn 2001/18/EG: definitie GGO

“organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetisch materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinitie niet mogelijk is”.

Volgens definitie vindt **geen** of **in ieder geval** genetische modificatie plaats indien één van de volgende technieken wordt toegepast.

| | | |
|--|--|---|
| GEEN GGO | GGO | |
| Traditionele + biologische landbouw | VRIJGESTELDE GGO'S | GGO-REGELS VOLGEND |
| | Traditionele + biologische landbouw | GGO teelt en veldproeven |
| <p>Niet GGO-technieken:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In-vitrofertilisatie 2. Natuurlijke processen als coniunctie, transductie of transformatie 3. Polyploidie-inductie | <p>GGO-technieken <u>vrijgesteld</u>:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutagenese 2. Celfusie [...] van plantcellen die genetisch materiaal kunnen uitwisselen door traditionele veredelingsmethoden | <p>GGO- technieken:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Recombinant DNA technieken [...] 2. Rechtstreekse inbrenging [...] van erfelijk materiaal dat buiten organisme vervaardigd is, waaronder [...] 3. Celfusie [...] waarbij levende cellen met nieuwe combinaties van erfelijk materiaal worden gevormd [...] mbv methoden die van nature niet voorkomen |

Directoraat-Generaal Milieu
Directie Stoffen, Afvalstoffen, Straling
SNB

Hanneke Bresser
Kamer B1150
Interne postcode 645

Telefoon 070 3394144
hanneke.bresser@minvrom.nl

| | | |
|-------------------|------------------|---------------------|
| Datum bijeenkomst | Aanvang en einde | Locatie |
| 27 november 2006 | 12:00 - 18:00 | NH hotel te Utrecht |

Aanwezig

Zie deelnemerslijst

1 Inleiding van de workshop

Anneke van Limborgh (VROM) heette iedereen welkom en opende hiermee de workshop. Zij benadrukte dat, om duidelijkheid te verkrijgen over de omgang met technieken waarvan niet helder is of deze onder de EU richtlijn 2001/18/EG vallen, het van belang is dat we van elkaar weten waar we voor staan. Wat we wel en niet wensen, wat we wél en niet kunnen. Dit is niet eenvoudig. Deze middag konden we dus goed gebruiken om met elkaar verder te denken en een begin te maken om tot oplossingen te komen.

Richtlijn 2001/18/EG hanteert drie categorieën van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Namelijk 1. ggo's, 2. geen ggo's en 3. vrijgestelde ggo's. In de 'volksmond' wordt vaak alleen de indeling gemaakt in 'wel' en 'geen' ggo. Dit kan tot onduidelijkheden leiden voor de derde groep, de vrijgestelde ggo's.

Vrijgestelde ggo's zijn ggo's die niet aan de regels voor ggo's hoeven te voldoen.

Ter verduidelijking van deze onderverdeling haalde Anneke van Limborgh een voorbeeld uit de sport aan. De ggo's kunnen worden vergeleken met het officiële voetbal met zijn bekende set vaste regels. De niet-ggo's vergeleek zij met rugby, waarvan duidelijk is dat het geen voetbal is, ondanks dat het ook een spel is waarbij een bal met de voet gespeeld wordt. Voor rugby gelden heel andere regels dan voor het officiële voetbal. De derde groep, ggo's vrijgesteld van de regelgeving, vergelijkt zij met straatvoetbal. Dit is voetbal, en wordt als zodanig geaccepteerd door iedereen, maar hoeft toch niet aan de officiële regels van voetbal te voldoen. De vrijgestelde ggo's zijn dus wel genetisch gemodificeerde organismen, alleen

hoeven zij niet aan de hiervoor geldende regels te voldoen.

Afgesproken werd dat we tijdens de workshop ook in deze drie categorieën zouden proberen te spreken. Dit ging heel goed en menigeeen heeft ter verduidelijking van zijn eigen vraag of opmerking de analogie met voetbal gebruikt.

2 Korte samenvatting van de gepresenteerde technieken

De volgende technieken zijn toegelicht, waarbij de techniek zelf, de modificatiestap, en het (juridische) dilemma aan de orde zijn gekomen.

- Reverse breeding en Agroinoculatie toegelicht door Rob Dirks van Rijk Zwaan Breeding
- Cisgenese toegelicht door Karel van der Linden van Inova Fruit
- Celfusie toegelicht door Iris Heidmann van Enza Zaden

Reverse Breeding en Agro-inoculatie

Aan de hand van drie punten werden de principes van het reverse breeding toegelicht. RNAi gemedieerde onderdrukking van recombinatie tijdens de meiose, productie van dubbele haploide planten en het kruisen van de juiste dubbel haploide lijnen met een marker. Reverse Breeding is dus een combinatie van drie bestaande technologieën. Bijzonder hierbij is dat het eindproduct exact dezelfde genensamenstelling heeft als de uitgangsplant en dus vrij is van het ingebrachte DNA.

Agroinoculatie werd kort toegelicht als veredelingsmethode en als hulpmiddel voor de selectie van planten. Hierbij werd de tijdswinst die dit proces oplevert benadrukt.

Cisgenese

Naast een uitleg van de techniek zelf, het modificeren met 'planteigen genen' kwam ook het 'waarom cisgenese' aan de orde.

Het normaal zo langdurige veredelingsproces zoals voor fruit kan via deze techniek behoorlijk worden ingekort. Daarnaast wordt het mogelijk om minder bestrijdingsmiddelen te gebruiken door cisgene resistentiegenen te gebruiken. Daarbij is cisgenese een techniek waarmee binnen de scheppingsorde wordt gebleven en waarmee de soortgrens niet wordt overschreden. Door het gebruik van soorteigen genen of genen uit verwante soorten zou deze techniek volgens Inova Fruit dan ook op meer acceptatie van de consument kunnen rekenen. Inova Fruit laat een meerjarig panelonderzoek uitvoeren onder consumenten en heeft een stakeholdersplatform opgericht om dit idee te onderzoeken.

Rijk Zwaan gaf aan dat de regelgeving gestoeld is op de grotere bedrijven. Een bijkomend voordeel van het vrijstellen van een techniek als cisgenese is dat ook kleinere bedrijven die het Brusselse circuit financieel niet kunnen dragen dan niet buiten spel worden gezet.

Celfusie

Het doel van deze presentatie was het verschil aan te duiden tussen protoplastfusie en cytoplasmatische steriliteit (CMS) bij soortkruisingen. In lijn met de discussie van deze middag leidde deze uiteenzetting tot de vraag of het celfusie betreft die via traditionele methoden ook mogelijk zou zijn, of dat dit niet het geval is. Het voordeel van CMS is dat alle planten mannelijk steriel zijn en dus voor 100% buikbaar voor de productie van hybriden. Zeer efficiënt dus. De weg via soortkruisingen is een proces van trial and error en neemt een aantal jaren in beslag. Een snellere route is via protoplastfusies, waardoor binnen een jaar resultaat kan worden behaald. De grote vraag vanuit Enza Zaden is waar de protoplastfusie onder de EU-richtlijn geplaatst moet worden, gezien het feit dat via traditionele veredeling een gelijk resultaat kan worden bereikt.

3 Juridische uiteenzetting en Cogem signaleringen en adviezen

Ruben Dekker (VROM) gaf een korte uiteenzetting van de Europese ggo-wetgeving en hoe deze bepalend is voor de Nederlandse regelgeving voor ggo's. De eisen voor milieuveiligheid en etikettering voor ggo's in Nederland komen vanuit de Europese regelgeving en zijn gelijk in alle lidstaten. Het Europese krachtenveld is in zijn presentatie vanzelfsprekend niet buiten beschouwing gelaten.

Richtlijn 2001/18/EC geeft de volgende definitie van een ggo: " een organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinate niet mogelijk is.

Op grond van deze definitie bepaalt de techniek waarmee een product tot stand komt of sprake is van een ggo. Ter verduidelijking van de interpretatie van de richtlijn zijn in de bijlagen van deze richtlijn specifieke technieken vermeld voor elke categorie. Over deze genoemde technieken is dus geen discussie meer mogelijk. Voor niet genoemde technieken zou het eventueel wel mogelijk om zijn om die nog toe te voegen aan de bijlagen. Het aanpassen van de bijlage zal even moeilijk zijn als het aanpassen van de EU-richtlijnen.

De Europese richtlijnen voor de Introductie in het Milieu (IM) en het Ingeperkt Gebruik (IG) van ggo's zijn geïmplementeerd in het Nederlandse "Besluit ggo". Nederland heeft voor IM geen vrijheid om ruimer of strikter te zijn dan de EU-regels. Eventuele wenselijke veranderingen zullen via het Europese circuit moeten verlopen, wat een zeer langdurig traject is. Gezien politieke verhoudingen binnen de EU lijkt een voorstel tot aanpassing van de EU-regelgeving weinig kans te maken

Of een techniek of hieruit voortkomend product onder de ggo wet- en regelgeving valt, kan door de Nederlandse overheid wel case-specifiek worden beantwoord. Echter, deze uitspraak geldt dan alleen binnen de grenzen van Nederland!

Mocht er een breed draagvlak ontstaan voor het vrijstellen van technieken dan wordt benadrukt dat het verstandig is om op één techniek in te zetten. Voor deze techniek zal dan gemotiveerd moeten worden dat er geen risico's voor mens en milieu zijn en dat de noodzaak er is om de regelgeving aan te passen. Aan de aanwezigen van de workshop wordt gevraagd welke techniek zij, de informatie van deze middag gehoord hebbend, in aanmerking vinden komen om vrijgesteld te worden van de regels voor ggo's.

Henk Schouten (COGEM) lichtte o.a het COGEM advies en signalering "Nieuwe technieken in de plantenbiotechnologie" toe (zie www.cogem.net). Hij beantwoordde voor de verschillende technieken een aantal vragen o.a. over fenotypische verandering, detecteerbaarheid en extra risico's. Daaruit volgde het advies van de COGEM, of de techniek wel of niet onder de regelgeving hoort te vallen. Deze insteek is dus een stuk breder dan een puur juridisch gebaseerde "onderverdeling" op grond van de definitie van een ggo zoals vastgelegd in de regelgeving.

De standpunten van de COGEM zijn ook weergegeven in de tabel met de samenvattende onderverdeling van een aantal specifieke technieken (zie bijlage).

De signalering "Ethische en Maatschappelijke aspecten van cisgenese", (zie www.cogem.net) werd door Rietje van Dam-Mieras (COGEM) toegelicht. Een mooie uiteenzetting waarin zij onder andere aangaf dat de ethisch maatschappelijke toetsing dynamischer en opener is dan de juridische toetsing en dat deze ruimte moet bieden voor pluraliteit. Burger, consument en producent hebben hierop invloed waarbij de normen en waarden waarop deze toetsing gebaseerd wordt weer aan verandering onderhevig is door de ontwikkeling van de techniek

We leven in een wereld die steeds mondialer wordt en waarin we op zoek zijn naar duurzame praktijken die recht doen aan zowel de mondiale dimensie (economie, klimaat, ecosystemen) als de lokale dimensie

(menselijke maat, sociaal-culturele aspecten). De geest van de wet is goed maar de letter van de wet is echter lastig. We zullen dus moeten streven naar een pro-actief en communicatief beleid, besloot Rietje.

4 Discussie

Voor het onderwerp van de middag, hoe omgegaan kan/moet worden met technieken waarvan niet helder is of deze wel of niet onder de richtlijn vallen, werden bij aanvang van de discussie direct twee alternatieve oplossingen geopperd.

1. Is afdwingen van de gewenste regelgeving via procederen een oplossing? Deze oplossing werd geopperd omdat het vast heel moeilijk is om meerdere landen op één lijn krijgen. Vanuit VROM en Bureau GGO wordt dit gezien als een minstens zo'n lange procedure als de reguliere route via de Europese Commissie. Bovendien is het een lastige en zeker geen prettige weg.
2. Vanuit de hoek van de veredelaars werd geopperd dat de technieken die volgens de COGEM buiten de regelgeving vallen niet meer ter discussie staan. Dit zijn de technieken die vrijgesteld moeten worden. Vanuit VROM werd benadrukt dat wanneer een techniek "vrijgesteld" wordt door Nederland, deze beslissing alléén een garantie geeft tot aan de grens. Voor een beslissing op EU-niveau zal dus met de Europese Commissie moeten worden gesproken en de betrokkenheid van andere lidstaten is dan evident. Binnen de EU zullen de meningen niet vanzelfsprekend hetzelfde zijn als die van de COGEM.

De gang van zaken omtrent de regelgeving binnen Nederland werd door de deelnemers van de workshop nu als een stuk duidelijker ervaren, maar hoe in andere lidstaten deze discussie speelt is nog een vraag. Tussen de verschillende lidstaten bestaat een groot aantal verschillende opvattingen. Bovendien is een aantal landen principieel tegen ggo's.

Als voorbeelden voor grote interpretatieverschillen van de regelgeving werden Duitsland en Frankrijk genoemd. In Duitsland zou protoplastfusie geen ggo opleveren. In Nederland zijn dit ggo's die vrijgesteld zijn van de regelgeving (mits het product ook via traditionele veredeling tot stand zou kunnen komen). Er werd naar voren gebracht dat dit voor het wegtrekken van bedrijven uit Nederland zou kunnen zorgen. Dit zou dan ook gelden voor IG-experimenten en het produceren van enzymen. Ook werd geopperd dat er geen vergunning voor zaden van cisgenese-producten nodig zou zijn. Deze zouden dan in de VS gebruikt kunnen worden en de producten hiervan zouden eenvoudig de grenzen over kunnen komen. Volgens VROM is dit een misverstand. Er moet wel degelijk voor het importeren en exporteren van ggo's van en naar Europa, dus ook van genetisch gemodificeerde zaden, een vergunning zijn.

De aandacht richtte zich op cisgenese. Een techniek waarbij niet aan te tonen is dat het product genetisch gemodificeerd is.

VROM ziet voor cisgenese enige ruimte om het werken op het ingeperkte niveau vrij te stellen van de ggo-regels. In afwachting van een eventuele aanpassing van de EU-regelgeving voor de introductie in het milieu zou dit mogelijkheden kunnen bieden om kennis te vergaren over de genetisch gemodificeerde plant.

Dit is een punt waarop Nederland op dit moment wellicht wél wat kan betekenen binnen de huidige regels. Nederland kan, naast de case-specifieke beoordeling, de Europese richtlijn voor het ingeperkt gebruik(98/81/EC) wél met enige vrijheid implementeren in de Nederlandse wetgeving.

Voor de biologische landbouw is het evident dat cisgenese genetische modificatie is. De biologische landbouw hecht dan ook aan een zodanige herkenbaarheid van hieruit voortkomende producten. De keuzevrijheid tussen biologische producten en ggo's moet gegarandeerd blijven, dus ook die van door cisgenese tot stand gekomen producten. Etiketteren van ggo's staat daarom hoog in het vaandel.

Cisgene producten detecteren is alleen mogelijk wanneer de flankerende sequenties van het ingebrachte DNA bekend zijn. Voor "reverse breeding" is zelfs detectie met flankerende sequenties niet mogelijk. Of

het mogelijk is de herkomst van het product chemisch te achterhalen is voor de Europese regelgeving niet van belang bij het beantwoorden van de vraag of er sprake is van een ggo.

Vanuit de onderzoekers kwam tegenwicht. *Agrobacterium tumefaciens* komt toch gewoon voor in de bodem? De technologie maakt slechts gebruik van deze bacteriën vanwege hun geninbrengende kwaliteiten. De vraag of biologische landbouw dan ook tegen de traditionele veredelingsmethoden is, zorgde voor een korte discussie over de wetgeving voor de reeds bekende technieken. Er is immers geen vergunning nodig voor traditioneel veredelde gewassen, terwijl ook bij deze technieken de technologie grote ontwikkelingen door heeft gemaakt. Volgens sommigen zouden ook hier de nodige vragen bij mogen worden gesteld over de risico's en de natuurlijkheid.

De Nederlandse procesbenadering is verankerd in de Europese regelgeving. Is dit wel gewenst? Zijn de huidige vragen niet op te lossen door deze basis te veranderen? Voor een grootschalige aanpassing die doorwerkt op andere hieraan gekoppelde regelgeving zal vanuit de EU geen draagvlak zijn volgens VROM. De Europese Commissie heeft eerder al aangegeven eerst ervaring op te willen doen met de huidige jonge regelgeving. Als aanvulling op dit punt werd genoemd dat het begrip ggo zoals in richtlijn 2001/18/EC genoemd niet geheel in overeenstemming is met de verklaring in de Verordening voor traceerbaarheid en etikettering EG/1830/2003. Deze laatste gaat wel uit van de procesbenadering maar sluit in de ggo definitie reeds een aantal technieken uit.

Naast het maatschappelijke belang, werden ook de verschillende argumenten voor het gebruik van nieuwe technieken nogmaals uiteengezet. In theorie en praktijk is het gebruik van andere methoden mogelijk maar deze zijn een stuk arbeidsintensiever en nemen veel meer tijd in beslag om tot het gewenste product te komen. Dit is omslachtig en economisch niet meer haalbaar in deze tijd. Tijd en geld blijven het knelpunt.

Tenslotte werd gestemd over welke techniek de aanwezigen nu voor vrijstelling zouden willen voordragen. Alleen bij Reverse Breeding werd gereageerd. Van de 60 aanwezigen staken 15-20 personen hun hand omhoog. Dit is een klein percentage, waaruit stilletjes geconcludeerd zou kunnen worden dat na een middag discussie, waar genoeg aspecten naar voren zijn gebracht, het komen tot een eenduidige analyse en conclusie niet eenvoudig blijkt te zijn.

5 Conclusie en vervolg

Vele tegenstrijdige geluiden zijn ons deze middag ten ore gekomen. Meningeën als 'we moeten vooral risico's vermijden' en 'geen slapende honden wakker maken' tot 'het is nu tijd is om onze kop uit te steken' en 'we moeten gewoon dóen, niet wachten op gepaste regelgeving', waren vertegenwoordigd. Daar doorheen klonk sterk de wens om de keuzevrijheid gegarandeerd te houden.

Een aantal had hun mening reeds kunnen vormen. Toch blijft de vraag bestaan wat een vrijstelling van technieken van de regelgeving nu oplevert. Wat betekent dit dan voor de praktijk? Kortom, de discussie is nog niet ten einde.

Tijdens de middag is een aantal zaken de revue gepasseerd, zoals de EU-regelgeving en consequenties voor de Nederlandse regelgeving en het feit dat de definitie van een ggo bepaalt of een techniek leidt tot een ggo of niet. Daarnaast kent de regelgeving nog zogenaamde vrijgestelde ggo's. De techniek, het proces waarmee het genetisch materiaal van het organisme veranderd is, is het uitgangspunt voor de onderverdeling en niet het eindproduct. Ter concretisering van de huidige complexe discussie is een aantal technieken en hun dilemma's toegelicht.

Naar aanleiding van de presentaties en de discussie heeft het Ministerie van VROM de technieken die tijdens de workshop aan de orde zijn geweest ingedeeld in de drie categorieën die voorkomen in de

richtlijn (wel ggo, geen ggo, vrijgesteld ggo). Ook zijn de verschillen en overeenkomsten met de mening van de COGEM hierin geplaatst. Deze tabel is opgenomen in de bijlage.

Over de techniek cisgenese bestaat geen verschil van mening met de COGEM. Producten hieruit voortkomend zijn ggo's. Over geninactivatie met DNA methylering en voor entproducten bestaat ook overeenstemming dat hier een 'case specifieke' benadering noodzakelijk is. Reverse Breeding en Cisgenese worden aangedragen als technieken die, kijkend naar de techniek en de toepassing, in principe in aanmerking zouden kunnen komen voor een vrijstelling van de regels voor ggo's. Wanneer er over het vrijstellen van een techniek wordt gesproken zou dat een breed draagvlak moeten hebben. De gevolgen voor het milieu, het economisch voordeel en de maatschappelijke weerstand zijn o.a. aspecten die moeten worden meegenomen in de beslissing. Met nadruk is naar voren gebracht dat dit een wijziging van de Europese regels inhoudt en dat gezien de verhoudingen binnen de EU een voorstel tot vrijstellen van bepaalde technieken niet kansrijk lijkt. Het ministerie van VROM kan wel een uitspraak doen over een specifieke case wanneer deze haar wordt voorgelegd. Echter deze uitspraak geeft garantie tot de grens.

VROM Categorie-indeling van nieuwe technieken onder Richtlijn 2001/18/EG

| TECHNIEK | GEEN GGO | WEL GGO <u>Vrijgestelde</u> ggo's | WEL GGO ggo-regels volgend |
|------------------|--|--|---|
| Reverse breeding | + Nakomelingen (zonder transgen) <i>Idem COGEM*</i> | | + Strikt genomen ook mogelijk: eens een ggo altijd een ggo |
| Enten | Discussiepunt: Ent en onderstam worden beschouwd als twee organismen <i>COGEM: case specifieke benadering eigenschap kan invloed op bovenstam hebben via sapstromen.</i> | | + Niet gg- ent op GG onderstam of vice versa wordt beschouwd als één organisme |
| Agroïnoculatie | + Als selectiemiddel Analyse of selectie van gewenste planten middels agroïnoculatie, mits de plant vrij is van <i>A.tum.</i> én transgen! <i>Idem COGEM</i> | | + Als recombinitie DNA techniek, Dus bij agro-infectie en regeneratie van transgene cellen |
| Oligonucleotiden | | <i>COGEM: Als oligo gebruikt voor gerichte mutagenese, dan ggo vrijgesteld</i> | + oligo's voor mutagenese. én oligo's gekoppeld aan chemische mutagenticia |

** Idem COGEM: betreffende deze techniek oordeelt de COGEM hetzelfde als het ministerie van VROM*

Bijlage 3

| TECHNIEK | GEEN GGO | WEL GGO <u>Vrijgestelde ggo's</u> | WEL GGO ggo-regels volgend |
|---|----------|--|--|
| Geninactivatie mbv DNA-methylering | | | <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">(Verzamelaam) vanwege toevoegen transgen of ds-RNA</p> <p style="text-align: center; color: blue;">COGEM: case specifieke benadering, indeling is afhankelijk van details gebruikte techniek</p> |
| Cisgenese | | | <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center; color: blue;">Idem COGEM</p> |
| Celfusie | | <p>Tekst Richtlijn 2001/18/EG: - ... - Celfusie (...) van <u>plantcellen</u> van organismen die genetisch materiaal kunnen uitwisselen door <u>traditionele veredelingsmethoden</u>.</p> <p>Dus afhankelijk van invulling traditionele veredeling....: Praktijk van (fysische, chemische fysiologische) methoden die tot succesvolle kruisingen kunnen leiden tussen planten van dezelfde botanische familie</p> | <p>Tekst Richtlijn 2001/18/EG: - ... - ... - Celfusie (...) waarbij levende cellen met nieuwe combinaties van erfelijk materiaal worden gevormd [...] <u>mbv methoden die van nature niet voorkomen</u></p> |

Bijlage 3