

GENOOMBEWERKING VOOR VEREDELING VAN LANDBOUWGEWASSEN

Toepassingen van CRISPR-Cas9
en aanverwante technieken

Oana Dima
Hubert Bocken
René Custers
Pere Puigdomenech
Dirk Inzé



KVAB STANDPUNTEN

67

Koninklijke Vlaamse Academie van België
voor Wetenschappen en Kunsten - 2020

GENOOMBEWERKING VOOR VEREDELING VAN LANDBOUWGEWASSEN

TOEPASSINGEN VAN CRISPR-CAS9 EN
AANVERWANTE TECHNIEKEN

ALLEA. ALL EUROPEAN ACADEMIES

~

KONINKLIJKE VLAAMSE ACADEMIE VAN BELGIË
VOOR WETENSCHAPPEN EN KUNSTEN (KVAB)

SAMENVATTING SYMPOSIUM | 7-8 NOVEMBER 2019 | PALEIS DER ACADEMIËN, BRUSSEL



KVAB Press

KVAB STANDPUNTEN

67

Concept cover: Francis Strauven
Ontwerp cover: Charlotte Dua
Afbeelding: Shutterstock

De tekening van het Paleis der Academiën is een reproductie van het originele perspectief van Charles Vander Straeten in 1823. Jozef Cantré ontwierp het logo van de KVAB in 1947. De KVAB Standpunten worden gepubliceerd door de Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten, Hertogsstraat 1, 1000 Brussel.
Tel. 00 32 2 550 23 23 – info@kvab.be – www.kvab.be

GENOOMBEWERKING VOOR VEREDELING VAN LANDBOUWGEWASSEN

**TOEPASSINGEN VAN CRISPR-CAS9 EN
AANVERWANTE TECHNIEKEN**



**Oana Dima
Hubert Bocken
René Custers
Pere Puigdomènech
Dirk Inzé**

ORGANISATOREN VAN HET SYMPOSIUM

Professor dr. Dirk Inzé (VIB-UGent Centrum voor Planten Systeembioogie),
Emeritus professor dr. Hubert Bocken (Universiteit Gent, Faculteit Rechts-
geleerdheid en Criminologie)

Professor dr. Pere Puigdomènech (CRAG, Centre for Research in Agricultural
Genomics)

AUTEURS

Oana Dima (VIB-UGent Centrum voor Planten Systeembioogie)
Hubert Bocken (Universiteit Gent, Faculteit Rechts-geleerdheid en Criminologie)
René Custers (VIB)
Pere Puigdomènech (CRAG, Centre for Research in Agricultural Genomics)
Dirk Inzé (VIB-UGent Centrum voor Planten Systeembioogie)

ALLEA | All European Academies

Jaegerstr. 22/23
10117 Berlijn
Duitsland
Tel +49 (0) 30-3259873-72 secretariat@allea.org Twitter: @ALLEA_academies
www.allea.org

Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten

Hertogsstraat 1
1000 Brussel
België
Tel +32 02 550 23 23 info@kvab.be Twitter: @_KVAB www.kvab.be

Gedeeltelijke reproductie is toegelaten mits uitdrukkelijke bronvermelding.
Partial reproduction is permitted provided the source is mentioned.
Aanbevolen citeerwijze: Oana Dima, Hubert Bocken, René Custers,
Pere Puigdomènech, Dirk Inzé, *Genoombewerking voor veredeling
van landbouwgewassen. Toepassingen van CRISPR-Cas9 en aanverwante
technieken*, KVAB Standpunt 67, 2020.

INHOUD

Voorwoord.....	7
Samenvatting	9
Executive summary	10
1. Het wettelijk kader voor genoom-bewerkte gewassen in Europa beantwoordt niet langer aan de actuele inzichten en behoeften	11
– <i>25 juli 2018: Het Hof van Justitie van de Europese Unie beslist dat gewassen verkregen door genoombewerking ggo's zijn</i>	11
– <i>Europese plantenonderzoeksinstituten roepen gezamenlijk op tot actie</i>	16
– <i>Rechtsvergelijkende gegevens over de juridische status van genoom bewerking</i>	17
2. De wetenschap achter genoombewerking	22
– <i>Over de oorsprong van plantenveredeling</i>	22
– <i>Willekeurige mutatietechnieken versnellen plantenveredeling</i>	22
– <i>Genoombewerking is een revolutionair hulpmiddel voor plantenveredeling</i>	24
– <i>Genoombewerking wordt op grote schaal toegepast door onderzoekers en plantenveredelaars</i>	29
3. Het potentieel van genoombewerking voor landbouw, samenleving en milieu	31
4. Risico-overwegingen van genoom-bewerkte gewassen	36
5. Problemen met traceerbaarheid van genoom-bewerkte gewassen in een geglobaliseerde wereld	39
– <i>De wetenschappelijke beoordeling en validering van detectiemethoden voor genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders</i>	39
– <i>De kwestie van het 'uniek' zijn van een DNA-sequentie</i>	39
– <i>Detectiemethoden voor voedsel en diervoeder van genoom-bewerkte gewassen?</i>	41
– <i>Gevolgen voor de internationale handel in landbouwproducten</i>	42
6. Ethische overwegingen inzake landbouwtoepassingen met genoombewerking	44
7. Misvattingen over genoombewerking	47
8. Vragen over intellectuele bescherming in de context van genoom-bewerking	49
9. Beleidsopties voor genoombewerking van gewassen	52
a. <i>Het nulscenario: niets doen</i>	52
b. <i>Benut het bestaande mechanisme in de EU-ggo-wetgeving</i>	52

<i>c. Een beperkte wijziging in de EU-ggo-wetgeving</i>	53
<i>d. Werk een grondige herziening van de EU-ggo-wetgeving uit</i>	54
10. Conclusie.....	55
11. Aanbevelingen	57
Referenties	59
Bijlage 1. Afkortingen.....	72
Bijlage 2. Lijst met standpunten over genoombewerking.....	74
Bijlage 3. Programma van het ALLEA-KVAB symposium 'Genome editing for crop improvement'	77
Bijlage 4. Dankwoord	79

Voorwoord

ALLEA (All European Academies) organiseerde in samenwerking met de Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten (KVAB) een symposium over genoombewerking voor de verbetering van gewassen. Dat vond plaats in het Paleis der Academiën in Brussel op 7 en 8 november 2019.

Het ALLEA-KVAB-symposium kwam er in navolging van de bezorgdheid en kritiek bij grote delen van de wetenschappelijke gemeenschap naar aanleiding van het besluit van het Europees Hof van Justitie van 25 juli 2018 dat organismen die zijn geproduceerd door gerichte mutagenesetechnieken, zoals genoombewerking met CRISPR, moeten worden beschouwd als genetisch gemodificeerde organismen (ggo's) in de zin van de ggo-richtlijn 2001/18. De wetenschappelijke gemeenschap heeft ook haar bezorgdheid geuit over het feit dat het substantieel beperken van de mogelijkheid om gebruik te maken van genoombewerking door toepassing van de ggo-wetgeving, aanzienlijke negatieve gevolgen zal hebben voor de landbouw, de samenleving en de economie. Meer in het bijzonder kunnen aanhoudende beperkingen de selectie van productievriendelijke, meer diverse en klimaatbestendige gewassen met een kleinere ecologische voetafdruk belemmeren.

Veel onderzoeksinstituten en academies zijn van mening dat de Europese wetgevende instanties op het besluit van het Hof van Justitie moeten reageren door te verduidelijken dat planten die zijn verkregen door middel van genoombewerking niet onder de EU-ggo-wetgeving moeten vallen, maar op een gelijkaardige basis moeten worden gereguleerd als planten die zijn verkregen door klassieke veredelingsstechnieken. De kenmerken van de plant, niet de techniek die wordt gebruikt om de plant te genereren, moeten de regelgevende status bepalen. Deze conclusie komt overeen met de consensus in de wetenschappelijke gemeenschap dat planten die zijn onderworpen aan gerichte genoombewerkingen die geen vreemd DNA toevoegen, geen ander gezondheids- of milieurisico met zich meebrengen dan planten die zijn verkregen met klassieke veredelingsstechnieken: ze zijn even veilig of gevaarlijk. Bovendien staat het arrest van het Hof van Justitie in schril contrast met de wetgeving in veel landen buiten de EU die genoombewerkte gewassen vrijstellen van hun respectieve ggo-wetgeving.

Het symposium bracht een dialoog met relevante belanghebbenden tot stand om de impact van de beslissing van het Hof van Justitie op het huidige onderzoek en de ontwikkelingen in genoombewerking voor plantenveredeling te beoordelen. Het was ook bedoeld om een overzicht te geven van het wetenschappelijk bewijs met betrekking tot de veiligheid van genoom-bewerkte gewassen, en van hun mogelijke potentieel om oplossingen te bieden voor huidige en toekomstige landbouwproblemen. Ook andere relevante aspecten werden belicht, zoals economische en sociale voor- en nadelen en de juridische hindernissen om het besluit van het Hof van Justitie met wetgevende middelen te corrigeren. Ten slotte ging het symposium ook in op kwesties in verband met de traceerbaarheid van

genoom-bewerkte gewassen en hoe die waarschijnlijk de internationale handel in voedsel en diervoeders zullen beïnvloeden.

De samenvatting in dit Standpunt biedt Europese beleidsmakers en het brede publiek de best beschikbare wetenschappelijke basis voor wetgeving die naar behoren rekening houdt met de meest recente wetenschappelijke kennis.

De reeks Standpunten van de Academie is een bijdrage tot een wetenschappelijk onderbouwd debat over actuele maatschappelijke en artistieke thema's. De auteurs, leden en werkgroepen van de Academie schrijven in eigen naam, onafhankelijk en met volledige intellectuele vrijheid. De goedkeuring voor publicatie door een of meer Klassen van de Academie waarborgt de kwaliteit van de publicatie. Dit Standpunt werd goedgekeurd voor publicatie door de Klasse van de Natuurwetenschappen op 11 juli 2020.

Samenvatting

In relatief korte tijd zijn technieken voor genoombewerking een essentieel hulpmiddel geworden voor ons begrip van de genetische basis van biologische processen en voor biotechnologische toepassingen op veel gebieden. Dat is ook het geval bij gewasveredeling. De verbetering van de plantensoorten die de basis vormen van de wereldvoedselproductie hangt af van de beschikbaarheid van plantenpopulaties die de grootst mogelijke variabiliteit vertonen in genen die agronomisch van belang zijn. Genoombewerkingsmethoden zijn bijzonder interessant omdat ze een directe manier aanreiken om nieuwe variabiliteit in deze categorie genen te genereren. Voorbeelden van het gebruik van deze methoden worden in toenemende mate wereldwijd gepubliceerd en naar verwachting zullen genoom-bewerkte variëteiten op elk moment op de wereldmarkt belanden, aangezien de meeste landen hebben besloten ze niet op een andere manier te reguleren dan andere plantensoorten.

Voedsel in de Europese Unie is het onderwerp van een aantal richtlijnen en verordeningen. Doel is het vrijwaren van de veiligheid van het voedsel dat aan Europese consumenten wordt aangeboden. Met name richtlijn 2001/18 / EG regelt de toegang tot de Europese markt van voedingsmiddelen die genetisch gemodificeerde componenten bevatten. Door de manier waarop ze momenteel wordt toegepast, legt deze richtlijn een zware economische last op wie de introductie van ggo-rassen wil aanvragen. De uitspraak van het Hof van Justitie van de EU in zaak C-528/16 wordt door de Europese autoriteiten zo geïnterpreteerd dat ook genoom-bewerkte gewassen onder de bepalingen van richtlijn 2001/18 / EG vallen. Als dat het geval is, kan dit een belangrijke economische belemmering vormen voor het onderzoek naar en het gebruik van de nieuwe variëteiten die worden verkregen door genoombewerking in Europa. Dat roept vragen op over hoe de bepalingen inzake traceerbaarheid en etikettering kunnen worden gehandhaafd, of hoe de bestaande voorschriften inzake intellectuele eigendom op planten en plantensoorten kunnen worden toegepast. Tijdens het ALLEA-KVAB- symposium 'Genome Editing for Crop Improvement' dat in november 2019 in Brussel werd gehouden, werden verschillende opties onderzocht en voorgesteld om de huidige impasse als gevolg van de uitspraak van het Hof van Justitie te doorbreken.

Executive summary

Genome Editing for Crop Improvement

In a relatively short period of time, genome-editing techniques have become an essential tool for our understanding of the genetic basis of biological processes and for biotechnological applications in many different fields. This is the case for crop breeding. The improvement of the plant varieties that are the base of world food production depends on the availability of plant populations that contain the largest possible variability in genes related to agronomic characters of interest. Genome-editing methods are novel because they provide a direct way to generate new variability in this category of genes. Examples of the use of these methods are increasingly being published worldwide and genome-edited varieties are expected to reach the global market at any moment, as the majority of countries have decided not to regulate them in a way different from other plant varieties.

Food in the European Union is the subject of a number of Directives and Regulations with the aim of preserving the safety of food offered to European consumers. In particular, the Directive 2001/18/EC regulates the access to the European market of food products containing genetically modified (GM) components, and currently. In the way that it is presently applied it imposes a high economic burden upon those who wish to apply for the introduction of GMO varieties. The ruling of the Court of Justice of the EU in case C-528/16 is interpreted by the European authorities to mean that genome-edited crops are subject to the provisions of Directive 2001/18/EC. If this is so, it may mean an important economic barrier to the research and use of the new varieties obtained by genome editing in Europe. It opens a number of questions on how to enforce the provisions of traceability and labelling or how to apply the existing regulations on intellectual property upon plants and plant varieties. Different options to solve the present impasse resulting from the ECJ ruling have been explored and proposed during the ALLEA-KVAB Symposium on 'Genome Editing for Crop Improvement' that was held in Brussels, in November 2019.

1. Het wettelijk kader voor genoom-bewerkte gewassen in Europa beantwoordt niet langer aan de actuele inzichten en behoeften

Genoombewerking voor landbouwtoepassingen ontwikkelt zich in Europa vanwege haar potentieel

Methoden voor genoombewerking hebben onderzoekers in staat gesteld om mutaties in de genetische blauwdruk van planten met een hoge precisie en efficiëntie te introduceren en hebben de veredeling van planten versneld. Onderzoekers hebben genoombewerkingsmethoden op grote schaal toegepast vanwege hun eenvoud, lage kosten en flexibiliteit. Dat is niet alleen het geval in de academische sector; ook veel kleine en middelgrote ondernemingen (kmo's) en multinationale bedrijven hebben de technologie voor genoombewerking met een ongekeerde snelheid overgenomen. Er is een brede consensus dat genoom-bewerkte gewassen de komende jaren een cruciale bijdrage zullen leveren om voedselsystemen duurzamer en weerbaarder te maken tegen klimaatverandering.

Genoombewerking heeft al geleid tot talrijke gewasverbeteringen door gerichte veranderingen in de genetische blauwdruk van gecultiveerde planten. [1] Waardevolle eigenschappen die zijn geïntroduceerd in genoom-bewerkte gewassen zijn een verbeterde nutritionele samenstelling en verteerbaarheid, een lager gehalte aan anti-nutritionele componenten en een verminderde allergeniciteit; dat levert directe voordelen op voor onze gezondheid en het milieu. Veel van de toepassingen voor genoombewerking omvatten kleine DNA-veranderingen, in de vorm van korte invoegingen of verwijderingen (*indels*) die op een vooraf bepaalde locatie in de genetische blauwdruk zijn gegenereerd.

Europa loopt voorop op het gebied van innovatief landbouwonderzoek. Dat heeft al geleid tot de totstandkoming van dynamische biotech-clusters die bestaan uit tal van innovatieve start-ups en zakelijke partnerschappen. Veel van deze kleine Europese zaadveredelingsbedrijven omarmen de nieuwe technologieën, omdat ze relatief goedkoop en snel kunnen worden geïmplementeerd en omdat ze het onderzoek en de ontwikkeling van nieuwe landbouwproducten kunnen democratiseren.

25 juli 2018: Het Hof van Justitie van de Europese Unie beslist dat gewassen verkregen door genoombewerking ggo's zijn

Sinds twee jaar staat de juridische status van genoombewerking van planten in het middelpunt van de belangstelling. Wetenschappelijke instellingen en beleidsmakers maken zich zorgen om de gevolgen van het arrest van het Europees Hof van Justitie van 25 juli 2018 in zaak C-528/162. [2]

Samengevat besliste het Hof dat organismen verkregen met mutagenesetechnieken die werden ontwikkeld sinds de vaststelling van de ggo-richtlijn 2001/18 van 2001, niet vallen onder de vrijstelling van artikel 3 (bijlage IB) van de richtlijn, ook al werd er geen vreemd DNA ingebracht. Dit betekent dat ook planten verkregen door genoombewerking vallen onder de regels inzake risicobeoordeling, traceerbaarheid, etikettering en monitoring die de ggo-richtlijn [3] oplegt voor de introductie in het milieu en het in de handel brengen van organismen die zijn ontwikkeld met transgenese procedures die gepaard gaan met de inbreng van vreemd DNA.

Het arrest van het Hof wordt gezien als een grote tegenslag voor het Europese biotechnologische onderzoek en de industrie, en als een belemmering voor de ontwikkeling van nuttige nieuwe landbouwproducten, met inbegrip van planten die een betere respons kunnen bieden op de klimaatverandering en die de voedselbehoeften van een groeiende wereldbevolking kunnen helpen lenigen. De duur en de kostprijs van de procedure voor de goedkeuring van ggo's maken het, behalve voor grote industriële spelers, nauwelijks mogelijk om planten te kweken en te commercialiseren die zijn ontwikkeld met nieuwe biotechnologische veredelings technieken.

Er is een groeiende consensus dat de ggo-wetgeving niet langer beantwoordt aan de actuele inzichten en behoeften. Reeds in november 2018 publiceerde de Groep van Wetenschappelijk Hoofdadviseurs (Group of Chief Scientific Advisors) van de Europese Commissie een verklaring [4] waarin werd opgeroepen tot een herziening van de ggo-wetgeving op basis van de huidige wetenschappelijke inzichten, met name inzake genoombewerking en technieken van genetische modificatie. Daarbij zou men ook rekening moeten houden met andere wetgeving betreffende voedselveiligheid en milieubescherming. Sindsdien hebben tal van wetenschappelijke organisaties, waaronder academies voor wetenschappen, federaties van academies en biotechnologische en andere onderzoeksinstituten een vergelijkbaar standpunt ingenomen [5-10] (zie ook bijlage 2). Hun bekommernissen vonden weerklank op het hoogste beleidsniveau in de Europese Unie. In zijn besluit (EU) 2019/1904 van 8 november 2019 [136] verzoekt de Europese Raad de Commissie om, in het licht van het arrest van het Hof van Justitie in de zaak C-528/16, 'een studie voor te leggen betreffende de status van nieuwe genomische technieken in het Unierecht en om, indien passend in het licht van het resultaat van de studie, een voorstel in te dienen of de Raad mede te delen welke andere maatregelen moeten worden genomen'. De Raad wijst er ook op dat de uitspraak van het Europees Hof praktische vragen doet rijzen 'die gevolgen hebben voor de bevoegde nationale instanties, de bedrijfstak van de Unie, met name in de gewasveredelingssector, de onderzoekssector en daarbuiten. Het betreft onder meer de vraag hoe moet worden voldaan aan de verplichtingen van Richtlijn 2001/18/EG in de gevallen waarin door nieuwe mutagenesetechnieken verkregen producten met gebruikmaking van de huidige technieken niet kunnen worden onderscheiden van uit natuurlijke mutatie voortgekomen producten, en

hoe in dat geval de gelijke behandeling tussen ingevoerde producten en in de Unie voortgebrachte producten moet worden gegarandeerd.'

Met de publicatie van dit Standpunt sluiten KVAB en ALLEA zich aan bij andere academies en federaties van academies die die de mogelijkheid onderzoeken om de ggo-wetgeving in overeenstemming te brengen met recente wetenschappelijke ontwikkelingen, rekening houdend met relevante ethische en maatschappelijke overwegingen. Vooraleer we de belangrijkste wetenschappelijke elementen en ethische en maatschappelijke overwegingen inzake genoombewerking schetsen, brengen we kort de achtergrond en de inhoud van het arrest van het Hof van Justitie C-528/16 van 25 juli 2018 en de belangrijkste implicaties ervan in herinnering.

Het arrest van 25 juli 2018 werd door het Hof uitgesproken in het kader van een verzoek om een prejudiciële beslissing vanwege de Conseil d'Etat, het hoogste Franse administratieve rechtscollege. Het Hof is de hoogste autoriteit voor de interpretatie van de EU-wetgeving. Om de uniforme toepassing daarvan te waarborgen kunnen (en moeten soms) de nationale rechtscolleges op het Hof van Justitie een beroep doen voor aanwijzingen over hoe het Unierecht in de bij hen aanhangige zaken moet worden uitgelegd. De rol van het Hof in een prejudiciële procedure blijft beperkt tot het beantwoorden van de door het nationale rechtscollege gestelde vragen over het EU-recht; het Hof onderzoekt de door het verwijzende rechtscollege vastgestelde feiten niet ten gronde. Het is aan dat nationale rechtscollege om de zaak af te handelen in overeenstemming met het antwoord van het Hof op de prejudiciële vraag. Dat antwoord is bindend voor heel Europa.

De vraag naar de juridische status van genoombewerking werd opgeworpen in een vordering die de Confédération Paysanne, een Frans landbouwsyndicaat, samen met acht andere ngo's instelde bij de Franse Conseil d'Etat. [11] De eisers vorderden de nietigverklaring van een Frans besluit dat de teelt van herbicidetolerante koolzaadvariëteiten ontwikkeld door middel van genoombewerking vrijstelt van de ggo-wetgeving; dat besluit werd uitgevaardigd op grond van art. L 531-2 van het Franse milieuwetboek. Deze bepaling sluit van het toepassingsgebied van de ggo-wetgeving de technieken uit 'die, vanwege hun natuurlijk karakter, niet als een genetische modificatie te beschouwen zijn of die traditioneel werden gebruikt zonder vaststaand nadeel voor de volksgezondheid of het milieu'. De lijst van de vrijgestelde technieken (art. D 531-2), opgesteld op voorstel van de Franse Hoge Raad voor Biotechnologie, vermeldt mutagenese, met als enige beperking het verbod van het gebruik van ggo's als receptor of ouderorganisme. De eisers voerden aan dat deze vrijstelling in strijd is met het EU-recht, aangezien alleen mutagenesetechnieken die bestonden voor de vaststelling van de ggo-richtlijn kunnen worden vrijgesteld van de toepassing ervan. Zij stelden ook dat de vrijstelling in tegenspraak is met het voorzorgsbeginsel zoals dat is vastgelegd in de EU-verdragen, omdat herbicideresistente rassen een risico op schade aan het leefmilieu met zich meebrengen: zij kunnen leiden tot de ontwikkeling van onkruidresistente herbiciden en tot een toegenomen gebruik van herbiciden.

De Franse Conseil d'Etat besliste aan het Europees Hof van Justitie vier vragen voor te leggen over de interpretatie en geldigheid van de Europese ggo-wetgeving. De belangrijkste vraag is of door mutagenese verkregen organismen ggo's zijn waarop de ggo-richtlijn van toepassing is. De andere vragen kunnen hier buiten beschouwing blijven. Zij hebben betrekking op de mate van harmonisatie die is tot stand gebracht door de ggo-richtlijn, de toepassing van richtlijn 2002/53 [12] betreffende de gemeenschappelijke rassenlijst van landbouwgewassen en tot slot de geldigheid, in het licht van het voorzorgsbeginsel, van de mutagenesevrijstelling in art. 3 van de ggo-richtlijn.

Voor we commentaar geven op het arrest van het Hof, brengen we de belangrijkste bepalingen van de ggo-richtlijn kort in herinnering.

Art. 2, lid 2, definieert een genetisch gemodificeerd organisme (ggo) als 'een organisme, met uitzondering van mensen, waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is'. Bijlage IA bevat een niet-limitatieve lijst van technieken die geacht worden tot genetische modificatie te leiden, en ook een limitatieve lijst van technieken die worden geacht dit niet te doen.

Art. 3 voorziet echter in een vrijstelling voor organismen die worden verkregen door middel van de in bijlage IB vermelde genetische modificatietechnieken en -methoden, met name deze waarbij 'geen andere recombinant-nucleïnezuurmoleculen of genetisch gemodificeerde organismen worden gebruikt dan met behulp van een of meer van de volgende technieken/methoden zijn vervaardigd'. Het gaat om '1. mutagenese; 2. celfusie (met inbegrip van protoplastfusie) van plantencellen van organismen die genetisch materiaal kunnen uitwisselen met behulp van traditionele kweekmethoden'.

Relevant is ook overweging 17 van de preambule van de richtlijn, volgens dewelke de wetgever enkel bedoelt om van de werksfeer van de richtlijn "organismen uit te sluiten die zijn verkregen door bepaalde mutagenesetechnieken of -methoden die traditioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen". (Wij gebruiken hier de tekst van preambule 17 zoals omschreven in de Nederlandse vertaling van het besproken arrest van het Hof van Justitie (par. 51). De Franse en Engelse versies van de preambule zijn explicieter wat betreft het bewijs van de veiligheid en hebben het respectievelijk over 'techniques de modification génétique qui ont été traditionnellement utilisés pour diverses applications et dont la sécurité est avérée depuis longtemps' en 'techniques of genetic modification which have conventionally been used in a number of applications and have a long safety record').

De hoofdvraag van de Conseil d'Etat aan het Hof van Justitie bestond uit twee delen:

- vormen door mutagenese verkregen organismen genetisch gemodificeerde organismen in de zin van richtlijn 2001/18?

- Omvat de vrijstelling van artikel 3, lid 1, gelezen in samenhang met bijlage IB bij de ggo-richtlijn, alle organismen die door mutagenese zijn verkregen, met inbegrip van de organismen die zijn verkregen door nieuwe mutagenesetechnieken die werden ontwikkeld na de vaststelling van de richtlijn? Of gaat het alleen om organismen verkregen met technieken die bestonden vóór die vaststelling?

Het Hof van Justitie velde zijn arrest na de uitgebreide en diepgaande conclusies van advocaat-generaal Bobek. [13] In overeenstemming met wat de advocaat-generaal stelde besliste het Hof op de eerste plaats dat organismen verkregen aan de hand van mutagenese, met inbegrip van genoombewerking, moeten worden beschouwd als ggo's in de zin van richtlijn 2001/18. Zowel conventionele mutagenesetechnieken als nieuwe methoden voor genoombewerking veranderen het genetische materiaal van een organisme op een manier die niet van nature voorkomt. De algemene opzet van de richtlijn is procesgericht. Zij maakt een onderscheid tussen technieken die leiden tot een genetische modificatie en technieken die dit niet doen. Het zou weinig zin hebben om bepaalde vormen van mutagenese vrij te stellen van de verplichtingen die uit de richtlijn voortvloeien, als zij er niet in beginsel aan onderworpen zouden zijn.

Wat het tweede deel van de vraag betreft, was advocaat-generaal Bobek van mening dat een onderscheid tussen mutagenesetechnieken die na en vóór de richtlijn zijn ontwikkeld, in strijd zou zijn met de tekst van art. 3 (1) en bijlage IB van de richtlijn. Bovendien benadrukte hij dat juridische begrippen, waaronder de mutagenese-uitzondering, niet op een starre maar op een dynamische wijze moeten worden uitgelegd, aansluitend op maatschappelijke ontwikkelingen, op technisch zowel als op sociaal gebied. [14]

In tegenstelling tot de advocaat-generaal besliste het Hof echter dat de vrijstelling voor mutagenese niet van toepassing is op mutagenesetechnieken of -methoden die zijn ontwikkeld sinds de vaststelling van richtlijn 2001/18. De vrijstelling van art. 3, lid 1 en bijlage IB, biedt op zichzelf geen uitsluitel over de soorten technieken die de wetgever beoogde uit te sluiten en moet, overeenkomstig de algemene interpretatieregels, strikt worden uitgelegd [15], rekening houdend met de context en de doelstelling van de richtlijn. [16] Die doelstelling is het beschermen van de volksgezondheid en het milieu, overeenkomstig het voorzorgsbeginsel bedoeld in art. 1, art. 4, lid 1, en in overweging 8 van de preambule. [17] Het Hof vermeldt verder de bezorgdheid over veiligheidsrisico's zoals die zijn verwoord in art. 4, lid 1, en de overwegingen 4, 5 en 55 van de preambule. [18] Het verwijst ook naar andere bezorgdheden die aan de orde zijn in het arrest van de Conseil d'Etat, met name dat de risico's die zijn verbonden met technieken of methoden van gerichte mutagenese waarbij gentechnologie wordt toegepast ontwikkeld na de vaststelling van richtlijn 2001/18, op heden niet met zekerheid zijn bepaald [19], dat 'met de rechtstreekse modificatie van het genetische materiaal van een organisme door middel van mutagenese dezelfde effecten kunnen worden bereikt als met het inbrengen van een vreemd gen in dat organisme en dat de ontwikkeling van

die nieuwe technieken of methoden het mogelijk maakt genetisch gemodificeerde rassen te produceren met een snelheid en in een hoeveelheid die niet in verhouding staan tot die welke het resultaat zijn van de toepassing van traditionele methoden van willekeurige mutagenese'. [20] De reikwijdte van de uitzondering moet volgens het Hof ook worden bepaald in het licht van de verduidelijking die de wetgever heeft gegeven in overweging 17 van de preambule: om van de werkingssfeer van de richtlijn enkel organismen uit te sluiten verkregen door mutagenesetechnieken of -methoden die traditioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen. [21] Het Hof geeft niet aan hoe moet worden vastgesteld dat de betrokken technieken hun veiligheid hebben bewezen, maar besluit dat art. 3, lid 1, van de richtlijn, gelezen in samenhang met bijlage IB, 'niet aldus kan worden uitgelegd dat organismen die zijn verkregen door middel van nieuwe mutagenesetechnieken of methoden die zijn ontstaan of zich voornamelijk hebben ontwikkeld na de vaststelling van de richtlijn, buiten de werkingssfeer ervan vallen'. [22] Planten ontwikkeld aan de hand van nieuwe genoombewerkingstechnieken vallen dus wel degelijk onder de ggo-richtlijn.

De procedure die was ingeleid door Confédération Paysanne werd op 8 februari 2020 afgesloten met de uitspraak van de Franse Conseil d'Etat over de grond van de zaak. Die nam het standpunt van het Hof van Justitie over de hele lijn over en besliste dat de Franse regering binnen de zes maanden de bepalingen van de Code de l'environnement moest wijzigen, door een limitatieve lijst op te stellen van methoden en technieken van mutagenese die traditioneel worden toegepast en waarvan de veiligheid sinds lange tijd vaststaat. Meer recente mutagenesetechnieken moeten worden onderworpen aan de ggo-wetgeving. De Conseil d'Etat specificeerde dat dit niet enkel geldt voor gerichte mutagenese maar ook voor willekeurige mutagenese in vitro. [23]

Europese plantenonderzoeksinstituten roepen gezamenlijk op tot actie

Kort na het arrest van het Hof van Justitie keurden vooraanstaande wetenschappers uit een groot aantal Europese onderzoekscentra die actief zijn in de levenswetenschappen een positieartikel goed om Europese beleidsmakers aan te sporen tot actie om het gebruik van genoombewerking in de landbouw in Europa te faciliteren.

Wetenschappers beschouwen het onderscheid tussen enerzijds de vrijstelling van de producten van conventionele mutagenese van de bepalingen van de EU-ggo-wetgeving, en anderzijds de niet-vrijstelling van de producten van moderne en veel gerichtere benaderingen van mutagenese, als een wetenschappelijk ongerechtvaardigde discriminatie. Bovendien toont wetenschappelijk bewijs aan dat de mate van onzekerheid over de gevolgen van het mutagenesep proces bij conventionele mutagenese veel groter is dan bij moderne, gerichte vormen van mutagenese. De ggo-wetgeving weerspiegelt dus niet langer de huidige stand van de wetenschappelijke kennis. Bovendien zal het onderwerpen van genoom-

bewerkte gewassen aan de huidige EU-ggo-verordening de ontwikkeling van klimaatbestendige gewassen vertragen en de vooruitgang inzake duurzame landbouw belemmeren.

Een groeiend aantal ondertekenaars, ondertussen 133 Europese onderzoeksinstituten en organisaties uit 21 EU-lidstaten en het Verenigd Koninkrijk, lanceerden het netwerk EU-SAGE (figuur 1). EU-SAGE staat voor 'European Sustainable Agriculture through Genome Editing' en heeft als doel informatie te verstrekken over genoombewerking en de ontwikkeling van Europese richtlijnen te bevorderen die het gebruik van genoombewerking voor duurzame landbouw en voedselproductie mogelijk maken. De website www.eu-sage.eu biedt meer informatie.



Figuur 1. Logo van het Europese netwerk EU-SAGE: Europese duurzame landbouw door middel van genoombewerking.

Niet alleen EU-SAGE geeft uiting aan de bezorgdheid van wetenschappers over de negatieve impact van de uitspraak van het Hof van Justitie, maar ook tal van andere organisaties en wetenschappelijke genootschappen. Een selectie van uitspraken is opgenomen in bijlage 2.

Rechtsvergelijkende gegevens over de juridische status van genoombewerking

Rechtsvergelijkend gezien is de strikt procesgeoriënteerde benadering van de EU-wetgeving die ertoe leidt dat alle technieken voor genoombewerking aan het ggo-regime zijn onderworpen een uitzondering. Alleen in Nieuw-Zeeland wordt een vergelijkbare benadering gevolgd, na opvallend gelijklopende wetgevende en gerechtelijke ontwikkelingen.

De Nieuw-Zeelandse Hazardous Substances and new Organism Act van 1996 [24], art. 2, definieert een genetisch gemodificeerd organisme in essentie als een organisme waarin een van de genen of ander genetisch materiaal (a) is gewijzigd door *in vitro*-technieken, of (b) werd geërfd of anderszins, door middel van een willekeurig aantal replicaties, afgeleid van genen van ander genetisch materiaal dat werd gewijzigd door *in vitro*-technieken. Een verordening uit 1998 [25] sluit echter uit 'organismen die het resultaat zijn van mutagenese die chemische of stralingsbehandelingen gebruikt die op of voor 29 juli 1998 in gebruik waren'. In april 2013 besliste de NZ Environmental Protection Agency dat niet-transgene genoombewerking vergelijkbaar is met de technieken die in de uitzondering worden genoemd en dat ze dus op eenzelfde wijze van de toepassing van de ggo-

regeling moest worden uitgesloten. Tegen die beslissing werd beroep aangetekend bij het High Court of New Zealand [26], dat op 20 mei 2014 oordeelde dat de lijst met uitzonderingen vastgesteld in 1988 limitatief was en dat over een toevoeging aan de lijst niet door de administratie maar enkel door de wetgever beslist kon worden. Genoombewerking valt in Nieuw-Zeeland momenteel dus onder de ggo-wetgeving. [27] Het arrest van het High Court Hof gaf aanleiding tot soortgelijke kritiek en oproepen tot wijziging van de geldende regelgeving als het arrest van het Hof van Justitie van 25 juli 2018 in Europa. [28]

Canada hanteert een tegenovergestelde benadering [29-31]. De regelgeving is er zuiver productgericht en maakt geen onderscheid naargelang van de gebruikte veredelingsmethode. Landbouwproducten verkregen langs biotechnologische weg vallen in beginsel onder dezelfde wetgeving en administratieve controle als op traditionele manier geproduceerde landbouwproducten. [32] Planten met een eigenschap die niet eerder in de soort is aangetroffen en die dus geen voorgeschiedenis van productie en veilige consumptie in Canada hebben, worden gekwalificeerd als '*plants with novel traits*' (PNT's). De techniek waarmee ze werden ontwikkeld, is irrelevant. PNT's worden onderworpen aan een veiligheidsbeoordeling vóór zij in de handel worden gebracht. Een vergunning is overeenkomstig de Seeds Act [33] en Seeds Regulations [34] vereist voor zij in Canada in het milieu kunnen worden ingebracht. Om een vergunning voor een onbeperkte introductie te verkrijgen moet worden aangetoond dat het product net zo veilig is voor het Canadese milieu als zijn traditionele tegenhanger(s). Er is dus een geval-per-geval-beoordeling. Een nieuwe plant met een eigenschap die reeds voorkomt in de normaal in Canada gekweekte planten, zal worden onderworpen aan de normale regelgeving, op welke wijze zij ook werd ontwikkeld. Omgekeerd zal een plant ontwikkeld aan de hand van mutagenese worden behandeld als PNT als een eigenschap ervan als nieuw wordt beschouwd. [35]

De meeste landen combineren een proces- en productgerichte aanpak. Het toegepaste productieproces bepaalt in beginsel de geldende wetgeving, terwijl het antwoord op de vraag of de ggo-wetgeving al dan niet van toepassing is, gedeeltelijk of volledig volgt uit de kenmerken van het product.

Argentinië [36-38] was al in 2015 een voorloper met verordening 173/2015 [39], die in een casuïstische benadering voorziet om relatief eenvoudig te bepalen of een gewas verkregen door nieuwe biotechnologische veredelingsprocessen al dan niet onder de ggo-regels valt (art. 1). Doorslaggevend is of het resultaat van het veredelingsproces een nieuwe combinatie van genetisch materiaal is: 'Een genetische wijziging wordt beschouwd als een nieuwe combinatie van genetisch materiaal wanneer uit onderzoek blijkt dat er een stabiele en gezamenlijke insertie in het plantgenoom is opgetreden van een of meer genen of DNA-sequenties die deel uitmaken van een bepaalde genetische structuur (art. 2).' Producten met een permanente integratie van recombinant-DNA worden dus beschouwd als ggo's [40, 41, 37]. Als de nieuwe verdelingstechniek echter niet resulteert

in een nieuwe combinatie van genetisch materiaal (omdat er geen gebruik gemaakt wordt van vreemd DNA), zijn de ggo-regels niet van toepassing (art. 5). Hetzelfde geldt als er een voorbijgaand gebruik werd gemaakt van transgenen, maar het eindproduct daarvan vrij is (art. 5). Planten verkregen aan de hand van oligonucleotide-gestuurde mutagenese (ODM) en type 1 en type 2 plaatsgerichte nucleasen (SDN-1 en SDN-2, zie verder) worden dus niet als ggo beschouwd. [42] Een vergelijkbaar regime wordt toegepast in Columbia, Chili en Brazilië en enkele andere Zuid-Amerikaanse landen.

In de VS [43, 44] wordt de teelt van ggo-gewassen gereguleerd door de Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) van het United States Department of Agriculture (USDA) [45], op basis van de Plant Protection Act van 2000. [46] Een aantal sleutelbegrippen wordt gedefinieerd in sectie 340 van de reglementering. [45] Genetische manipulatie is de 'genetische modificatie van organismen door middel van recombinante DNA-technieken'. Plantenplagen of ziekten zijn planten of andere organismen die rechtstreeks of onrechtstreeks ziekte veroorzaken of schade kunnen toebrengen in of aan planten of delen ervan, of aan enig verwerkt, vervaardigd of andere product van planten. Of planten verkregen door genoombewerking en andere nieuwe veredelingsmethoden onder deze regelgeving vallen was lang voorwerp van discussie en leidde tot een case-by-case benadering door APHIS. [47] Om de onzekerheid te verhelpen en verwijzend naar de mogelijkheden die nieuwe verdelingstechnieken zoals genoombewerking bieden, publiceerde de USDA in maart 2018 een verklaring over haar beleid inzake innovatieve plantenveredeling. [48] Hierin leest men dat USDA 'in het kader van zijn reglementering inzake biotechnologie momenteel geen regelgeving heeft noch plannen om deze in te voeren voor planten die hadden ontwikkeld kunnen worden door traditionele verdelingstechnieken, zolang er bij hun ontwikkeling geen gebruik gemaakt werd van een *plant pest* als donor of vector en zichzelf geen *plant pest* uitmaken. Het kan gaan om plantensoorten met de volgende kenmerken: (1) verwijderingen (de wijziging aan de plant bestaat enkel uit een genetische verwijdering, ongeacht de grootte); (2) vervanging van een enkel basenpaar (de wijziging aan de plant is een vervanging van een enkel basenpaar); (3) inserties van compatibele plantenverwanten (de wijziging aan de plant introduceert enkel nucleïnezuursequenties van een compatibel familielid dat zou kunnen kruisen met het ontvangende organisme en levensvatbare nakomelingen zou produceren door traditionele veredelingsprocessen); (4) volledige nul-segreganten (afstammelingen van een genetisch gemodificeerde plant die de wijziging van de ouders niet behouden).' Het besluit is dat planten die zijn voortgebracht zijn aan de hand van ODM, SDN-1 en SDN-2 (zie verder) niet onder de ggo-reglementering te vallen, voor zover ze zijn ontwikkeld zonder het gebruik van een *plant pest* als donor of vector en ze zelf geen *plant pest* zijn. Genetische wijzigingen van deze soort kunnen immers ook worden teweeggebracht door conventionele verdelingstechnieken of kunnen in de natuur voorkomen. Wat SDN-3 betreft, is een beoordeling per geval nodig om uit te maken of het product

dat erdoor verkregen wordt al dan niet binnen de toepassings sfeer van de ggo-reglementering valt. [49]

De basis voor de Japanse aanpak [50-52] van ggo's is het Cartagena Protocol on biosafety van 2003 [53], dat ten uitvoer is gelegd in de Japanse Cartagena-wet 'on the Conservation and Sustainable Use of Biological Diversity through Regulations on the Use of Living Modified Organisms' van 2004. [54] De juridische status van genoom-bewerkte planten bleef echter lange tijd onzeker. Een belangrijk element is de uitsluiting in art. 2 (2) van de Cartagena-wet zelf van processen waarbij gebruik wordt gemaakt van nucleïnezuur van een organisme dat tot dezelfde soort behoort als dat van het doelorganisme of van nucleïnezuur van een organisme dat behoort tot een soort die nucleïnezuur uitwisselt met de soort van het doelorganisme. [51] Op grond hiervan kan men besluiten dat producten verkregen door toepassing van SDN-1-technieken die geen ingevoegd nucleïnezuur of het gerepliceerde product ervan bevatten, niet vallen onder de definitie van *living modified organism* (LMO). [52] De onzekerheid, vooral met betrekking tot planten verkregen aan de hand van SDN-2 en SDN-3, werd in februari 2019 opgeheven door een gezaghebbende interpretatie van de wetgeving door het Japanse ministerie voor leefmilieu, die als volgt wordt samengevat in een oorspronkelijk in het Engels gepubliceerde tekst [55]: 'Elk organisme waarin extracellulair verwerkt nucleïnezuur (inclusief RNA) is ingebracht, wordt als een LMO beschouwd, zelfs al is het verkregen langs genoombewerking, en is in principe onderworpen aan de voorschriften van de Cartagena-wet, tenzij de volledige verwijdering van het ingevoegde nucleïnezuur (inclusief RNA) of het gerepliceerde product ervan is aangetoond.' Het besluit is dat planten verkregen door middel van ODM, SDN-1 en SDN-2 (zie verder) niet als LMO's worden beschouwd zolang er geen vreemd nucleïnezuur in het genoom van de gastheer is geïntegreerd. Organismen die het resultaat zijn van SDN-3 worden aangemerkt als LMO's [56], omdat een vreemd gen in het genoom van de gastheer is geïntegreerd, tenzij de volledige verwijdering van nucleïnezuur (inclusief RNA) of het gerepliceerde product ervan vaststaat.

In Australië [57,58] hangt de toepassing van de ggo-wetgeving op door nieuwe biotechnologische veredelings technieken ontwikkelde gewassen grotendeels af van de vraag of er bij de ontwikkeling ervan gentechnologie werd gebruikt. De Gene Technology Act N° 169 van 2000 (sect. 10) definieert [59] een genetisch gemodificeerd organisme als een organisme dat gewijzigd werd door gentechnologie of dat eigenschappen erfde die in een ander organisme zijn ontwikkeld door gentechnologie. Gentechnologie zelf wordt gedefinieerd als elke techniek voor de wijziging van genen of ander genetisch materiaal (met uitzondering van seksuele reproductie en homologe recombinatie). De Gene Technology Regulations van 2001 [60] bevatten een lijst van technieken die niet beschouwd worden als gentechnologie en van organismen die wel tot ggo's behoren. Een herziening van de reglementering in oktober 2019 leidde tot belangrijke wijzigingen. Als ggo wordt geclassificeerd [61]: (1) een organisme waarvan het genoom is gewijzigd door oligonucleotide-gerichte mutagenese;

(2) een organisme gewijzigd door herstel van enkel- of dubbelstrengsbreuken veroorzaakt door een plaats-geleid nuclease, als er een nucleïnezuursjabloon werd toegevoegd om op homologie gericht herstel te begeleiden. Aan de lijst met technieken die géén gentechnologie [62] uitmaken, wordt de introductie van RNA in een organisme toegevoegd als '(a) het RNA niet kan worden vertaald in een polypeptide; (b) de inbreng van het RNA niet kan resulteren in een wijziging van de genoomsequentie van het organisme; en (c) de inbreng van het RNA geen aanleiding kan geven tot het ontstaan van een besmettelijke agentia.' Aan de lijst met organismen die geen ggo's zijn, worden toegevoegd [63]: '(1) organismen gewijzigd door herstel van enkelstrengs- en dubbelstrengsbreuken van genomisch DNA veroorzaakt door een plaatsgerichte nuclease, als er geen nucleïnezuursjabloon werd toegevoegd om op homologie gericht herstel te begeleiden' en (2) 'een organisme gewijzigd door gentechnologie maar waarin de wijziging, en alle eigenschappen die zijn opgetreden ingevolge de toepassing van de gentechnologie, niet langer aanwezig zijn'. Het Australian Office of Gene Technology Regulator (OGTR) omschrijft de wijzigingen als volgt: één techniek, SDN-1, is uitgesloten omdat SDN-1-organismen geen ander risico opleveren dan organismen die van nature voorkomende genetische variaties vertonen en niet kunnen worden onderscheiden van conventioneel veredelde dieren of planten. De voorwaarden voor de vrijstelling zijn dat (1) er geen nucleïnezuursjabloon aan cellen is toegevoegd om genoomherstel te begeleiden na toepassing van plaatsgerichte nuclease en (2) het organisme geen andere eigenschappen heeft die het gevolg zijn van de toepassing van gentechnologie (bv. cas9-transgen). Technieken vergelijkbaar met SDN-1 die niet voldoen aan de voorwaarden voor de SDN-1-uitzondering, zijn niet uitgesloten. Ook niet beslissend is de grootte van de voortgebrachte nucleotideveranderingen, ongeacht of het om een inbreng of een verwijdering gaat en of de tot stand gebrachte nucleotidesequentie kan worden gevonden in seksueel compatibele soorten of niet. Het besluit is dat, volgens de huidige Australische wetgeving, producten die voortkomen uit ODM, SDN-2 en SDN-3 worden beschouwd als ggo's, en producten van SDN-1 niet. [50]

2. De wetenschap achter genoombewerking

Over de oorsprong van plantenveredeling

Planten worden al sinds het begin van de beschaving door mensen gedomesticeerd om meer op te brengen en zich beter aan te passen aan landbouwpraktijken. Hun genetische blauwdruk en uiterlijk zijn in de loop van dit proces drastisch veranderd. Een spectaculair voorbeeld is hoe teosinte, een kleine, onkruidachtige plant die endogeen is in Mexico en een paar harde zaden draagt, werd geselecteerd om het moderne, zeer productieve gewas maïs te worden. De domesticatie van planten is alleen mogelijk geweest door spontane genetische veranderingen die zich in de loop van de tijd voordeden. Maar sinds de ontdekking van de erfelijkheidswetten door Gregory Mendel in 1865 onderging de plantenveredeling veel technologische doorbraken, die variëren van het vermogen om kruisingen te maken met wilde verwanten, tot het verbeteren van planten met behulp van technologische vooruitgang in de moleculaire biologie op het einde van de 20ste eeuw.

Genetische veranderingen – ook wel ‘mutaties’ genoemd – in de ‘blauwdruk’ of het DNA zijn de belangrijkste bron van diversiteit die we dagelijks in planten waarnemen. Deze spontane mutaties zijn het resultaat van natuurlijke processen in een levende cel (bv. door toedoen van reactieve zuurstofsoorten) of kopieerfouten van de genetische blauwdruk tijdens de celdeling (Figuur 2). Bovendien treden er spontane mutaties op bij elke generatie van elk levend organisme. Men schat dat bijvoorbeeld in één individuele tarweplant bij elke generatie ongeveer 238 spontane mutaties optreden. [64] Dit houdt in dat alle individuele planten in een veld genetisch iets van elkaar verschillen.

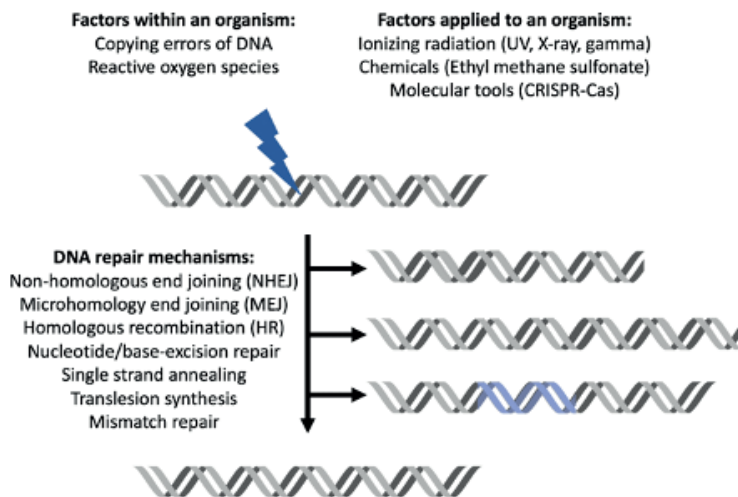
Spontane mutaties komen in elk levend organisme voor, inclusief de mens. Ze zijn essentieel voor evolutie, het proces waarbij populaties van organismen van generatie op generatie veranderen. Eeuwenlang hebben we planten geselecteerd op basis van spontane mutaties die leidden tot gewassen met wenselijke eigenschappen, zoals een verhoogde opbrengst, de vruchtgrootte of resistentie tegen ziekten. Bij de domesticatie van het voedingsgewas maïs uit teosinte waren bijvoorbeeld spontane mutaties betrokken in een beperkt aantal genen, waaronder *TGA1*. [65] Variatie kan niet worden gecreëerd zonder mutaties, en omdat de spontane mutatiesnelheid relatief laag is, is het vermogen om nieuwe gewenste eigenschappen te selecteren beperkt.

Willekeurige mutatietechnieken versnellen plantenveredeling

Door de wetenschappelijke vooruitgang op het gebied van genetica en natuurkunde werden midden 20ste eeuw nieuwe methoden op punt gesteld die ons in staat stellen om de snelheid van de genetische variatie of mutaties op te voeren, door een behandeling met elementen zoals ioniserende straling (bv. UV, röntgenstraling, gamma) of met chemicaliën (bv. ethylmethaansulfonaat (EMS)) (Figuur 2).

Dit proces noemen we 'mutatieveredeling'. Het produceert duizenden willekeurige mutaties in de genetische blauwdruk van een plant. Hoewel het sneller gaat dan spontane mutaties, blijven een tijdrovende selectie en terugkruisen nog steeds nodig om een gewenst nieuw kenmerk te isoleren en te selecteren uit duizenden mutaties, waarvan sommige schadelijk zijn. Zoals we later nog zullen bespreken, maakt genoombewerking het mogelijk om zeer nauwkeurige enkelvoudige veranderingen in het genoom van gewassen te introduceren, waardoor we de ontwikkeling van verbeterde gewassen versnellen.

Al meer dan zeventig jaar is mutatieveredeling een belangrijk hulpmiddel om de beschikbare rassen te verbeteren. De Joint FAO / IAEA Mutant Variety Database (mvd.iaea.org/gewasvariëteiten) verzamelt momenteel meer dan 3000 variëteiten die op deze manier zijn geproduceerd. Het is niet langer mogelijk om volledig te traceren met welke van de hedendaagse gewassen deze gemutageniseerde gewasvariëteiten worden gekruist. Veel van de planten die we tegenwoordig consumeren, van granen tot groenten en fruit, zijn afkomstig van mutatieveredeling. Een voorbeeld is gerst die resistent is tegen echte meeldauwinfectie vanwege een mutatie die door mutatieveredeling is geïntroduceerd in het *MLO*-gen. [66] De huidige productie van bier en whisky zou vrijwel onmogelijk zijn zonder deze geïnduceerde mutatie.



Figuur 2. Overzicht van factoren binnen een organisme of factoren die op een organisme kunnen worden toegepast en die kunnen leiden tot veranderingen in de genetische blauwdruk. Mutaties binnen een organisme treden spontaan op als gevolg van bijvoorbeeld blootstelling aan reactieve zuurstofsoorten of kopieerfouten van de genetische blauwdruk. Ook factoren die van buiten het organisme afkomstig zijn, zoals ioniserende straling of chemicaliën, kunnen mutaties veroorzaken. Vervolgens wordt DNA-schade hersteld door DNA-herstelmechanismen die in de cel aanwezig zijn. Af en toe maken deze reparatiesystemen echter fouten, wat resulteert in genetisch overerfbare DNA-veranderingen, die in de figuur worden weergegeven als verwijdering, insertie of vervanging (blauw).

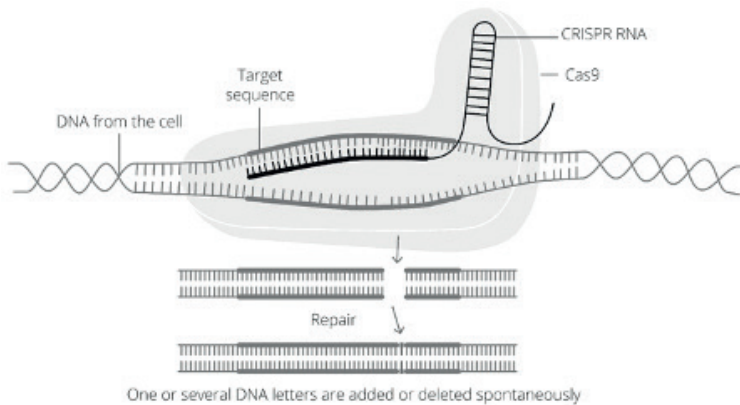
Vanaf het einde van de 20ste eeuw maakte technologische vooruitgang in de moleculaire genetische analysemethoden, zoals hoge-doorvoer-sequentiebepaling, het mogelijk om de genetische eenheden die coderen voor een bepaalde eigenschap ('genen') te identificeren. Dat heeft bijgedragen tot een aanzienlijke verbetering in de selectie van mutaties die de gewenste eigenschappen specificeren en heeft het veredelingsproces verder versneld.

Genoombewerking is een revolutionair hulpmiddel voor plantenveredeling

In de afgelopen twintig jaar zijn er verschillende nieuwe verdelingstechnieken ontwikkeld. [67] New Plant Breeding Techniques (NPBT's) brengen specifieke veranderingen aan binnen de genetische blauwdruk van de plant om eigenschappen te veranderen. Deze modificaties kunnen in schaal variëren van een kleine wijziging tot het inbrengen of verwijderen van een of meer genen. Er zijn verschillende methoden om deze veranderingen te bewerkstelligen, zoals: het inzetten van processen die de genactiviteit veranderen zonder de genetische blauwdruk zelf te veranderen (epigenetische methoden), het enten van ongewijzigde plantstukken op een genetisch gemodificeerde wortelstam of het wijzigen van de genetische blauwdruk tijdens het DNA-reparatieproces (genoombewerking).

Genoombewerking behelst de efficiënte, nauwkeurige en tijdbesparende introductie van mutaties in de genetische blauwdruk van gecultiveerde planten, door gebruik te maken van een van de gerichte moleculaire editors. Een voorwaarde is dat het doelgen in de ontvangende plant bekend is. Een veelgebruikte metafoor voor NPBT's maakt de vergelijking met een tekstverwerker met een 'zoek en vervang'-tool: het is mogelijk om in de hele tekst naar een specifiek woord te zoeken en om een gerichte verandering te installeren *alleen* in dat woord.

Momenteel zijn er veel moleculaire editors beschikbaar, zoals *Mega-nucleases*, *zinc-finger nucleases* (ZFN's), *transcription activator-like effector nucleases* (TALEN's) of *clustered regularly interspaced short repeats* (CRISPR)-*associated systems* (Cas), die allemaal 'site-directed' nucleases' (SDN's) worden genoemd. De CRISPR/Cas-technologie werd pas in 2013 geïntroduceerd, maar is door haar eenvoud [1] verreweg het populairste hulpmiddel voor het creëren van gerichte veranderingen in de genetische blauwdruk. Om deze reden was het ALLEA-KVAB-symposium grotendeels gericht op genoombewerking met CRISPR-Cas (Figuur 3), dat we verder 'genoombewerking' noemen.



Figuur 3. CRISPR-Cas genoombewerking in een notendop.

Het CRISPR-Cas-systeem is het meest recente platform dat is ontwikkeld om zeer specifieke veranderingen aan te brengen in het DNA van organismen. CRISPR staat voor '*clustered regularly interspersed short palindromic repeats*' en Cas voor '*CRISPR-associated system*'. Vergeleken met andere platforms voor nucleasen is de DNA-herkenning gebaseerd op RNA-DNA-interacties, wat een snelle en kosteneffectieve bouw van de DNA-herkenningsmodule mogelijk maakt. Het CRISPR-RNA en het transactiverende CRISPR-RNA vormen een complex dat fungeert als het gids-RNA (gRNA) voor het Cas9-endonuclease. Het gRNA bindt het Cas9-endonuclease en leidt tot de splitsing van een unieke doelwitsequentie in het DNA, op basis van een overeenkomende genomische sequentie. Vervolgens wordt de dubbelstrengige breuk in het DNA herkend door de endogene DNA-reparatiesystemen, die van nature af en toe fouten maken, wat resulteert in overerfbare veranderingen in het DNA. [137]

Genoombewerking van planten vereist de levering van de moleculaire editor in gekweekte cellen of hele planten. Om ze uit te voeren moeten er twee componenten aanwezig zijn: een nuclease (bv. Cas9) en een gids-RNA (gRNA) dat het nuclease naar de te wijzigen DNA-sequentie leidt.

Over het algemeen worden twee strategieën gebruikt: stabiele en tijdelijke transformatie. In het geval van stabiele transformatie worden genen die coderen voor de moleculaire editor geïntroduceerd en geïntegreerd in de genetische blauwdruk van de betrokken plant met behulp van genetische modificatie, bijvoorbeeld *Agrobacterium tumefaciens*-gedimeerde transformatie. Vervolgens gebruiken de plantencellen de instructies om de moleculaire editor te produceren en de gerichte verandering in de genetische blauwdruk te genereren. Planten zonder de module die de moleculaire editor bevat, maar met de gewenste DNA-verandering, kunnen worden gegenereerd door kruisbestuiving. Uiteindelijk bevat het product alleen de beoogde verandering in het DNA, zonder enig vreemd DNA.

In het geval van tijdelijke transformatie wordt de moleculaire editor slechts tijdelijk geïntroduceerd in de plantencellen om de gerichte verandering in de genetische blauwdruk te genereren. Dit kan door de tijdelijke introductie van een DNA-module die codeert voor de moleculaire editor of door levering van de moleculaire editor zelf (als eiwit-RNA-complex) in de plantencellen. Als resultaat wordt de genom-bewerkte plant direct verkregen, zonder integratie van de module in de genetische blauwdruk van de plant.

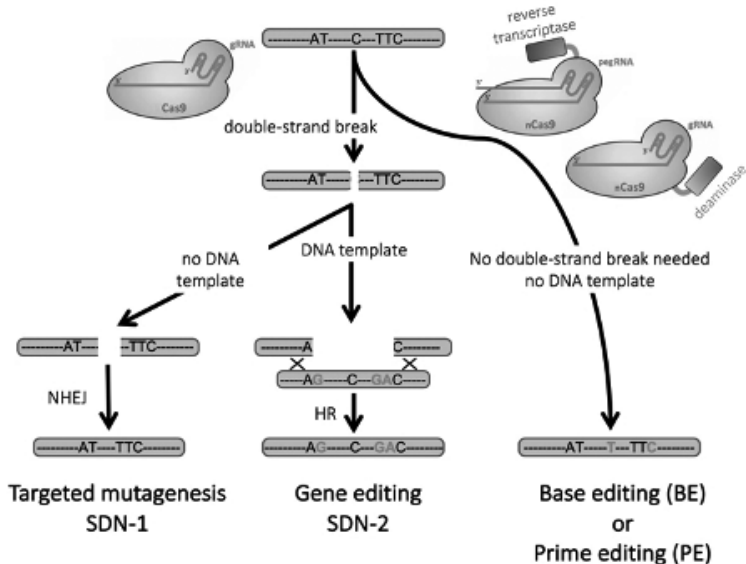
We merken nog op dat er veel varianten zijn van genoombewerking, met verschillende soorten Cas-enzymen. Bovendien is dit een bijzonder snel evoluerend veld, met bijna dagelijks nieuwe toepassingen. Afhankelijk van de tool die wordt gebruikt voor het bewerken van het genoom en het herstelmechanisme van de gastheerplant kan de verandering in de genetische blauwdruk eenvoudig of complex zijn. Toepassingen van genoombewerking worden over het algemeen gegroepeerd in categorieën: SDN-1, SDN-2, SDN-3 en nucleotide- of prime-bewerking (Figuur 4).

SDN-1: mutaties die bestaan uit veranderingen in een of een paar nucleotiden, korte invoegingen of verwijderingen (*indels*) in een vooraf gedefinieerde locatie in de genetische blauwdruk als resultaat van een '*non-homologous end joining*' (NHEJ) van de cel.

SDN-2: specifieke puntmutaties of kleine *indels* die gegenereerd worden door de introductie in de cel van een DNA-reparatiesjabloon dat homoloog is aan het doelgebied. Door middel van homologe recombinatie (HR) kan een nauwkeurige en kleine genetische modificatie worden verkregen.

Nucleotide- of prime-bewerking: een meer recente technologie met aanvullende functionaliteiten die zijn ontworpen met het nuclease gekoppeld aan een reverse transcriptase voor '*prime editing*' (PE) of een deaminase voor '*nucleotide editing*', beter bekend als '*base editing*' (BE). In tegenstelling tot SDN-1 en SDN-2 zijn voor deze technieken geen dubbelstrengige DNA-breuken nodig.

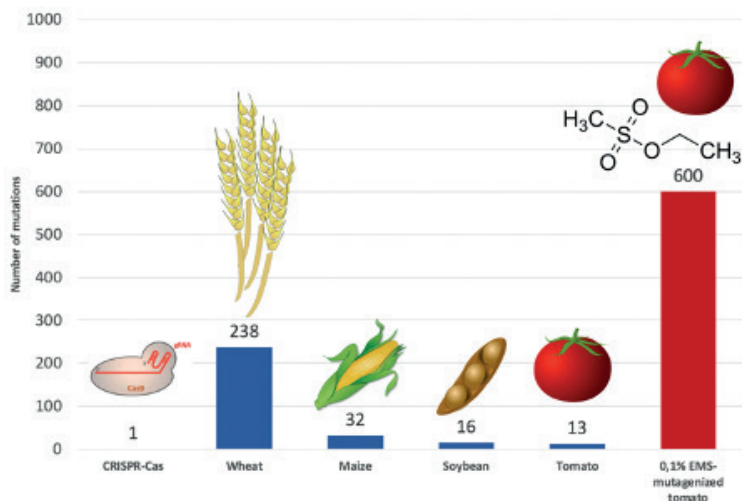
SDN-3: genen worden ingevoegd op een vooraf gedefinieerde locatie in de genetische blauwdruk. Dit wordt mogelijk gemaakt door de introductie van een groot stuk DNA. Het inbrengen van het gen in de genetische blauwdruk kan plaatsvinden door HR of door NHEJ. De geïntroduceerde genen kunnen afkomstig zijn van aanverwante planten (*cis-genese*) of andere organismen (*trans-genese*). SDN-3-modificaties lijken op klassieke genetische modificaties en waren op het ALLEA-KVAB-symposium niet aan de orde.



Figuur 4. Overzicht van de toepassingen van genoombewerking en de resultaten in de genetische blauwdruk. Toepassingen van genoombewerking worden over het algemeen gegroepeerd in categorieën: *site directed nuclease* (SDN-1), SDN-2, SDN-3 en *base- of prime-editing*. In het geval van SDN-1 wordt er geen DNA-template in de cel ingebracht en wordt de dubbelstrengige breuk hersteld door 'non-homologous end joining' (NHEJ), die af en toe fouten maakt, wat resulteert in overerfbare DNA-veranderingen. SDN-2 vereist de introductie van een DNA-template in de cel die, afgezien van enkele veranderingen in het DNA, identiek is aan de sequentie waarin de dubbelstrengige breuk wordt geïntroduceerd. Vervolgens wordt de dubbelstrengige breuk hersteld door homologe recombinatie (HR), wat een gerichte, overerfbare DNA-verandering veroorzaakt. SDN-3 wordt niet afgebeeld omdat deze applicatie op het ALLEA-KVAB-symposium niet aan de orde was. *Base editing* (BE) of *nucleotide editing* omvat een gemodificeerd SDN gekoppeld aan een enzym dat veranderingen in de genetische blauwdruk katalyseert zonder dat dubbelstrengige breuken of DNA-templates nodig zijn. *Prime editing* (PE) bestaat uit een gemodificeerd SDN gekoppeld aan een *reverse transcriptase*-enzym. Het faciliteert gerichte invoegingen, verwijderingen en conversies zonder dat dubbelstrengige breuken of DNA-templates nodig zijn. Figuur aangepast uit de presentatie *Risicobeoordeling en regulering van genom-bewerkte gewassen* door dr. Fabien Nogué, INRAE Centre of Versailles (Frankrijk).

Belangrijk om te benadrukken is dat op moleculair niveau het type veranderingen in de genetische blauwdruk die worden verkregen door SDN-1, SDN-2, BE of PE, vergelijkbaar zijn met wat je verkrijgt door mutatieveredeling of spontane mutaties. Ze zijn er daarom ook niet van te onderscheiden. Spontane mutaties komen voor bij elke generatie van elk levend organisme. Zoals eerder vermeld, wordt geschat dat in elke individuele tarweplant, met zijn grote genoom, in elke generatie ongeveer 238 spontane mutaties voorkomen. [64] Voor enkele andere gewassen wordt op basis van extrapolatie uit sequentieanalyse in het modelorganisme *Arabidopsis* het aantal mutaties dat zich bij elke generatie

voordoet geschat op ongeveer 32 in maïs, 16 in sojabonen en 13 in tomaten (Figuur 5). [64] Mutatieverdeling verhoogt de mutatiesnelheid. Zo veroorzaakt een behandeling van een tomaat met 0,1% EMS naar schatting 1 mutatie voor elke 3220 kb in het DNA. [68] Per generatie zal dit dan resulteren in meer dan 600 willekeurig geïntroduceerde mutaties in de genetische blauwdruk van de tomaat. Dit staat in schril contrast met de introductie door genoombewerking van een enkele mutatie direct in het gewenste gen (Figuur 5). Conclusie: mutaties die zijn geïntroduceerd door genoombewerking dragen nauwelijks bij aan de toename van de algehele mutatiesnelheid in planten.



Figuur 5. Geschat aantal spontane mutaties die in elke individuele plant voorkomen vergeleken met een hypothetische enkele verandering in de genetische blauwdruk die is geïntroduceerd met CRISPR-Cas-genoombewerking of EMS-mutagenese. In elk levend organisme komen spontane mutaties voor. Er is vastgesteld dat in de modelplant *Arabidopsis* ongeveer twee spontane mutaties zullen optreden in elke individuele plant in elke generatie. [64] Het aantal spontane mutaties hangt samen met de grootte van het genoom. Dit houdt in dat bijvoorbeeld voor tarwe, maïs, soja en tomaat een ander aantal spontane mutaties wordt geschat, op basis van de extrapolatie van de mutatiesnelheid in *Arabidopsis*. Aan de andere kant wordt geschat dat mutatieverdeling door middel van 0,1% EMS-behandeling één mutatie produceert voor elke 3220 kb in tomaat. Dat zijn zowat 600 mutaties per plant. [68] Dit staat in schril contrast met de introductie van een enkele mutatie met CRISPR-Cas-genoombewerking. Het is belangrijk op te merken dat het aangegeven aantal spontane mutaties in elke individuele generatie zal voorkomen, terwijl de door het genoom bewerkte mutatie of EMS-mutatie slechts één keer wordt geïntroduceerd tijdens de ontwikkeling van een variëteit.

Figuur aangepast uit de presentatie *Risicobeoordeling en regulering van genoom-bewerkte gewassen* door dr. Fabien Nogué, INRAE Centre of Versailles (Frankrijk).

Genoombewerking wordt op grote schaal toegepast door onderzoekers en plantenveredelaars

Genoombewerkingsmethoden hebben onderzoekers in staat gesteld om met een hoge mate van precisie en van efficiëntie mutaties in de genetische blauwdruk van planten te introduceren. Ze hebben de moleculaire veredeling versneld. Onderzoekers hebben genoombewerkingsmethoden op grote schaal toegepast vanwege de eenvoud, lage kosten en flexibiliteit. Het gaat om een innovatieve technologie voor gewasverbetering, en die is:

- **specifiek:** niet langer afhankelijk van een willekeurig geïnduceerde genetische variatie met behulp van mutatieveredeling;
- **nauwkeurig:** het hoogste niveau van controle over de veranderingen die in de genetische blauwdruk zijn geïntroduceerd;
- **tijdbesparend:** haalbaar in een of twee generaties van een plant;
- **veelzijdig:** maakt het mogelijk om gelijktijdig meerdere locaties in de genetische blauwdruk te bewerken.

Tot nu toe zijn er in wetenschappelijke tijdschriften meer dan 1500 artikelen gepubliceerd over genoombewerking in planten en dat aantal neemt exponentieel toe (gebaseerd op een zoekopdracht in het Web of Science met de termen 'CRISPR' en 'planten').

Genoombewerking is ook een onderdeel geworden van de gereedschapskist van plantenveredelaars. Genetische diversiteit is het werk materiaal voor plantenveredeling en veredelaars zijn continu op zoek naar meer genetische diversiteit, waardoor ze planten kunnen verbeteren. Bovendien worden er steeds meer genen geïdentificeerd die aan de grondslag liggen van interessante eigenschappen en versnelt de genoombewerking de selectie van nieuwe varianten (allelen) van dergelijke genen met een hoge efficiëntie.

Genoombewerking biedt een groot potentieel om enkele problemen op te lossen waarmee kwekers worden geconfronteerd. Zo kampt de klassieke veredeling vaak met het probleem dat een gunstige eigenschap nauw verbonden is met een negatieve eigenschap. In sommige gevallen is het vrijwel onmogelijk om de twee van elkaar te scheiden, maar met behulp van genoombewerking is het eenvoudig om de ongewenste genetische eigenschap uit te schakelen. Hoe dan ook, plantenveredeling zal blijven steunen op de kruising met andere variëteiten en de daaropvolgende selectie, wat inhoudt dat er rekening wordt gehouden met de genetische blauwdruk van de gewenste plant en met alle kenmerken die geassocieerd zijn met de respectievelijke erfelijke eenheden. Soms denken mensen dat genoombewerking wetenschappers en veredelaars in staat stelt gewassen te ontwikkelen die rechtstreeks van het laboratorium naar het veld kunnen. Dat klopt niet: genoombewerking maakt deel uit van de veredelingsprogramma's en veredelaars moeten nog steeds het veld op om planten met al hun kenmerken

gedurende vele jaren op verschillende locaties te analyseren en uiteindelijk de planten met gunstige eigenschappen te selecteren.

Genoombewerking maakt deel uit van de innovatiegeschiedenis van de plantenveredeling. Sinds de ontdekking van de erfelijkheidswetten van Gregory Mendel beleefde die vele technologische doorbraken, variërend van het vermogen om kruisingen te maken met wilde verwanten, polyploidisatie en embryo-redding, over de dubbele haploïde technologie, *in vitro*-cultuur, mutatieveredeling en merker-geselecteerde veredeling, tot genomselectie en nu dus genoombewerking. Dit is een van de nieuwste tools, maar waarschijnlijk niet het laatste dat plantenveredelaars ter beschikking krijgen.

3. Het potentieel van genoombewerking voor landbouw, samenleving en milieu

De vraag naar voedsel zal wereldwijd blijven stijgen, terwijl de natuurlijke hulpbronnen meer en meer een beperking vormen. Hierdoor gaan ecologisch waardevolle natuurlijke landschappen die bijdragen aan de biodiversiteit verloren, in een toenemend tempo. Ook worden de gevolgen van de klimaatopwarming elk jaar groter. Wereldwijde maatregelen om die te vertragen zijn veelbelovend maar waarschijnlijk onvoldoende. We moeten enorm gaan investeren om ons aan te passen aan nieuwe omstandigheden, zoals hogere temperaturen, langere periodes van droogte en meer onvoorspelbare regenval.

Het oplossen van het wereldwijde voedsel- en hulpbronnenprobleem vereist multidisciplinaire benaderingen omdat de productie van planten veel aspecten omvat, zoals het gebruik van water en meststoffen, beheerpraktijken, gewasbescherming, bodembeheer en plantenvariëteiten. Veredelaars, genetici en biotechnologen richten zich vooral op het verbeteren van plantensoorten door veredeling. Genoombewerking maakt een versnelde veredeling mogelijk, omdat het haalbaar is in een of twee generaties genveranderingen door te voeren, wat resulteert in nieuwe gunstige eigenschappen. Zulke genoom-bewerkte planten zullen deel moeten gaan uitmaken van de normale veredelingsinspanningen van bedrijven en, zoals elke andere nieuwe variëteit, meerjarige veldproeven moeten ondergaan op veel locaties voor ze op de markt worden gebracht.

Wetenschappers stellen dat nieuwe moleculaire veredelings technieken, zoals genoombewerking, de komende jaren een cruciale bijdrage zullen leveren om voedselssystemen duurzamer en veerkrachtiger te maken in tijden van klimaatverandering. We moeten het gebruik van water en meststoffen verminderen, de opbrengsten verhogen, onze voedselzekerheid beter waarborgen en de voedselprijzen helpen stabiliseren tijdens onvoorspelbare klimaatschommelingen. [69-73]

Deze stelling wordt bevestigd door talrijke rapporten van internationale organisaties, zoals de Global Commission on Adaptation [74], de Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations [75], het Intergovernmental Panel on Climate Change (IPCC) [76] en het European Environment Agency (EEA). [77] Bovendien wordt benadrukt dat de ontwikkelingen niet mogen worden beperkt tot een klein aantal bijzonder wijdverbreide gewassoorten, die in het verleden de belangrijkste focus van genetische modificatie waren. Een grotere diversiteit aan gewassoorten is niet alleen wenselijk, maar ook van centraal belang voor zowel duurzame landbouw als gezonde voeding. Door het gebruik van meer variëteiten van gewassoorten kunnen we onze weerbaarheid tegen klimaatverandering vergroten.

Genoombewerking heeft al geleid tot tal van verbeteringen in gewassen, door gerichte veranderingen aan te brengen in de genetische blauwdruk. Er zijn inmiddels meer dan honderd toepassingen van genoombewerkingsmethoden bij ten minste 28 plantensoorten, die allemaal zijn gedocumenteerd in wetenschappelijke publicaties. [1] Dit zijn dus genoom-bewerkte gewassen met een wetenschappelijk bewijs van de verandering in de genetische blauwdruk. Voor sommige van de genoom-bewerkte gewassen moeten nog veldproeven worden uitgevoerd, terwijl andere al op de markt zijn (tabel 1). Welke ontwikkelingen in de toekomst in de veredelingssector en publieke onderzoeksinstituten zullen plaatsvinden en welke aanvragen uiteindelijk op de markt zullen komen, hangt grotendeels af van het economische en juridische kader.

In wat volgt bespreken we enkele voorbeelden van genoombewerking voor gewasverbetering.

Broodtarwe (*Triticum aestivum* L.) is wereldwijd een hoofdgewas. Gezien het belang van tarwe is er voortdurend naar nieuwe eigenschappen gezocht om de opbrengst en kwaliteit ervan te verhogen. Broodtarwe heeft te lijden onder kritieke opbrengstverliezen door echte meeldauw, een belangrijke ziekte die wordt veroorzaakt door de schimmel *Blumeria graminis* f. sp. *tritici* (Figuur 6). Momenteel vertrouwen boeren sterk op schimmelbestrijdende middelen om de ziekte onder controle te houden. Om de teelt van tarwe duurzamer te maken hebben onderzoekers gekeken naar het potentieel van hulpmiddelen voor genoombewerking om zo bij tarwe de resistentie tegen echte meeldauw te verbeteren. [78]

Functieverlies van het gen *MLO* in gerst, *Arabidopsis* en tomaat leidt tot een breed-spectrum- en duurzame resistentie tegen de schimmelpathogenen die echte meeldauw veroorzaken. [78] Tot op heden zijn er echter geen tarwevariëteiten met functieverlies van het *MLO*-gen gerapporteerd, wat nog eens de beperkingen van conventionele verdelingsmethoden blootlegt, waaronder mutatieveredeling. De reden is dat de genetische blauwdruk van tarwe zeer complex is en uit drie verschillende diploïde genomen bestaat. Elk van de drie bevat twee kopieën van het betrokken gen. Deze zogenaamde hexaploiditeit van tarwe zorgt ervoor dat er voor de meeste genen zes exemplaren zijn.

Genoombewerking met CRISPR stelde wetenschappers in staat om tegelijk alle zes *MLO*- allelen van tarwe te veranderen, wat resulteerde in resistentie tegen echte meeldauw. [78] Dit onderzoek is een succesvol voorbeeld van het gebruik van genoombewerking voor de innovatieveredeling van tarwe. De snelheid en precisie waarmee door deze aanpak veranderingen plaatsvinden, zijn van groot belang voor de wereldwijde voedselzekerheid.



Figuur 6. Teelt van tarwe en echte meeldauw van een tarweblad. Broodtarwe lijdt kritieke opbrengstverliezen door echte meeldauw, een belangrijke ziekte die wordt veroorzaakt door de schimmel *Blumeria graminis* f. sp. *tritici*. Rechts is een besmet blad afgebeeld. Boeren vertrouwen momenteel sterk op fungiciden om de ziekte onder controle te houden. Om de teelt van tarwe duurzamer te maken hebben onderzoekers met succes genoombewerkingsinstrumenten gebruikt om de weerstand tegen echte meeldauw in tarwe te verbeteren.

Een ander voorbeeld is de verbetering van de gekoelde opslag en verwerking van aardappelen door genoombewerking. [79] *Solanum tuberosum* of de aardappel is een belangrijk voedselgewas en wordt door verwerkers gebruikt om chips, frieten enz. te produceren (Figuur 7). Koude opslag van aardappelknollen wordt vaak gebruikt om het aantal kiemen te verminderen en zo de houdbaarheid na de oogst te verlengen. Koude temperaturen stimuleren echter de ophoping van reducerende suikers in aardappelknollen. Bij verwerking op hoge temperatuur reageren die met vrije aminozuren, wat resulteert in bruine, bitter smakende producten en verhoogde niveaus van acrylamide, wat mogelijk ongezond is.

Om dit probleem aan te pakken gebruikte Calyxt Inc genoombewerkingstechnologie om vier exemplaren van het vacuolaire invertase-gen (VInv) te inactiveren in de genetische blauwdruk van het commerciële aardappelras Ranger Russet met als doel de productie van reducerende suikers te verminderen. Knollen van deze door genoom bewerkte planten hadden niet-detecteerbare niveaus van reducerende suikers. Verwerkte chips bevatten lagere niveaus van acrylamide en waren licht gekleurd.

Het verbeterde aardappelras biedt dus voor de consument van frieten en chips extra voordelen. De eerste veldproeven met deze genoom-bewerkte aardappel zijn in 2015 afgerond en er is gecertificeerd plantmateriaal onderweg om een commerciële lancering voor te bereiden. Bovendien hebben de resultaten een kader geschapen voor het gebruik van genoombewerking om zo snel eigenschappen in relevante aardappelvariëteiten te verbeteren



Figuur 7. Teelt, opslag en verwerkte producten van aardappelen.

Tabel 1. Een selectie van genoom-bewerkte gewassen gerangschikt op basis van de verbeterde voedsel- en voederkwaliteit, de vermindering van het gebruik van pesticiden, het lagere waterverbruik en minder gewasverliezen of hun agronomisch belang [1, 80]

Plant	Gunstige eigenschap	Genoombewerkingstechniek	Onderzoeksstudie
Kenmerken gerelateerd aan verbeterde voedsel-/voederkwaliteit			
Alfalfa	verlaagd ligninegehalte	TALEN	APHIS * database [47]
Canola	verbeterde vetzuursamenstelling	CRISPR-Cas	Okuzaki <i>et al.</i> , 2018 [81]
Pinda	verbeterd vetzuurgehalte	TALEN	Wen <i>et al.</i> , 2018 [82]
Rijst	verhoogd amylosegehalte	CRISPR-Cas	Sun <i>et al.</i> , 2017 [83]
Tomaat	verhoogd lycopengehalte	CRISPR-Cas	Li <i>et al.</i> , 2018 [84]
Tarwe	verhoogd vezelgehalte	TALEN	APHIS * -database [47]
Tarwe	verlaagd glutengehalte	CRISPR-Cas	Sánchez- León <i>et al.</i> , 2017 [85]

Soja	verbeterde oliekwiteit	TALEN	Haun <i>et al.</i> , 2014 [86] Demorest <i>et al.</i> , 2016 [87] APHIS * database[47]
Salie	verlaagd fenolzuurgehalte	CRISPR-Cas	Zhou <i>et al.</i> , 2018 [88]
Mais	verbeterde zetmeelproductie	CRISPR -Cas	APHIS * -database [47]
Sla	verhoogd vitamine C-gehalte	CRISPR-Cas	Zhang <i>et al.</i> , 2018 [89]
Eigenschappen met betrekking tot minder gewasverlies, gebruik van pesticiden of waterverbruik			
Cacao	weerstand tegen <i>Phytophthora tropicalis</i>	CRISPR-Cas	Fister <i>et al.</i> , 2018 [90]
Komkommer	brede resistentie tegen virussen	CRISPR-Cas	Chandrasekaran <i>et al.</i> , 2016 [91]
Pompelmoes	resistentie tegen citruskanker	CRISPR-Cas	Jia <i>et al.</i> , 2015[92] Jia <i>et al.</i> , 2017[93]
Orange	resistentie tegen citruskanker	CRISPR-Cas	Peng <i>etal.</i> ,2017[94]
Wijnrank	weerstand tegen <i>Botrytis cinerea</i>	CRISPR-Cas	Wang <i>etal.</i> ,2018[95]
Tomato	globale weerstand tegen bacteriële infecties	CRISPR-Cas	de Toledo Thomazella <i>etal.</i> ,2016 [96]

* The Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) van het United States Department of Agriculture (USDA) biedt een database *Am I regulated?* waarin genoom-bewerkte gewassen worden geëvalueerd op hun regelgevende status in de VS [47].

4. Risico-overwegingen van genoom-bewerkte gewassen

Het Europees Hof van Justitie oordeelde in zijn arrest in zaak C-528/16 dat genoom-bewerkte gewassen onder de bepalingen van de ggo-richtlijn [2] vallen. Ze moeten op die grond worden gereguleerd als ggo's en worden beoordeeld op hun risico's voor ze op de markt worden gebracht. [3] Aanvragers moeten een dossier indienen bij het Europees Agentschap voor Voedselveiligheid (EFSA), dat de resultaten van de analyse van het genoom-bewerkte gewas zal evalueren in een grondige risicobeoordelingsprocedure.

De risicobeoordeling van ggo-planten in Europa is voornamelijk gebaseerd op een vergelijkende aanpak: een vergelijking tussen het conventionele gewas en zijn ggo-tegenhanger. Het bestaat uit een moleculaire karakterisering van de ggo-plant, een vergelijkende analyse van de fenotypische en agronomische eigenschappen, een veiligheidsbeoordeling voor mens en dier (allergeniciteit, voedingswaarde, toxicologie) en voor het milieu. De huidige status en toekomstige uitdagingen van risicobeoordeling en regulering van genoom-bewerkte gewassen worden uitgebreid beoordeeld in Schiemann *et al.*, 2019 [106] en Lassoued *et al.*, 2019. [71]

Twee decennia ervaring met de marktintroductie van ggo's in Europa heeft bewezen dat het reguleren van genoom-bewerkte organismen als ggo's de facto de ontwikkeling en marktintroductie van dergelijke gewassen in Europa, met name voor de teelt, blokkeert. De meningen over ggo's zijn sterk verdeeld over de hele EU. Velen beweren nu dat mechanismen voor het uitvoeren van een milieueffectbeoordeling van genoom-bewerkte gewassen niet alleen rekening moeten houden met risico's, maar ook met de risico's voor het milieu als de marktintroductie van genoom-bewerkte gewassen niet gefaciliteerd wordt.

Er is een groeiende consensus dat er bij de risicobeoordeling een onderscheid moet worden gemaakt tussen genoom-bewerkte gewassen met DNA-veranderingen die ook spontaan in de natuur kunnen voorkomen of als gevolg van conventionele veredeling, en genoom-bewerkte gewassen die veranderingen in het genoom bevatten die niet in de natuur kunnen voorkomen of als resultaat van conventionele genetische modificatie, bijvoorbeeld het inbrengen van een vreemd gen op een vooraf bepaalde locatie in het genoom (SDN-3).

Genoom-bewerkte gewassen met DNA-veranderingen die ook spontaan in de natuur kunnen voorkomen of het resultaat zijn van mutatiemethoden, worden over het algemeen als even veilig beschouwd als gewassen met dezelfde DNA-veranderingen die met conventionele methoden zijn verkregen. Met andere woorden: een genoom-bewerkt gewas met een specifieke mutatie is even veilig als een conventioneel gewas met dezelfde mutatie. Bovendien worden gewassen met een specifieke mutatie die is bewerkstelligd door middel van genoombewerking als veiliger beschouwd dan gewassen met dezelfde mutatie door mutatieveredeling.

De redenering is dat in het laatste geval het gewas veel extra willekeurige mutaties zal bevatten waarvan het effect niet bekend en onvoorspelbaar is. Als gevolg hiervan is er voor het conventionele gewas een veel grotere mate van onzekerheid over de veiligheid dan bij het genom-bewerkte gewas.

Door het gebruik van genoombewerking wordt plantenveredeling veel meer op kennis gebaseerd. Plantenveredeling schakelt daarbij over van een soms blinde of willekeurige naar een veel meer gerichte en precieze aanpak. Genoombewerking vermindert de hoeveelheid onzekerheden, wat bijdraagt tot de veiligheid. [71] Gewassen die dezelfde kans op veiligheid hebben, moeten door de wetgeving inzake bioveiligheid op dezelfde manier worden behandeld. Anders zou de wetgeving ten onrechte discriminerend zijn.

Of een gewas al dan niet veilig is volgt niet uit de technologie die wordt gebruikt bij de ontwikkeling ervan, maar uit zijn kenmerken. Ook bij wetgeving inzake biotechnologische veiligheid mag het uitgangspunt niet zijn dat een gewas ontwikkeld door middel van genoombewerking mogelijk risico's oplevert en dus moet worden onderworpen aan de ggo-richtlijn. Er heerst overigens een algemene misvatting dat gewassen die zijn voortgebracht aan de hand van genoombewerking niet gereguleerd zouden zijn, tenzij ze onderworpen zijn aan de ggo-richtlijn. Zoals advocaat-generaal Bobek in zijn conclusie van 18 januari 2018 in zaak C-528/16 [13] heeft benadrukt, zijn er op EU-niveau talrijke wettelijke bepalingen van kracht ter bescherming van de volksgezondheid en het leefmilieu, die ook van toepassing zijn op de ontwikkeling, productie, commercialisering en consumptie van gewassen die geen ggo zijn en die geproduceerd werden aan de hand van nieuwe plantveredelingstechnieken. [107,108] Indien er bij de ontwikkeling van een nieuw product ggo's of ggo-micro-organismen betrokken zijn, is richtlijn 2009/41/EG [109] inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen van toepassing. De productie en commercialisering van teeltmateriaal van planten is onderworpen aan richtlijn 2002/53/EG [12] betreffende de gemeenschappelijke rassenlijst van landbouwgewassen, aan verschillende sectorale richtlijnen en aan richtlijn 2001/95/EG [110] inzake de algemene productveiligheid. De teelt van producten voor consumptie is onderworpen aan verordening 178/2002 [111] tot vaststelling van de algemene beginselen en voorschriften van de levensmiddelenwetgeving en aan verordening 2015/2283 [112] betreffende nieuwe voedingsmiddelen. Verordening 2017/625 [113] betreffende officiële controles en andere officiële activiteiten die worden uitgevoerd om de toepassing van de levensmiddelen- en diervoederwetgeving te waarborgen stelt een kader vast voor de controle door de lidstaten. Richtlijn 85/374/EEG [114] van 25 juli 1985 betreffende de aansprakelijkheid voor producten met gebreken formuleert aansprakelijkheidsregels voor de vergoeding van schade geleden door een consumenten, terwijl richtlijn 2004/35/EG [115] betreffende milieuaansprakelijkheid preventieve en herstelmaatregelen mogelijk maakt in geval van milieuschade.

Er is een beperkte kans dat genoombewerking resulteert in niet-bedoelde (*off-target*) wijzigingen in het genoom van een gewas. Bij planten is de mogelijkheid van *off-target* modificaties echter een relatieve discussie wanneer men beseft dat conventionele willekeurige mutagenese veel meer niet-bedoelde veranderingen in het genoom veroorzaakt. Deze aanvullende, niet-bedoelde wijzigingen die het resultaat zijn van mutatiemethoden worden over het algemeen niet geïdentificeerd en ook hun effecten worden niet bepaald. Daarnaast is het belangrijk te beseffen dat afhankelijk van de grootte van het genoom van het gewas van generatie op generatie al tientallen tot enkele honderden spontane mutaties zullen optreden (zie hoger). Genoombewerking wordt continu verbeterd om de efficiëntie te verhogen en de frequentie van niet-bedoelde wijzigingen te verminderen. [71] Bovendien beschikken wetenschappers en plantenveredelaars over de mogelijkheid om planten te kruisen en te selecteren waarin alleen de gewenste DNA-wijziging aanwezig is, zonder veranderingen buiten het doelwit of spontane mutaties. [116]

Samenvattend: het Hof van Justitie oordeelt dat genoom-bewerkte gewassen onderworpen zijn aan de bepalingen van de ggo-richtlijn. [2] Als gevolg van dat oordeel moeten genoom-bewerkte gewassen worden gereguleerd als ggo's en moeten ze worden beoordeeld op hun risico. [3] Dit is een ongerechtvaardigde discriminatie voor de toepassingen van genoombewerking, zoals SDN-1, SDN-2 en base- of prime-bewerking, omdat deze richtlijn niet van toepassing is op gewassen die ook zouden kunnen worden gegenereerd met conventionele veredelingsmethoden. In hoofdstuk 9 worden verschillende beleidsopties gepresenteerd om deze discrepantie te verhelpen.

5. Problemen met traceerbaarheid van genoom-bewerkte gewassen in een geglobaliseerde wereld

De wetenschappelijke beoordeling en validering van detectiemethoden voor genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders

Het Joint Research Centre of the European Commission (JRC) biedt de wetenschappelijke en technische ondersteuning voor de uitvoering en handhaving van EU-wetgeving en werkt sinds het begin van de jaren 1990 aan ggo's. De afgelopen twintig jaar heeft het JRC zich gericht op traceerbaarheidskwesties in verband met ggo's en ggo-voedsel en diervoederproducten. De term 'traceerbaarheid' impliceert de mogelijkheid om ggo's en genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders in alle stadia van de toeleveringsketen te volgen. Hij omvat detectie, identificatie en kwantificering. [3]

In Europa zijn nationale referentielaboratoria verantwoordelijk voor de uitvoering van de EU-wetgeving en moeten ze beschikken over de nodige instrumenten om te waarborgen dat genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders aan de wettelijke vereisten voldoen. De referentielaboratoria hebben als taak de detectiemethode te testen en te valideren, met inbegrip van bemonstering en identificatie van de ggo-transformatie en, indien van toepassing, de detectie en identificatie van het ggo-transformatie-event in voedsel of diervoeder.

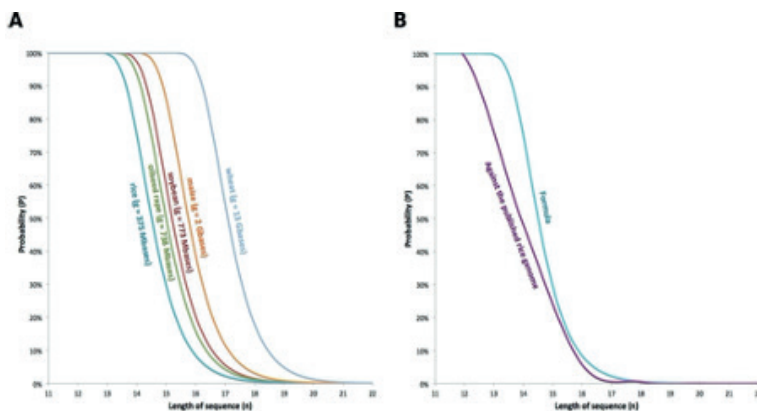
Het JRC is verantwoordelijk voor de validering van de methode en werkt samen met referentielaboratoria, die ook verantwoordelijk zijn voor de algemene controle van de voedselmarkt op hun grondgebied. Dit is het instrument dat is ingevoerd om ervoor te zorgen dat alle ggo's die voor commercialisering worden aangeboden, beschikken over een geschikte, gevalideerde methode voor detectie en kwantificering. [3]

De European Reference Laboratories for GM Food and Feed (EURL GMFF) hebben veel ervaring opgebouwd met het wetenschappelijk beoordelen en valideren van detectiemethoden voor genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders. Ze hebben bijvoorbeeld de minimale performantie-eisen bepaald voor analytische methoden van ggo-testen en geven aan waaraan de methode, ongeacht de toepassing (bv. genoom-bewerkt product), moet voldoen om aanvaardbaar te zijn voor het op de markt brengen van een product. [117]

De kwestie van het 'uniek' zijn van een DNA-sequentie

Een belangrijk aspect om te overwegen in verband met detectie- en identificatiemethoden is de vraag van wanneer een bepaalde DNA-sequentie uniek is. De genetische blauwdruk of het genoom van een levend organisme bestaat uit sequenties van de vier DNA-bouwstenen of basen (A, G, C, T) waarvan de volgorde de kenmerken van het organisme bepaalt. Zo bevat de genetische blauwdruk van

maïs ongeveer 2,5 miljard basen. Wanneer kan een bepaalde reeks basen als soortspecifiek worden beschouwd? Recente studies tonen aan dat theoretisch een sequentie van 14–17 bp, afhankelijk van de genomegrootte van het betreffende organisme, uniek is. [138] Meer gedetailleerde informatie is te vinden in Figuur 8.



Figuur 8. De kans om een unieke DNA-sequentie te vinden op basis van de lengte van de sequentie. Figuur overgenomen uit de presentatie Traceability Issues van Guy Van den Eede (JRC).

Op theoretische gronden is het mogelijk de kans te berekenen op het voorkomen van een unieke DNA-sequentie binnen een genoom, als we veronderstellen dat DNA-sequenties willekeurig zijn (Figuur 8, grafiek A). Bovendien moet rekening worden gehouden met de grootte van het genoom van een organisme: hoe groter het genoom, hoe groter de kans dat een bepaalde DNA-sequentie van een bepaalde lengte willekeurig zal voorkomen. Voor grotere genomen, zoals tarwe (13 miljard basen), moet de DNA-sequentie minimaal 25 basen lang zijn om als uniek te worden geïdentificeerd (Figuur 8, grafiek A). DNA-sequenties in genomen zijn echter niet willekeurig. Om de uiteindelijke impact ervan te evalueren genereerde het JRC 10.000 willekeurige DNA-sequenties voor elke grootte tussen 6 en 30 basen en testte het welk percentage van deze sequenties met 100% overeenkomst werden geïdentificeerd in de gepubliceerde genetische blauwdruk van rijst. De resultaten tonen, zoals voorspeld, dat de kans om geen unieke DNA-sequentie van grootte 'n' te detecteren begint af te nemen bij lagere 'n'-waarden (Figuur 8, grafiek B). Bij deze benadering is het verschil in minimale lengte echter kleiner (17 basen) dan de willekeurige analyses (18-19 basen).

Door de vooruitgang in de volgende generatie technologieën voor DNA-sequentiebepaling is er een beter zicht op de genetische diversiteit tussen soorten en binnen een bepaalde soort. Platformen zoals Ensembl (<http://www.ensembl.org/>) of Transplant Infrastructure (<http://www.transplantdb.eu/>) verzamelen en compileren variatiesets voor gewassen, zoals gerst, tomaat, tarwe... Een ander

voorbeeld is het Rice Genomes Project, dat gegevens bevat die zijn afgeleid van meer dan 3000 rijstvariëteiten. [118] Een vergelijkende sequentieanalyse heeft uitgewezen dat de overgrote meerderheid van de spontaan optredende DNA-veranderingen in verschillende variëteiten van dezelfde soort kort zijn: afhankelijk van het gewas is 95% korter dan 10 basen en 99% korter dan 17 tot 23 basen.

Momenteel zijn er ook sequentiegegevens beschikbaar voor gewasvariëteiten die zijn verkregen door mutatieveredeling. [119] De genomesequenties van rijstplanten, een paar generaties nadat hun DNA beschadigd werd met ioniserende straling, onthulden dat deleties vaker voorkomen en over het algemeen groter zijn dan inserties. Het merendeel van de deleties (85%) is 25 basen en minder. Er zijn geen inserties waargenomen die groter zijn dan 26 basen.

Detectiemethoden voor voedsel en diervoeder van genoom-bewerkte gewassen?

In de toelichting die is vrijgegeven door de groep van Chief Scientific Advisors van het Scientific Advice Mechanism (SAM) van de Europese Commissie [120], specificeert de sectie over detectie de problemen bij het opsporen van kleine DNA-veranderingen die als problematisch worden beschouwd op basis van een aantal case-by-case studies. Hoe kleiner de DNA-verandering, hoe moeilijker om te voldoen aan detectievereisten, refererend aan de minimale performantie-eisen voor analytische methoden van ggo-testen.

Het European Network of GMO Laboratories (ENGL) heeft de mogelijkheden en uitdagingen beoordeeld [121] voor de detectie van voedsel- en voederproducten die zijn verkregen door middel van genoombewerking. De focus ligt op toepassingen van genoombewerking (SDN-1, SDN-2, base- of prime-bewerking) die geen geïnsereerd recombinant DNA in de uiteindelijke plant bevatten (dus geen SDN-3). Analog aan het begrip 'transformatiegebeurtenis' dat in de ggo-wetgeving wordt gebruikt, werd voorgesteld om met 'genoom-bewerkte gebeurtenis' te verwijzen naar de veranderde DNA-sequentie op een specifieke locatie in het genoom als gevolg van genoombewerking.

Het netwerk van laboratoria besluit dat het zonder voorkennis technisch onmogelijk is om kleine DNA-veranderingen die door genoombewerking zijn geïntroduceerd te detecteren en genoom-bewerkte planten te onderscheiden van planten die zijn geselecteerd voor bepaalde spontane mutaties of die zijn verkregen door mutatieveredeling. Toepassingen van genoombewerking omvatten kleine deleties, kleine inserties of enkele base-veranderingen die ook spontaan kunnen optreden. Op basis van de beoordeling van de waarschijnlijkheid om een unieke DNA-sequentie in een bepaald plantengenoom te identificeren, wordt de grootte van veranderingen die detectie problematisch maken, geschat op kleiner dan 25 basen.

Concluderend: evaluatie kan slechts geval per geval gebeuren. In dat opzicht zijn de meest kritische aspecten die overwogen moeten worden de uitvoerbaarheid, specificiteit en gevoeligheid van de methode. Hoewel sommige van deze problemen

kunnen worden omzeild bij de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen van bepaalde genoom-bewerkte levensmiddelen of diervoeders, zou het gebrek aan traceerbaarheid de controle en handhaving van de wetgeving onmogelijk maken. Dit impliceert dat genoom-bewerkte organismen een beperkte verhandelbaarheid hebben als ze niet te onderscheiden zijn en als zodanig niet kunnen voldoen aan de huidige regelgeving.

Gevolgen voor de internationale handel in landbouwproducten

De uitspraak van het Hof van Justitie kan aanzienlijke handelsverstoringen met zich meebrengen. Producten die zijn afgeleid van gewassen die onder de EU-ggo-richtlijn vallen, mogen pas in de EU worden ingevoerd als ze ter goedkeuring en voor invoer zijn aangeboden. Bovendien moeten ze in de meeste gevallen als ggo's worden geëtiketteerd. Het probleem is dat veel producten van genoombewerking zonder voorkennis van het soort aangebrachte veranderingen technisch onmogelijk te traceren zijn. Dat is een van de redenen waarom de Europese Raad de Europese Commissie heeft verzocht een studie over de gevolgen van het arrest van het Hof van Justitie uit te voeren in het licht van het arrest van het Hof in zaak C-528/16 betreffende de status van nieuwe genoombewerkingstechnieken volgens het Unie-recht [136].

De regelgevingsaanpak voor genoom-bewerkte gewassen in Europa is volledig in strijd met de voorschriften op andere continenten over de hele wereld, die beter geschikt zijn voor hun doel (figuur 9). Het United States Department of Agriculture (USDA) reguleert bijvoorbeeld geen planten en heeft ook geen plannen om planten te reguleren die ontwikkeld hadden kunnen worden met behulp van conventionele veredelingsstechnieken, zolang het geen plantenpesten zijn of planten ontwikkeld met behulp van plantenpesten. [48] Het gebrek aan wereldwijde harmonisatie van de regelgeving zal leiden tot uitdagingen in de wereldhandel en in de zaadsector, waar het veredelen van ouderlijnen in Europa kan plaatsvinden en de productie van zaden in sommige andere delen van de wereld. [122, 123]

6. Ethische overwegingen inzake landbouwtoepassingen met genoombewerking

De besluitvorming bij de regulering van het gebruik van nieuwe technologieën hangt af van tal van factoren, zoals de technische mogelijkheden, de opleiding van wetenschappers, de publieke perceptie, de mate waarin bestaande organisaties en bedrijven die adopteren, en uiteraard ook ethische overwegingen.

Terwijl de onderzoekscontexten voortdurend evolueren en intrinsiek aan vernieuwing zijn gebonden, ondergaan concrete toepassingen vaak een inherente vertraging in de bewijslast. Tussen het moment dat de technologie gereed is en in principe toepasbaar is, en het moment dat data over kwesties die daadwerkelijk door de toepassing in de praktijk zijn aangetroffen beschikbaar zijn, is er een periode met veel onzekerheid over hoe de technologie optimaal zal kunnen worden geïmplementeerd.

Om deze tijdspanne te overbruggen moeten vragen worden beantwoord zonder feiten. Voorbeelden zijn: wat zijn goede praktijken? Wat is het daadwerkelijke voordeel van de nieuwe technologie? Wat zijn de meest realistische richtlijnen? Wat is de beste methode om ervaringen te delen? Deze vragen bemoeilijken de keuze van een raamwerk om de nieuwe technologieën in de praktijk toe te passen.

Op dit moment zijn aanbevelingen en besluiten voor regelgeving in domeinen waar genoombewerking kan worden toegepast nog niet overal ter wereld geformuleerd. Naast de bindende instrumenten van het wettelijk kader, zoals nationale wetten en verdragen, zijn er ook niet-bindende instrumenten waarmee rekening gehouden moet worden, zoals professionele richtlijnen, internationale regels en ethiek.

In 2016 heeft de European Group on Ethics in Science and New Technologies (EGE) een verklaring gepubliceerd over genoombewerking van de menselijke kiembaan en somatische cellen. [124] EGE is een onafhankelijk, multidisciplinair orgaan dat adviseert over alle aspecten van het beleid van de Europese Commissie waar ethische, maatschappelijke en grondrechtenkwesties kruisen met de ontwikkeling van wetenschap en nieuwe technologieën. In 2018 verzocht de Europese Commissie om een EGE-advies, dat nu in voorbereiding is, over de ethiek van genoombewerking met betrekking tot mensen, dieren en planten. Dat advies moet gepaard gaan met beleidsaanbevelingen.

De zorgen van de EGE op het gebied van genoombewerking bij planten zijn de traceerbaarheid, de impact op de biodiversiteit in de landbouw en het milieu, evenals de industrialisatie van de landbouw. De EGE beveelt een open, eerlijk dialoog aan met alle belanghebbenden, inclusief het publiek, in het besluitvormingsproces om genoom-bewerkte producten op de markt te introduceren. Zo kan de waarheidsgetrouwheid van de informatie die aan het publiek wordt verstrekt worden verzekerd.

De EGE erkent ook de verklaring van de groep van belangrijkste wetenschappelijke adviseurs van de Europese Commissie, waarin wordt aanbevolen de huidige ggo-richtlijn te herzien in overeenstemming met de recente kennis en wetenschappelijke gegevens, vooral met betrekking tot genoombewerking en gevestigde technieken van genetische modificatie. [4] Dit moet gebeuren in overeenstemming met andere relevante wetgeving inzake voedselveiligheid en milieubescherming.

De ethiek van genoombewerking trekt veel aandacht in Europese lidstaten. Het standpunt van de Ethische Commissie van INRAE, het Franse nationaal instituut voor landbouw- en milieuonderzoek, biedt een perspectief op het verband tussen landbouw- en milieuoverwegingen. [125] In de verklaring van de Deense Raad voor ethiek onderstreepte een grote meerderheid van de leden dat 'het ethisch problematisch is om ggo-variëteiten af te wijzen als ze kunnen helpen bij het verlichten of oplossen van aanzienlijke problemen en er geen goede argumenten zijn om ze af te wijzen'. [126] Een ander waardevol punt werd naar voren gebracht door de Max Planck Society Ethics Council, die politici opriep 'om nieuwe en gewijzigde wetgeving na te streven die rekening houdt met de verschillen tussen conventionele genetische modificatie met behulp van recombinant-DNA-technologie en transgene-vrije genoombewerking'. [127] Het blijft hoe dan ook essentieel om rekening te houden met de verzameling van publieke standpunten en met de vraag hoe je die met wetenschappelijke kennis kunt weerleggen.

Met betrekking tot de lopende discussie over genoombewerking is het belangrijk om te verduidelijken over welk aspect van de technologie het precies gaat. Als er besluiten worden genomen op basis van beweringen die afwijken van het wetenschappelijk bewijs, moet dat met het oog op transparantie duidelijk worden gecommuniceerd. Voor dit doel is het belangrijk de feiten en de waarden te ontwarren, hoewel dit moeilijk kan zijn. Vaak kunnen wetenschappelijke beslissingen worden geïnterpreteerd als een soort *proxy* voor andere, niet-wetenschappelijke kwesties. Daarom is het vandaag de dag nog belangrijker om de wetenschappelijke feiten duidelijk te maken.

Er zijn bijvoorbeeld bekommernissen over de veiligheid van genoombewerking, in het bijzonder over de mogelijke *off-target* veranderingen die zouden kunnen optreden in de genetische blauwdruk van een plant. Dit is deels gebaseerd op misverstanden en deels op gebrek aan kennis. Wetenschappelijk bewijs toonde inmiddels aan dat genoombewerking specifiek en nauwkeuriger is in vergelijking met willekeurige mutagenesetechnieken. Toch blijft het belangrijk om rekening te houden met deze bezorgdheid over de veiligheid van genoombewerking. Verschillende gepubliceerde artikels rapporteerden over *off-target* veranderingen als gevolg van genoombewerking in zoogdier- en menselijke cellijnen, wat veel vragen oproept. Deze studies worden ook vaak genoemd in de context van genoombewerkingstoepassingen in planten, maar zijn ze relevant in een landbouwcontext? Veel studies bij planten tonen aan dat er geen of zeer weinig *off-target* veranderingen voorkomen in genoom-bewerkte gewassen. [71, 128]

Bovendien zorgt het veredelen van gewassen op zichzelf onvermijdelijk voor een vermenging van de genetische blauwdrukken van de ouders, wat veel uitgebreidere veranderingen veroorzaakt dan de kleine aanpassingen die door genoombewerking worden geïntroduceerd. Vanuit wetenschappelijk oogpunt is het belangrijk te benadrukken dat wetenschappers ernaar streven de voorspelbaarheid van genoombewerking te verbeteren, hoewel dit door het publiek foutief kan worden geïnterpreteerd en als onveilig kan worden ervaren.

Een andere zorg is dat genoom-bewerkte planten als 'onnatuurlijk' worden gepercipieerd. Mensen hebben sinds het ontstaan van de landbouw gebruik gemaakt van de natuurlijke genetische variatie en hebben er altijd voor gekozen om gewassen te selecteren met eigenschappen die voor hen en hun gebruik gunstig en geschikt waren. In dat opzicht kunnen alle voedingsproducten die wij in onze tijd consumeren als 'onnatuurlijk' worden beschouwd. Anderzijds – het is hier al herhaaldelijk gezegd – kunnen mutaties ook spontaan in de natuur voorkomen, en dus zouden ze als 'natuurlijk' moeten worden beschouwd. Dit meningsverschil kan worden verklaard omdat 'natuurlijkheid' ook verband houdt met waarden: 'natuurlijk' wordt door veel mensen geassocieerd met iets positiefs, 'onnatuurlijk' met iets negatiefs.

Dit alles illustreert hoe belangrijk het blijft om bij een bepaalde technologie de feiten, de waarden en de onwaarheden uit elkaar te houden. Publieksparticipatie moet daarom deel uitmaken van het beleidsvormingsproces over genoombewerking, met het oog op het voortdurend monitoren van de publieke opinie, het identificeren van tekortkomingen in de informatieverstrekking en het aanpakken van bekommernissen over specifieke toepassingen.

7. Misvattingen over genoombewerking

Om vooruitgang op het vlak van wetenschappelijke kennis te kunnen vertalen in innovaties zijn vier fundamentele ingrediënten nodig: hoogwaardig onderzoek, een innovatiesysteem dat een naadloze overgang van het onderzoek naar het productiesysteem mogelijk maakt, een regelgevend kader dat de introductie van veilige innovaties in de markt mogelijk maakt zonder onnodige beperkingen, en de acceptatie en implementatie door de consument van de door het productiesysteem voorgestelde innovaties.

Tegenwoordig komt genetische innovatie in de Europese landbouw pas na veel hindernissen op de markt, zowel vanwege beperkingen in de regelgeving als door het gebrek aan acceptatie door de voorstanders van de biolandbouw. De methode van gewasverbetering die momenteel het best wordt geaccepteerd, is gebaseerd op de kruising van bestaande variëteiten, inclusief met wilde verwanten en met planten die zijn verkregen door mutatieveredeling. De negatieve perceptie van genetische innovatie in de landbouw is voornamelijk gebaseerd op twee simpele aspecten, die beide gebaseerd zijn op logische denkfouten: 'oud is goed, nieuw is slecht' en 'natuurlijk is goed, kunstmatig is slecht'.

Om de negatieve perceptie bij het publiek over voedsel geproduceerd uit genoombewerkte gewassen te veranderen, is het noodzakelijk om de algemene kennis van de complexiteit van de voedselproductiesystemen te vergroten. Technologische verbeteringen in de landbouw hebben in de afgelopen eeuwen geleid tot een hogere productiviteit, redelijke prijzen voor voedingsmiddelen en het waarborgen van hoogwaardige voedselnormen. Landbouw is onlosmakelijk verbonden met wetenschappelijke vooruitgang en met de toegang tot innovatieve technologieën die de overdracht mogelijk maken van de laboratoria naar de eettafel. Om de problemen van de landbouw inzake ecologische, economische en sociale duurzaamheid op te lossen, is het essentieel dat we het pad van wetenschappelijke innovatie blijven volgen.

Over het algemeen is een groot deel van het brede publiek zich niet bewust van de rol van technologische innovaties in de landbouw, hoe die bijdragen aan ons economisch en sociaal welzijn, en hoe de vooruitgang in de landbouw ons zal helpen om het hoofd te bieden aan klimatologische tegenslagen. Aangezien steeds minder mensen in de primaire sector werken en steeds meer mensen geen contact meer hebben met de productie van hun voedsel, groeit in veel Europese landen een geromantiseerde visie op de landbouw, een gevolg van een verkeerd begrip van het landbouwsysteem. Dat is een fundamenteel door de mens gemaakt en kunstmatig systeem, geen natuurlijk ecosysteem. Het volgt als zodanig niet de wetten van natuurlijke evolutie, maar die van kunstmatige selectie. De landbouwomgeving verandert veel sneller dan een natuurlijke omgeving en gecultiveerde rassen moeten zich voortdurend aanpassen aan nieuwe groeiomstandigheden en bedreigingen. Dit maakt het noodzakelijk om continu nieuwe rassen te selecteren.

Om de consumenten bewust te maken is het belangrijk om over de rol van technologische innovaties in de landbouw te communiceren door middel van sprekende verhalen, in plaats van de technische aspecten en mogelijkheden van de technologie zelf uit te leggen. Genoombewerking heeft bijvoorbeeld het potentieel om regionale voedseltradities te beschermen en diversificatie te bevorderen. Die stelling kunnen we illustreren met een voorbeeld van de productie van traditionele wijnvariëteiten in Italië. De wijnindustrie is de meest winstgevende landbouwsector van Italië. [129] Ze kampt echter met een groot duurzaamheidsprobleem: er zijn grote hoeveelheden chemicaliën nodig om de oogst veilig te stellen. Een voorbeeld van zo'n traditionele druivensoort is Sangiovese, een druivensoort die wordt gebruikt voor de productie van rode wijnen in Toscane, zoals Chianti en Brunello. Klassieke veredeling voor een ziekteresistente Sangiovese is nauwelijks haalbaar zonder de kenmerken van deze traditionele variëteit te verliezen. Genoombewerking zou het mogelijk kunnen maken om de traditionele Sangiovese-variëteit te behouden en ze tegelijk te beschermen tegen schimmelziekten, zoals echte meeldauw.

Genoombewerking is eenvoudig te gebruiken en is kosten- en tijdbesparend. Veel onderzoekers in Europa beschikken over de expertise en infrastructuur om het potentieel van deze technologie te verkennen. In het geval van de Sangiovese-variëteit kan genoombewerking worden gebruikt om susceptibiliteitsgenen, genen die deze druif gevoelig maken voor de schimmel, te inactiveren, wat resulteert in resistentie tegen echte meeldauw. De belangrijkste voordelen zijn dat alle kenmerken van de variëteit behouden blijven, terwijl er minder nood is aan chemicaliën. Het inactiveren van susceptibiliteitsgenen door middel van genoombewerking is al met succes toegepast in tarwe, voor de resistentie tegen echte meeldauw, en in rijst, voor de resistentie tegen de verwoestende bacterievuurziekte. [78, 97, 130]

Het niet omarmen van nieuwe methoden voor plantenveredeling brengt ons tot de situatie waar we vandaag de dag in de wijnbouw zijn aanbeland: eeuwenoude wijnstokvariëteiten kunnen zichzelf niet langer verdedigen tegen schimmelpathogenen, waardoor voor hun bescherming het gebruik van grote hoeveelheden chemicaliën vereist is. Dit is niet de weg naar de duurzame landbouw waar we met z'n allen naar streven. Met het oog op een betere duurzaamheid en minder chemicaliën moeten we een beroep kunnen doen op de meest geavanceerde technologieën, die het verbeteren van het bestaande erfgoed aan variëteiten mogelijk maken en die het vermogen vergroten om te reageren op nieuwe uitdagingen van veranderende omgevingen. Tegelijk kunnen deze nieuwe technologieën bijdragen tot het verkleinen van de ecologische voetafdruk van de landbouw.

8. Vragen over intellectuele bescherming in de context van genoombewerking

Genoombewerking is een veelbelovende technologie, zowel voor medische als plantgerelateerde toepassingen. Volgens het Europese octrooirecht kun je plantensoorten en biologische processen die essentieel zijn voor de productie van planten, zoals kruising of selectie, niet octrooieren. [131] De grondgedachte hierachter is het uitsluiten van octrooierbaarheid van plantenveredelingsprocessen, waaronder conventionele verdelingsmethoden, die gebaseerd zijn op het seksueel kruisen van planten en de daaropvolgende selectie van planten met de gewenste eigenschap(en). [132] Sinds 1961 zorgt de International Union for the Protection of New Varieties of Plants (UPOV) voor een *sui generis*-vorm wat betreft de bescherming van de intellectuele eigendomsrechten van plantenkwekers. Het is een alternatief voor de patenten die in veel landbouwsectoren op grote schaal worden gebruikt. [133]

Uitvindingen met betrekking tot planten zijn octrooierbaar voor zover de technische haalbaarheid van de uitvinding niet beperkt blijft tot één specifiek plantenras. Daarbovenop zijn planten die zijn verkregen door een in wezen biologisch proces niet noodzakelijk uitgesloten van octrooierbaarheid, en wel op grond van de volgende redenering: als het proces van seksuele kruising en selectie een extra stap van technische aard omvat, waarbij een eigenschap in het genoom van de geproduceerde plant wordt geïntroduceerd of gewijzigd, dan is dat proces niet uitgesloten van octrooierbaarheid. Op voorwaarde dat de introductie of wijziging van die eigenschap niet het resultaat is van het mengen van de genen van de planten die zijn gekozen voor seksuele kruising. [132]

Genoom-bewerkte planten kunnen in principe worden gepatenteerd voor zover de technische haalbaarheid van de uitvinding niet beperkt blijft tot een specifiek plantenras. Het patentlandschap met betrekking tot genoombewerking en planten in Europa omvat een overvloed aan patenten en patentaanvragen die normaal gesproken niet binnen het bereik van conventionele veredeling vallen en evenmin worden beschouwd als in wezen biologische processen. De meeste van die octrooien en octrooiaanvragen, met name degene die vroeg zijn ingediend – dat wil zeggen rond 2013 –, hebben betrekking op meerdere toepassingen: mens, dier en plant. Veel van die octrooien en octrooiaanvragen zijn momenteel nog in verzet of in beroep bij het Europees Octrooibureau (EOB) en de juridische uitkomst is nog onzeker. Over het algemeen wordt verwacht dat uiteindelijk een breed scala aan octrooien met aanvragen voor planten zal worden toegekend. De toepassingen van genoombewerking variëren van mutagenese tot gencorrectie.

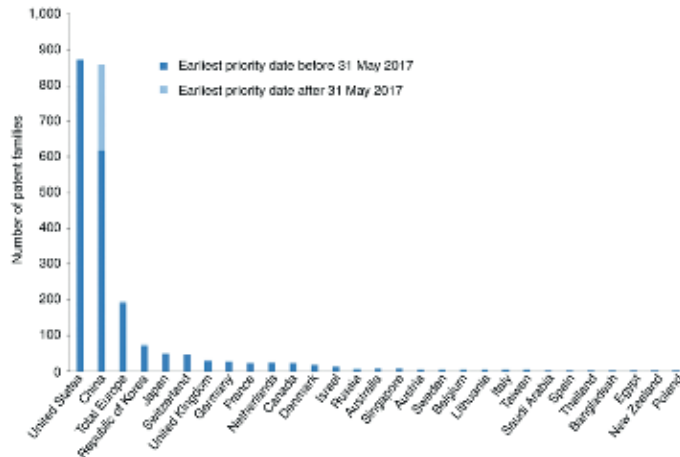
Zoals al besproken kan een genoom-bewerkte plant een DNA-verandering bevatten die mogelijk ook spontaan zou kunnen plaatsvinden. Dat kan problemen opleveren voor de bewijskracht, aangezien een genoom-bewerkte plant identiek kan zijn aan een plant die is geselecteerd na spontane mutatie of als gevolg van mutatieveredeling.

De meeste bezwaren, afgezien van de huidige technisch-juridische bezwaren tegen veel van de octrooien en octrooiaanvragen, zullen waarschijnlijk opduiken in het domein van de toepassingen op mensen. Tegen plantentoeepassingen zijn er niet veel bezwaren opgeworpen in de momenteel hangende zaken. Dat kan in de nabije toekomst veranderen. De gevolgen voor toekomstige generaties van genoom-bewerkte planten kunnen niet worden ingeschat, aangezien dit grotendeels afhangt van toekomstige ontwikkelingen in het economische en juridische kader.

Het patentlandschap voor genoombewerking en planten in Europa moet ook worden onderzocht in de context van de huidige regelgevingsaspecten van genoom-bewerkte producten in Europa. Het basisprincipe is dat regelgevingskwesaties en octrooirecht volledig gescheiden zijn. Octrooien kunnen worden verleend, maar er kunnen problemen rijzen voor het op de markt brengen van commerciële producten in Europa. Dat is zeker het geval voor genoombewerking van planten, een gevolg van de Hof van Justitie-uitspraak (zaak C-528/16). [2]

Wat zijn de gevolgen van deze uitspraak voor het landschap van de intellectuele eigendom? Octrooibeschermt in de EU blijft – voorlopig – mogelijk en staat open voor aanvragers van over de hele wereld. Onderzoek heeft echter aangetoond dat Europa niet langer een voorloper is als het gaat om innovatie in planten, en dus ook niet in octrooiaanvragen voor genoombewerking. [134] Juridische onzekerheid over de octrooieerbaarheid van planten in het algemeen, in combinatie met regelgevingsbeperkingen voor ggo-planten, vermindert de aantrekkingskracht van Europa voor plantgerelateerde innovatie. Als gevolg hiervan is het aantal octrooiaanvragen voor genoombewerking in de landen in Europa gering in vergelijking met de VS en China (Figuur 10). Het is een spijtige zaak dat de overgrote meerderheid van de innovatie in dit domein in handen is van Amerikaanse universiteiten, die de technologie exclusief in licentie hebben gegeven aan een select aantal commerciële bedrijven. [135] Dit kan leiden tot een concentratie van intellectuele eigendommen bij een beperkt aantal multinationale spelers die toegang tot de technologie voor kleinere bedrijven vrijwel onmogelijk kunnen maken.

Samenvattend: octrooibeschermt voor genoom-bewerkte planten is mogelijk, maar het kan niet worden uitgesloten dat er in de toekomst ethische bezwaren kunnen worden opgeworpen. Die zullen waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk overlappen met de bezwaren tegen octrooien voor transgene planten (planten met DNA vreemd aan de soort). Genoombewerking brengt nieuwe en boeiende ontwikkelingen in plantenveredeling met zich mee, waarbij de discussie over de octrooieerbaarheid van planten helemaal opnieuw geopend kan worden, te meer daar we momenteel getuige zijn van een nogal volatiel en onzeker wettelijk en jurisprudentieel kader voor uitvindingen met betrekking tot planten.



Figuur 10. Aantal patentfamilies gerelateerd aan het CRISPR-Cas-systeem per land. Waarden komen overeen met het totale aantal octrooifamilies. *Total Europe* omvat Europese landen. Donkerblauw geeft patenten aan met een prioriteitsdatum tot 31 mei 2017. Lichtblauw geeft extra patenten aan die publiek beschikbaar zijn op de datum van de laatste update (prioriteitsdatum tot 31 december 2017). Figuur overgenomen van Martin-Laffon et al., 2019. [134]

Ondertussen vinden de meeste innovaties op het gebied van genoombewerking buiten Europa plaats en ontmoedigt de huidige rechtsonzekerheid investeringen in het onderzoek naar genoombewerking. De huidige verordeningen maken het ontwikkelen en op de markt brengen van genoom-bewerkte planten in Europa erg moeilijk, maar ze hebben geen effect op de octrooieerbaarheid. Het is van cruciaal belang ervoor te zorgen dat ook kmo's kunnen profiteren van het gebruik en de toepassing van genoombewerking. Voor hen moet de drempel om genoom-bewerkte gewassen op de markt te brengen zo laag mogelijk blijven. Door een brede toegang tot de technologie te garanderen kunnen we voorkomen dat die slechts aan een handvol multinationale ondernemingen ten goede zal komen.

9. Beleidsopties voor genoombewerking van gewassen

De uitspraak van het Europees Hof van Justitie (Hof van Justitie) in de zaak C-528/16 wordt door de Europese autoriteiten en door de autoriteiten van de EU-lidstaten zo geïnterpreteerd dat alle genoom-bewerkte gewassen, ongeacht de aard van de aangebrachte wijzigingen of DNA-veranderingen, onderworpen zijn aan de bepalingen van richtlijn 2001/18/EG (de ggo-richtlijn). [2, 3] Op basis van twee decennia ervaring met de marktintroductie van ggo's moet worden geconcludeerd dat het reguleren van genoom-bewerkte organismen als ggo's de facto hun ontwikkeling en marktintroductie in Europa blokkeert, met name voor de teelt in Europa.

De Europese Unie heeft verschillende beleidsopties om de huidige situatie aan te pakken:

- a. Het nulscenario: niets doen
- b. De bestaande mechanismen in de EU-ggo-wetgeving benutten
- c. Een beperkte wijziging aanbrengen in de EU-ggo-wetgeving
- d. De EU-ggo-wetgeving grondig herzien

a. Het nulscenario: niets doen.

Als de EU niet optreedt, zou de huidige situatie blijven bestaan. Dit zou betekenen dat de ontwikkeling en marktintroductie van een genoom-bewerkt gewas de facto onmogelijk zouden blijven. Het zou ook betekenen dat de huidige handavingsproblemen – gewassen met kleine bewerkingen kunnen niet worden opgespoord – zouden blijven bestaan. Alles bij het oude laten zal waarschijnlijk ook leiden tot handelsverstoringen, omdat in andere delen van de wereld genoom-bewerkte gewassen verder zullen worden ontwikkeld en op de markt zullen worden gebracht. Deze producten kunnen naar de EU worden geëxporteerd en kunnen zelfs onopgemerkt het grondgebied van de EU binnenkomen. Niets doen heeft te veel nadelen en is daarom geen echte optie.

b. Benut het bestaande mechanisme in de EU-ggo-wetgeving

De ggo-richtlijn bevat in artikel 7 de mogelijkheid om gedifferentieerde procedures in te voeren voor bepaalde ggo's, wat resulteert in minder uitgebreide dossiers en risicoanalyse-eisen voor die ggo's. Dit artikel kan alleen worden toegepast op ggo's waarmee voldoende ervaring is opgedaan met de introductie in bepaalde ecosystemen én als de ggo's voldoen aan specifieke criteria. Deze gedifferentieerde procedures kunnen dus niet vanaf het begin op genoom-bewerkte organismen worden toegepast. De toepassing van artikel 7 zou ook inhouden dat alle genoom-bewerkte organismen als ggo's worden beschouwd, waarvoor etikettering vereist is. Daardoor blijft dan de huidige discriminerende situatie – waarin een organisme met een specifieke mutatie die met moderne hulpmiddelen is gegenereerd anders wordt behandeld dan een organisme met dezelfde mutatie verkregen via

conventionele methoden – bestaan. Het lost evenmin het handhavingsprobleem op. Bovendien zullen de gedifferentieerde procedures enkel werken als de EU-lidstaten willen dat het werkt en ze niet op dezelfde politiek geïnspireerde manier stemmen zoals voor ggo's vandaag de dag.

c. Een beperkte wijziging in de EU-ggo-wetgeving

Een andere beleids optie bestaat erin een beperkte wijziging in de EU-ggo-wetgeving door te voeren, die het toepassingsgebied zou afstemmen op de wetgeving in andere grote landen. Een dergelijke beperkte wijziging zou organismen waarin wijzigingen zijn aangebracht die ook spontaan in de natuur kunnen ontstaan of die het gevolg kunnen zijn van conventionele veredeling, buiten het bereik van de richtlijn doen vallen. De reikwijdte van de EU-ggo-wetgeving zou dan in overeenstemming zijn met die van het Protocol van Cartagena inzake bioveiligheid bij het Verdrag inzake biologische diversiteit. Het is belangrijk te beseffen dat, toen de EU het Protocol van Cartagena in 2003 implementeerde, zij haar ggo-definitie niet veranderde op basis van het oordeel dat de verschillen tussen de definities van een genetisch en een levend gemodificeerd organisme (ggo en lmo) geen operationele gevolgen hadden. Vandaag de dag moeten we concluderen dat die verschillen belangrijke operationele gevolgen hebben, die niet kunnen worden genegeerd. Een kleine wijziging van de EU-ggo-richtlijn zou ook het detectie- en handhavingsprobleem oplossen en verstoringen van de internationale handel voorkomen.

Technisch gezien zijn er enkele juridische opties om het bereik van de wetgeving te beperken:

1. de EU-ggo-definitie in artikel 2 van de EU-ggo-richtlijn wijzigen om haar in overeenstemming te brengen met de lmo-definitie van het Cartagena-protocol inzake bioveiligheid.
2. Voeg aan bijlage 1A, deel 2, van de EU-ggo-richtlijn vormen van genoombewerking toe waarvan wordt aangenomen dat ze niet leiden tot genetische modificatie. Dat zijn in wezen die vormen die veranderingen introduceren die ook spontaan in de natuur kunnen ontstaan of het gevolg zijn van conventionele veredeling.
3. Neem in artikel 2 van de EU-ggo-richtlijn een definitie van mutagenese op die ook de moderne, gerichte vormen van mutagenese omvat.
4. Voeg aan bijlage 1B van de EU-ggo-richtlijn moderne, gerichte vormen van mutagenese toe.

Het voordeel van optie 1 en 2 is dat deze wijzigingen een volledige harmonisatiemaatregel zouden zijn, terwijl bij optie 3 en 4 de EU-lidstaten nog steeds nationale regelgevingsvoorschriften voor die organismen zouden kunnen invoeren, tot het niveau van wat van toepassing is op ggo's. Bovendien moet elke wijziging in het toepassingsgebied van richtlijn 2001/18/EG ook worden opgenomen in richtlijn (EU) 2009/41 over het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen.

Het is belangrijk te beseffen dat een voorstel om de EU-ggo-richtlijn te herzien met het oog op een beperkte wijziging niet garandeert dat een dergelijke beperkte wijziging ook zal worden gerealiseerd. Zodra een dergelijk wetgevingsvoorstel door de Europese Commissie is gelanceerd, staat het open voor discussie en wijziging door het Europees Parlement en kan het resultaat niet worden voorspeld. De huidige internationale context moet als leidraad dienen om te voorkomen dat de besprekingen in allerlei richtingen gaan en ervoor zorgen dat het eindresultaat in harmonie is met de situatie in grote andere landen in de wereld. [122, 123] De wetenschappelijke gemeenschap en belangrijke andere belanghebbenden, zoals de zaadsector, zijn grote voorstanders van een dergelijke beperkte wijziging om de EU-ggo-wetgeving op één lijn te brengen met de wetgeving in andere landen.

c. Werk een grondige herziening van de EU-ggo-wetgeving uit

Er is bij wetenschappers een toenemende consensus dat de EU-ggo-richtlijn niet langer in overeenstemming is met onze huidige wetenschappelijke inzichten. Door de jaren heen is gebleken dat niet het gebruik van een bepaalde techniek de veiligheid van een organisme zal bepalen, maar wel de genetische en fenotypische kenmerken van dat organisme. De huidige wetgeving wordt als te procesgericht beschouwd. Een risicogebaseerde benadering op basis van de productkenmerken vindt men geschikter.

De moeilijkheid om te proberen een grondige herziening van de ggo-wetgeving uit te werken, is dat hierdoor de hele ggo-richtlijn aan een veel fundamenteelere discussie wordt blootgesteld. Een dergelijke discussie zal erg moeilijk worden en zeer lang duren. Het is ook buitengewoon moeilijk om te voorspellen in wat voor reguleringsregime dit zou resulteren. Men moet zich ook realiseren dat het erg moeilijk is een reguleringsstelsel te bedenken dat niet het risico zou lopen om de meeste conventioneel veredelde organismen, een klasse van organismen waarvan wordt aangenomen dat ze een geschiedenis van veilig gebruik hebben, binnen de werkingssfeer te brengen. Met deze optie is er ook een reëel risico dat we in een regelgevend systeem terechtkomen dat opnieuw niet in harmonie zal zijn met die in grote andere delen van de wereld. Elke discussie over een meer uitgebreide herziening van het ggo-regelgevingskader vindt daarom beter niet op korte termijn plaats, maar moet binnen een langetermijnstreven passen. Europa zou deze uitdaging ook beter niet alleen aangaan. Dit moet op een hoger internationaal niveau worden besproken.

10. Conclusie

Het symposium 'Genome Editing for Crop Improvement', georganiseerd door KVAB en ALLEA, verzamelde in Brussel professionals uit verschillende disciplines die geïnteresseerd waren in het bespreken van de manieren waarop Europa verder zou kunnen gaan met de toepassingen van genoombewerking in gewassen. De wetenschappelijke gegevens die tijdens het symposium werden gepresenteerd bevestigden dat de nieuwe methodologieën, die gebaseerd zijn op het nauwkeurig richten van moleculaire editors op de genetische blauwdruk, nuttig zijn om nieuwe eigenschappen in gewassen te genereren. Die kunnen daardoor het hoofd bieden aan belangrijke uitdagingen in de landbouw. De methodologieën worden op grote schaal toegepast in het onderzoek en in sommige niet-Europese landen zijn genoom-bewerkte gewassen in veredelingsprogramma's opgenomen en worden er veldproeven uitgevoerd. De centrale vragen waarover tijdens het symposium werd gedebatteerd, onderzochten hoe we in Europa voordeel kunnen halen uit de mogelijkheden die deze technologieën bieden, binnen het kader van de bestaande regelgeving en met name na de uitspraak van het Europees Hof van Justitie (zaak C-528/16).

Uit de presentaties en de discussies concluderen we het volgende:

1. De technieken voor genoombewerking maken een nauwkeurige wijziging van specifieke DNA-sequenties in de genomen van verschillende gewassen mogelijk. De methoden worden continu verbeterd en er is aangetoond dat vragen met betrekking tot *off-target* effecten of de aanwezigheid van vreemde DNA-sequenties kunnen worden opgelost.
2. Uit de beschikbare informatie blijkt dat genoombewerking het proces van plantenveredeling versnelt en dat het breed wordt toegepast in publiek en particulier onderzoek. Het biedt een toenemend aantal genetische oplossingen voor de problemen waarmee de landbouw in Europa en wereldwijd wordt geconfronteerd.
3. De nieuwe technologieën worden geconfronteerd met maatschappelijke en ethische vragen die vergelijkbaar zijn met wat we zien bij andere nieuwe benaderingen in de voedselproductie. Dit is een zeer gevoelige kwestie, vooral in Europa. De prioriteiten voor de toepassing van nieuwe technologieën lijken verband te houden met voedselzekerheid, voedselveiligheid en duurzaamheid van de voedselproductie.
4. Invloedrijke sectoren van de Europese samenleving zijn zich niet bewust van de waarde van innovatie in de landbouw, inclusief innovatie die nodig is voor het behoud van traditionele variëteiten. Een nieuw verhaal voor de Europese voedselproductie, dat het belang van innovatieve, efficiëntere benaderingen in de hele waardeketen omvat, dringt zich op.
5. Het huidige wettelijk kader voor ggo's zal, als het strikt wordt toegepast op genoom-bewerkte planten, leiden tot problematische situaties waarin het onderscheid wordt gemaakt tussen de mutaties die worden geproduceerd

door genoombewerking en de mutaties die spontaan optreden of het gevolg zijn van andere vormen van mutagenese. Ook de traceerbaarheid en etikettering van voedselproducten die afkomstig zijn van genoom-bewerkte planten, zoals voorgeschreven door de huidige Europese regelgeving, zullen zeer problematisch zijn.

6. De Europese regelgeving, zoals die momenteel wordt gehandhaafd voor ggo-planten, leidt tot een zware economische last voor wie de goedkeuring van nieuwe rassen aanvraagt. Deze kosten worden onevenredig hoog bij een aanvraag tot goedkeuring van genoom-bewerkte gewassen. Dat kan een aanzienlijk concurrentienadeel opleveren voor Europese openbare en particuliere veredelaars.
7. De problemen inzake intellectuele eigendom van genoom-bewerkte genen en planten die bewerkte genen bevatten, moeten worden opgelost met inachtneming van de huidige wetgeving, en in het bijzonder van de internationale overeenkomsten die specifiek zijn opgesteld om nieuwe plantensoorten te beschermen.
8. Europese onderzoeksinstituten en academies hebben herhaaldelijk aangedrongen op steun voor het inzetten van biotechnologische benaderingen om door de landbouw opgeworpen vragen op te lossen. Een passend kader voor risicobeoordeling op basis van een wetenschappelijke analyse van de verkregen producten kan vereist zijn.
9. De Europese Unie bevindt zich mogelijk in een impasse na de uitspraak van het Europees Hof van Justitie over genoom-bewerkte planten. Alle mogelijke alternatieven moeten worden verkend: het zoeken naar verdere verduidelijking van de uitspraak; het benutten van bestaande mechanismen in de EU-wetgeving; kleine wijzigingen in de EU-wetgeving; een volledige herziening van de ggo-wetgeving. Niets doen lijkt voor Europa in de huidige situatie geen optie.

11. Aanbevelingen

1. Genoombewerking is een nieuwe veredelingstechniek die het nauwkeurig richten en vervolgens wijzigen van specifieke DNA-sequenties in de genomen van gewassen en andere organismen mogelijk maakt. Het wordt algemeen toegepast in publiek en privaat plantenonderzoek. De wetenschappelijke gemeenschap prijst unaniem de voordelen voor gewasverbetering, meer bepaald met het oog op de klimaatverandering en op duurzaamheid. De uitspraak van het Europees Hof van Justitie van 25 augustus 2018, waardoor genoom-bewerkte planten moeten worden onderworpen aan de algemene beperkende bepalingen van de Europese ggo-wetgeving, verhindert het gebruik van deze technologie voor gewasverbetering in Europa. We raden aan de bestaande ggo-richtlijn te herzien, waardoor ze de huidige wetenschappelijke kennis en het bewijs over genoombewerking zal weerspiegelen.
2. Al meer dan 10.000 jaar vertrouwen plantenveredeling en gewasverbetering op veranderingen in de genetische blauwdruk van planten die spontaan ontstaan of worden teweeggebracht door methodes die steunen op willekeurige processen. Het ontwikkelen van nieuwe gewassen als resultaat van dergelijke veranderingen vereist een rigoureuze en tijdrovende selectie en kan tientallen jaren in beslag nemen. Genoombewerking maakt het mogelijk om dergelijke veranderingen op een veel nauwkeurigere en efficiëntere manier te introduceren, zonder vreemde genen toe te voegen aan de nieuw ontwikkelde gewassen. We raden aan dat genoombewerking die leidt tot de introductie van veranderingen die ook van nature kunnen voorkomen en die geen vreemd DNA introduceren, worden vrijgesteld van de toepassing van de ggo-wetgeving.
3. De landbouw kampt momenteel met grote problemen, in Europa en wereldwijd. Met name de snelheid waarmee de sector wordt beïnvloed door klimaatverandering is beangstigend. Genoombewerking biedt een toenemend scala aan oplossingen voor een efficiëntere selectie van gewassen die klimaatbestendig zijn, minder inbreng van meststoffen en pesticiden vereisen en bijdragen aan het behoud van natuurlijke hulpbronnen. We raden de regeringen aan deze boodschap te onderschrijven met het oog op het welzijn van alle EU-burgers.
4. De classificatie van planten die het resultaat zijn van genoombewerking als gereguleerde ggo, leidt tot aanzienlijke en oneerlijke concurrentienadelen voor Europese publieke en particuliere plantenveredelaars. Het brengt onevenredige economische kosten met zich mee voor de ontwikkeling en goedkeuring van genoom-bewerkte variëteiten en verlamt het gebruik van genoombewerking voor gewasverbetering in Europa. Terwijl de wetgeving van veel niet-EU-landen het gebruik van genoombewerking vergemakkelijkt, maakt de EU-wetgeving een fundamenteel onderscheid tussen gewassen, afhankelijk van hoe ze worden geproduceerd: door genoombewerking of

door traditionele veredelingsmethoden. De toepassing van dit onderscheid is in de meeste gevallen technisch onmogelijk. De traceerbaarheid en etiketteringsvereisten die de huidige Europese ggo-voorschriften opleggen, zullen daarom zeer moeilijk, zo niet onmogelijk, te handhaven zijn bij voedsel dat met genooimbewerking is geproduceerd en in de EU wordt ingevoerd. Tegelijk mogen Europese veredelaars niet dezelfde gewassen telen. We raden de regeringen aan om de economische consequenties van de uitspraak van het Hof van Justitie inzake genooimbewerking grondig te analyseren en waar nodig aan te kaarten bij de bevoegde Europese instanties.

5. Bij het beoordelen van het risico dat genooimbewerking van gewassen voor de menselijke gezondheid en het milieu met zich meebrengt, mag de wetgever niet vertrouwen op hypothetische veronderstellingen, maar moet hij uitgaan van wetenschappelijke bewijsvoering die overtuigend aantoont dat gewassen die afkomstig zijn van genoom-bewerkte gewassen geen andere risico's opleveren dan gewassen die het resultaat zijn van traditionele veredelingsmethoden. Aangezien de bescherming van de menselijke gezondheid en het milieu een essentiële doelstelling is bij de regulering van nieuwe voedselproductiemethoden, moet ook rekening worden gehouden met de vele wetgevende waarborgen op EU-niveau. Een dergelijke wetgeving heeft al betrekking op de ontwikkeling, productie, commercialisering en consumptie van niet-ggo-gewassen die worden geproduceerd door zowel traditionele als nieuwe verdelingstechnieken. Bij het reguleren van genooimbewerking moet de wetgever ook rekening houden met de voordelen van deze technologie (inclusief de nadelen van het niet-gebruik ervan).
6. De voedselproductie is een gevoelig onderwerp. We raden een brede dialoog over nieuwe verdelingstechnologieën aan, met alle relevante belanghebbenden en met het grote publiek. We merken hierbij op dat niet alle sectoren van de Europese samenleving zich voldoende bewust zijn van het belang van innovatie in de landbouw, ook als het gaat om het behoud van traditionele variëteiten. Een verhaal over de Europese voedselproductie waarin het belang van innovatieve en efficiëntere benaderingen in de hele waardeketen wordt opgenomen en dat toegankelijk is voor het brede publiek, is noodzakelijk.
7. Vlaanderen is wereldleider in het domein van de plantenwetenschap. De regio heeft een lange traditie in biotechnologische oplossingen voor gewasverbetering, waarvan er vele massaal en over de hele wereld worden gebruikt, behalve in de EU. Daar verhindert de verouderde ggo-wetgeving veel op wetenschap gebaseerde innovatie. Door genooimbewerking toe te passen in gewasverbetering – ook met het oog op duurzaamheid en de nieuwe klimaatnoden – kan Vlaanderen een leidende regio worden met wereldwijde impact én met de bijbehorende belangrijke economische voordelen. We raden Vlaanderen aan het voortouw te nemen in een wetenschappelijk onderbouwde herziening van de Europese ggo-wetgeving.

Referenties

- [1] Modrzejewski D., Hartung F., Sprink T., Krause D., Kohl C., Wilhelm R. (2019). What is the available evidence for the range of applications of genome-editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated off-target effects: a systematic map. *Environmental Evidence* 8, 27
- [2] Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018. Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de L'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Case C-528/16. ECLI:EU:C:2018:583. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>
- [3] Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590472034900&uri=CELEX:32001L0018>
- [4] Statement by the Group of Chief Scientific Advisors (2018) A Scientific Perspective on the Regulatory Status of Products Derived from Gene Editing and the Implications for the GMO Directive. Available at: https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/2018_11_gcsa_statement_gene_editing_1.pdf
- [5] Bioteknologiradet (2018). A forward-looking regulatory framework for GMO. Available at: <http://www.bioteknologiradet.no/filarkiv/2018/12/2018-12-03-Sammendrag-genteknologiloven-Bioteknologir%C3%A5det-ENGELSK-for-web.pdf>
- [6] Ethics Council of the Max Planck Society (2019). Discussion paper focusing on the scientific relevance of genome editing and on the ethical, legal and societal issues potentially involved (<https://www.mpg.de/13811476/DP-Genome-Editing-EN-Web.pdf>).
- [7] Habets M., van Hove L., van Est R. (2019). Genome editing in plants and crops: towards a modern biotechnology policy focused on differences in risks and broader considerations. Rathenau Instituut; https://www.rathenaunl/sites/default/files/2019-06/Genome%20editing%20in%20plants%20and%20crops%20-%20Rathenau%20Instituut_1.pdf
- [8] The National Academy of Sciences Leopoldina; the German Research Foundation (DFG) and the Union of German Academies of Sciences (2019). Towards a scientifically justified, differentiated regulation of genome edited plants in the EU (https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/2019_Stellungnahme_Genomeditierte_Pflanzen_short_en_web.pdf).
- [9] Commissie Genetische Modificatie (COGEM), Bergmans H., Kleinjans R., Poort L., Kortleven W.-J. (2020). Uitspraak van het Europees Hof over gene editing en de ggo-regelgeving. Reikwijdte en consequenties. Available at: <https://cogem.nl>

net/app/uploads/2020/03/CGM-2020-03-ECGE-Eindrapport-uitspraak-europees-Hof.pdf

[10] European Academies Science Advisory Council (EASAC) (2020). The regulation of genome-edited plants in the European Union (<https://www.ria.ie/sites/default/files/the-regulation-of-genome-edited-plants-in-the-european-union.pdf>).

[11] The dispute in the proceedings before the Conseil d'Etat and the questions referred for a preliminary ruling are described in Opinion of Advocate General Bobek delivered on 18 January 2018, par.20-38, ECLI:EU:C:2018:20 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590472234905&uri=CELEX:62016CC0528>), and in the Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018, Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt, C-528/16, par. 20-25, ECLI:EU:C:2018:583. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>

[12] Council Directive 2002/53/EC of 13 June 2002 on the common catalogue of varieties of agricultural plant species. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32002L0053>

[13] Opinion of Advocate General Bobek delivered on 18 January 2018 (p.24-38). ECLI:EU:C:2018:20 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590472234905&uri=CELEX:62016CC0528>), and the judgment of the Court

[14] Opinion of Advocate General Bobek delivered on 18 January 2018 (p.24-38). ECLI:EU:C:2018:20 (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590472234905&uri=CELEX:62016CC0528>), and the judgment of the Court, par. 100

[15] Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018. Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Case C-528/16. ECLI:EU:C:2018:583, par. 41. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>

[16] Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018. Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Case C-528/16. ECLI:EU:C:2018:583, par. 42-43. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>

[17] Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018. Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Case C-528/16. ECLI:EU:C:2018:583, par. 50, 52 and 53. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>

[18] Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018. Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de L'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Case C-528/16. ECLI:EU:C:2018:583, par. 49 and 50. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>

[19] Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018. Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de L'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Case C-528/16. ECLI:EU:C:2018:583, par. 47. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>

[20] Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018. Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de L'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Case C-528/16. ECLI:EU:C:2018:583, par. 48. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>

[21] Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018. Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de L'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Case C-528/16. ECLI:EU:C:2018:58, par. 45 and 46. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>

[22] Judgment of the Court of Justice of 25 July 2018. Confédération Paysanne and Others v. Premier Ministre and Ministre de L'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Case C-528/16. ECLI:EU:C:2018:583, par. 51. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1590471867015&uri=CELEX:62016CJ0528>

[23] Organismes obtenus par mutagenèse n° 388649 (<https://www.conseil-etat.fr/ressources/decisions-contentieuses/dernieres-decisions-importantes/conseil-d-etat-7-fevrier-2020-organismes-obtenus-par-mutagenese>) and Press release "Certains organismes obtenus par mutagenèse doivent respecter la réglementation OGM" (<https://www.conseil-etat.fr/actualites/actualites/certains-organismes-obtenus-par-mutagenese-doivent-respecter-la-reglementation-ogm>).

[24] New Zealand Hazardous Substances and new Organism Act of 1996. Available at: <http://www.legislation.govt.nz/act/public/1996/0030/latest/DLM381222.html>

[25] Regulation of 1998. Hazardous Substances and New Organisms (Organisms Not Genetically Modified) Regulations 1998, Art. 3,1 (ba). Available at: <http://www.legislation.govt.nz/regulation/public/1998/0219/latest/whole.html>

[26] High Court of New Zealand (2014) [2014] NZHC 1067 [20 May 2014] The Sustainability Council of New Zealand Trust v The Environmental Protection Authority (<https://forms.justice.govt.nz/search/Documents/pdf/jdo/76/alfresco/>

[service/api/node/content/workspace/SpacesStore/1594ff52-8c2c-4bf5-8f15-29dbcecc6fa9/1594ff52-8c2c-4bf5-8f15-29dbcecc6fa9.pdf](https://www.royalsociety.org.nz/assets/Uploads/Gene-Editing-Legal-and-regulatory-implications-DIGITAL.pdf)).

[27] Fritsche S., Poovaiah C., MacRae E., Thorlby G. (2018). A New Zealand perspective on the application and regulation of gene editing. *Front Plant Sci* 9, 1323

[28] Royal Society Te Apārangi (2019). Gene editing. Legal and regulatory implications (<https://www.royalsociety.org.nz/assets/Uploads/Gene-Editing-Legal-and-regulatory-implications-DIGITAL.pdf>).

[29] Ellens K.W., Levac D., Pearson C., Savoie A., Strand N., Louter J., Tibelius C. (2019). Canadian regulatory aspects of gene editing technologies. *Transgenic Res* 28, 165-8

[30] Smyth S.J. (2019). Regulation of genome editing in plant biotechnology: Canada. In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology*, Dederer H.-G., Hamburger D. Eds, p 111-35.

[31] Lassoued R., Macall D.M., Smyth S.J., Phillips P.W.B., Hessel H. (2020). How should we regulate products of new breeding techniques? Opinion of surveyed experts in plant biotechnology. *Biotechnology Reports* 26, e00460

[32] Government of Canada, Regulating agricultural biotechnology in Canada. Available at: <https://www.inspection.gc.ca/plant-health/plants-with-novel-traits/general-public/regulating-agricultural-biotechnology/eng/1338187581090/1338188593891>

[33] Smyth S., Kerr W.A., Phillips P.W.B. (2019) *GM Agriculture and Food Security: Fears and Facts*.

[34] Government of Canada, Directive 94-08 (Dir 94-08) Assessment Criteria for Determining Environmental Safety of Plants With Novel Traits. Available at: <https://www.inspection.gc.ca/plant-health/plants-with-novel-traits/applicants/directive-94-08/eng/1512588596097/1512588596818>

[35] Eriksson D., Kershen D., Nepomuceno A., Pogson B.J., Prieto H., Purnhagen K., Smyth S., Wessler J., Whelan A. (2019). A comparison of the EU regulatory approach to directed mutagenesis with that of other jurisdictions, consequences for international trade and potential steps forward. *New Phytol* 222, 1673-84

[36] Lema M.A. (2019). Regulatory aspects of gene editing in Argentina. *Transgenic Res* 28, 147-50

[37] Whelan A.I., Lema M.A. (2019). Regulation of genome editing in plant biotechnology: Argentina. In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology. A Comparative Analysis of Regulatory Frameworks of Selected Countries and the EU*, Dederer H.-G., Hamburger D. Eds, p 19-62.

[38] Whelan A.I., Gutti P., Lema M.A. (2020). Gene editing regulation and innovation economics. *Front Bioeng Biotechnol* 8, 303

- [39] Regulation 173/2015 cited by A.I. Whelan and M.A. Lema on p. 45 in Regulation of genome editing in plant biotechnology: Argentina. In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology. A Comparative Analysis of Regulatory Frameworks of Selected Countries and the EU*, pp 19-62.
- [40] Friedrichs S., Takasu Y., Kearns P., Dagallier B., Oshima R., Schofield J., Moreddu C. (2019). An overview of regulatory approaches to genome editing in agriculture. *Biotechnology Research and Innovation* 3, 208-20
- [41] Metje-Sprink J., Menz J., Modrzejewski D., Sprink T. (2019). DNA-free genome editing: past, present and future. *Front Plant Sci* 9, 1957
- [42] In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology*, Dederer H-G, Hamburger D Eds, p 338.
- [43] Grossman M.R. (2019). Genetic engineering in the United States: regulation of crops and their food products. In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology*, Dederer H.-G., Hamburger D. Eds, p 263-312.
- [44] McCammon S.L., Mendelsohn M. (2019). Innovation and the regulation of products of agricultural biotechnology in the United States of America. *Transgenic Res* 28, 183-6
- [45] USDA-APHIS (1997) Introduction of organisms and products altered or produced through genetic engineering which are plant pests or which there is reason to believe are plant pests (7 CFR § 340.1, https://www.aphis.usda.gov/biotechnology/downloads/7_cfr_340.pdf)
- [46] Plant Protection Act of 2000. Available at: <https://www.aphis.usda.gov/brs/pdf/PlantProtAct2000.pdf>
- [47] USDA-APHIS (2020) Am I Regulated Under 7 CFR part 340? (https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/am-i-regulated/am_i_regulated)
- [48] USDA-APHIS (2018). Details on USDA Plant Breeding Innovations (https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/biotechnology/brs-news-and-information/2018_brs_news/pbi-details).
- [49] In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology*, Dederer H-G, Hamburger D Eds, p 343.
- [50] Hamburger D. (2019). Comparative analysis: The regulation of plants derived from genome editing in Argentina, Australia, Canada, the European Union, Japan and the United States. In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology*, Dederer H.-G., Hamburger D. Eds, p 313-63.
- [51] Ishii T. (2019). Regulation of genome editing in plant biotechnology: Japan. In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology*, Dederer H.-G., Hamburger D. Eds, p 239-62.

- [52] Tsuda M., Watanabe K.N., Ohsawa R. (2019). Regulatory status of genome-edited organisms under the Japanese Cartagena Act. *Front Bioeng Biotechnol* 7, 387
- [53] Cartagena protocol on biosafety of 2003. Available at: <http://bch.cbd.int/protocol/text/>
- [54] Regulations on the Use of Living Modified Organisms. Available at: https://www.env.go.jp/en/laws/nature/law_ccsubdrmo.pdf
- [55] Ministry of the Environment. To genome editing users. Available at: https://www.env.go.jp/press/2_2_%20genome%20editing_En.pdf
- [56] In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology*, Dederer H-G, Hamburger D Eds, p 341.
- [57] Ludlow K. (2019). Regulation of genome editing in plant biotechnology: Australia. In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology*, Dederer H.-G., Hamburger D. Eds, p 63-110.
- [58] Thygesen P. (2019). Clarifying the regulation of genome editing in Australia: situation for genetically modified organisms. *Transgenic Res* 28, 151-9
- [59] The Gene Technology Act N° 169 of 2000 (sect. 10). Available at: <https://www.legislation.gov.au/Details/C2016C00792>
- [60] The Gene Technology Regulations of 2001. Available at: <http://www.ogtr.gov.au/internet/ogtr/publishing.nsf/Content/reviewregulations-1>
- [61] Schedule 1B (ref 60)
- [62] Schedule 1A, item 11 (ref 60)
- [63] Schedule 1, item 4 and 10 (ref 60)
- [64] Ossowski S., Schneeberger K., Lucas-Lledó J.I., Warthmann N., Clark R.M., Shaw R.G., Weigel D., Lynch M. (2010). The rate and molecular spectrum of spontaneous mutations in *Arabidopsis thaliana*. *Science* 327, 92-94
- [65] Wang H., Studer A.J., Zhao Q., Meeley R., Doebley J.F. (2015). Evidence that the origin of naked kernels during maize domestication was caused by a single amino acid substitution in tga1. *Genetics* 200, 965-74
- [66] Jørgensen I.H. (1992). Discovery, characterization and exploitation of Mlo powdery mildew resistance in barley. *Euphytica* 63, 141-52
- [67] Lusser M., Rodríguez Cerezo E. (2012). Comparative regulatory approaches for new plant breeding techniques. Workshop Proceedings (<https://www.nbtplatform.org/background-documents/jrc-comparative-regulatory-approaches-for-nbts.pdf>)
- [68] Minoia S., Petrozza A., D’Onofrio O., Piron F., Mosca G., Sozio G., Cellini F., Bendahmane A., Carriero F. (2010). A new mutant genetic resource for tomato crop improvement by TILLING technology. *BMC Res Notes* 3, 69

- [69] European Academies Science Advisory Council (EASAC) (2013) Planting the future: opportunities and challenges for using crop genetic improvement technologies for sustainable agriculture. EASAC policy report. Available at: https://easac.eu/fleadmin/PDF_s/reports_statements/Planting_the_Future/EASAC_Planting_the_Future_FULL_REPORT.pdf
- [70] Qaim M. (2016) *Genetically modified crops and agricultural development*.
- [71] Lassoued R., Macall D.M., Smyth S.J., Phillips P.W.B., Hessel H. (2019). Risk and safety considerations of genome edited crops: Expert opinion. *Current Research in Biotechnology* 1, 11-21
- [72] Nogué F., Vergne P., Chevre A.-M., Chauvin J.-E., Bouchabké-Coussa O., Déjardin A., Chevreau E., Hibrand-Saint Oyant L., Mazier M., Barret P., Guiderdoni E., Sallaud C., Foucrier S., Devaux P., Rogowsky P.M. (2019). Crop plants with improved culture and quality traits for food, feed and other uses. *Transgenic Res* 28, 65-73
- [73] Qaim M. (2020). Role of new plant breeding technologies for food security and sustainable agricultural development. *Applied Economic Perspectives and Policy* 42, 129-50
- [74] The Global Commission on Adaptation (2019). Adapt now: a global call for leadership on climate resilience ([https://cdn.gca.org/assets/2019-09/Global Commission_Report_FINAL.pdf](https://cdn.gca.org/assets/2019-09/Global_Commission_Report_FINAL.pdf)).
- [75] Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2019). Agriculture and climate change – Challenges and opportunities at the global and local level – Collaboration on Climate-Smart Agriculture. Rome. 52 pp. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (<http://www.fao.org/3/CA3204EN/ca3204en.pdf>).
- [76] Shukla P.R., Skea J., Calvo Buendia E., Masson-Delmotte V., Pörtner H.O., Roberts D.C., Zhai P., Slade R., Connors S., Van Diemen R., Ferrat M., Haughey E., Luz S., Neogi S., Pathak M., Petzold J., Portugal Pereira J., Vyas P., Huntley E., Kissick K., Belkacemi M., Malley J. (2019) IPCC, 2019: *Climate Change and Land: an IPCC special report on climate change, desertification, land degradation, sustainable land management, food security, and greenhouse gas fluxes in terrestrial ecosystems* (<https://spiral.imperial.ac.uk/bitstream/10044/1/76618/2/SRCCL-Full-Report-Compiled-191128.pdf>)
- [77] EEA Report (2019) Climate change adaptation in the agriculture sector in Europe (<https://www.eea.europa.eu/publications/cc-adaptation-agriculture>)
- [78] Wang Y., Cheng X., Shan Q., Zhang Y., Liu J., Gao C., Qiu J.L. (2014). Simultaneous editing of three homoeoalleles in hexaploid bread wheat confers heritable resistance to powdery mildew. *Nat Biotechnol* 32, 947-51
- [79] Clasen B.M., Stoddard T.J., Luo S., Demorest Z.L., Li J., Cedrone F., Tibebu R., Davison S., Ray E.E., Daulhac A., Coffman A., Yabandith A., Retterath A., Haun

W., Baltés N.J., Mathis L., Voytas D.F., Zhang F. (2016). Improving cold storage and processing traits in potato through targeted gene knockout. *Plant Biotechnol J* 14, 169-76

[80] Zaidi S.S., Vanderschuren H., Qaim M., Mahfouz M.M., Kohli A., Mansoor S., Tester M. (2019). New plant breeding technologies for food security. 1. 363, 1390-1

[81] Okuzaki A., Ogawa T., Koizuka C., Kaneko K., Inaba M., Imamura J., Koizuka N. (2018). CRISPR/Cas9-mediated genome editing of the fatty acid desaturase 2 gene in *Brassica napus*. *Plant Physiol Biochem* 131, 63-9

[82] Wen S., Liu H., Li X., Chen X., Hong Y., Li H., Lu Q., Liang X. (2018). TALEN-mediated targeted mutagenesis of fatty acid desaturase 2 (FAD2) in peanut (*Arachis hypogaea* L.) promotes the accumulation of oleic acid. *Plant Mol Biol* 97, 177-85

[83] Sun Y., Jiao G., Liu Z., Zhang X., Li J., Guo X., Du W., Du J., Francis F., Zhao Y., Xia L. (2017). Generation of high-amylose rice through CRISPR/Cas9-mediated targeted mutagenesis of starch branching enzymes. *Front Plant Sci* 8, 298

[84] Li X., Wang Y., Chen S., Tian H., Fu D., Zhu B., Luo Y., Zhu H. (2018). Lycopene is enriched in tomato fruit by CRISPR/Cas9-mediated multiplex genome editing. *Front Plant Sci* 9, 559

[85] Sánchez-León S., Gil-Humanes J., Ozuna C.V., Giménez M.J., Sousa C., Voytas D.F., Barro F. (2018). Low-gluten, nontransgenic wheat engineered with CRISPR/Cas9. *Plant Biotechnol J* 16, 902-10

[86] Haun W., Coffman A., Clasen B.M., Demorest Z.L., Lowy A., Ray E., Retterath A., Stoddard T., Juillerat A., Cedrone F., Mathis L., Voytas D.F., Zhang F. (2014). Improved soybean oil quality by targeted mutagenesis of the fatty acid desaturase 2 gene family. *Plant Biotechnol J* 12, 934-40

[87] Demorest Z.L., Coffman A., Baltés N.J., Stoddard T.J., Clasen B.M., Luo S., Retterath A., Yabandith A., Gamo M.E., Bissen J., Mathis L., Voytas D.F., Zhang F. (2016). Direct stacking of sequence-specific nuclease-induced mutations to produce high oleic and low linolenic soybean oil. *BMC Plant Biol* 16, 225

[88] Zhou Z., Tan H., Li Q., Chen J., Gao S., Wang Y., Chen W., Zhang L. (2018). CRISPR/Cas9-mediated efficient targeted mutagenesis of RAS in *Salvia miltiorrhiza*. *Phytochemistry* 148, 63-70

[89] Zhang H., Si X., Ji X., Fan R., Liu J., Chen K., Wang D., Gao C. (2018). Genome editing of upstream open reading frames enables translational control in plants. *Nat Biotechnol* 36, 894-8

[90] Fister A.S., Landherr L., Maximova S.N., Gultinan M.J. (2018). Transient expression of CRISPR/Cas9 machinery targeting TcNPR3 enhances defense response in *Theobroma cacao*. *Front Plant Sci* 9, 268

- [91] Chandrasekaran J., Brumin M., Wolf D., Leibman D., Klap C., Pearlsman M., Sherman A., Arazi T., Gal-On A. (2016). Development of broad virus resistance in non-transgenic cucumber using CRISPR/Cas9 technology. *Mol Plant Pathol* 17, 1140-53
- [92] Jia H., Orbovic V., Jones J.B., Wang N. (2016). Modification of the PthA4 effector binding elements in Type I Cs LOB 1 promoter using Cas9/sg RNA to produce transgenic Duncan grapefruit alleviating Xcc Δ pthA4: dCs LOB 1.3 infection. *Plant Biotechnol J* 14, 1291-301
- [93] Jia H., Zhang Y., Orbović V., Xu J., White F.F., Jones J.B., Wang N. (2017). Genome editing of the disease susceptibility gene CsLOB1 in citrus confers resistance to citrus canker. *Plant Biotechnol J* 15, 817-23
- [94] Peng A., Chen S., Lei T., Xu L., He Y., Wu L., Yao L., Zou X. (2017). Engineering canker-resistant plants through CRISPR/Cas9-targeted editing of the susceptibility gene CsLOB1 promoter in citrus. *Plant Biotechnol J* 15, 1509-19
- [95] Wang X., Tu M., Wang D., Liu J., Li Y., Li Z., Wang Y., Wang X. (2018). CRISPR/Cas9-mediated efficient targeted mutagenesis in grape in the first generation. *Plant Biotechnol J* 16, 844-55
- [96] de Toledo Thomazella D.P., Brail Q., Dahlbeck D., Staskawicz B. (2016). CRISPR-Cas9 mediated mutagenesis of a DMR6 ortholog in tomato confers broad-spectrum disease resistance. *BioRxiv*, 064824
- [97] Zhang Y., Bai Y., Wu G., Zou S., Chen Y., Gao C., Tang D. (2017). Simultaneous modification of three homoeologs of TaEDR1 by genome editing enhances powdery mildew resistance in wheat. *Plant J* 91, 714-24
- [98] Njuguna E., Coussens G., Aesaert S., Neyt P., Anami S., Van Lijsebettens M. (2017). Modulation of energy homeostasis in maize and *Arabidopsis* to develop lines tolerant to drought, genotoxic and oxidative stresses. *Afrika Focus* 30, 66-76
- [99] Zhan X., Zhang F., Zhong Z., Chen R., Wang Y., Chang L., Bock R., Nie B., Zhang J. (2019). Generation of virus-resistant potato plants by RNA genome targeting. *Plant Biotechnol J* 17, 1814-22
- [100] Li M., Li X., Zhou Z., Wu P., Fang M., Pan X., Lin Q., Luo W., Wu G., Li H. (2016). Reassessment of the four yield-related genes Gn1a, DEP1, GS3, and IPA1 in rice using a CRISPR/Cas9 system. *Front Plant Sci* 7, 377
- [101] Braatz J., Harloff H.-J., 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, 935-42
- [102] Yang Y., Zhu K., Li H., Han S., Meng Q., Khan S.U., Fan C., Xie K., Zhou Y. (2018). Precise editing of CLAVATA genes in *Brassica napus* L. regulates multilocular silique development. *Plant Biotechnol J* 16, 1322-35

- [103] Bertier L.D., Ron M., Huo H., Bradford K.J., Britt A.B., Michelmore R.W. (2018). High-resolution analysis of the efficiency, heritability, and editing outcomes of CRISPR/Cas9-induced modifications of NCED4 in lettuce (*Lactuca sativa*). *G3: Genes, Genomes, Genet* 8, 1513-21
- [104] Wang W., Pan Q., He F., Akhunova A., Chao S., Trick H., Akhunov E. (2018). Transgenerational CRISPR-Cas9 activity facilitates multiplex gene editing in allopolyploid wheat. *CRISPR J* 1, 65-74
- [105] Rodríguez-Leal D., Lemmon Z.H., Man J., Bartlett M.E., Lippman Z.B. (2017). Engineering quantitative trait variation for crop improvement by genome editing. *Cell* 171, 470-80
- [106] Schiemann J., Dietz-Pfeilstetter A., Hartung F., Kohl C., Romeis J., Sprink T. (2019). Risk assessment and regulation of plants modified by modern biotechniques: current status and future challenges. *Annu Rev Plant Biol* 70, 699-726
- [107] De Jong P., Bertolotto E., De Seze I. (2018). From farm to fork: the regulatory status of non-GMO plant innovations under current EU law. *Bio-Science Law Review* 16, 251-66
- [108] Voigt B., Münichsdorfer A. (2019). Regulation of genome editing in plant biotechnology: European Union. In *Regulation of Genome Editing in Plant Biotechnology*, Dederer H.-G., Hamburger D. Eds, p 137-238.
- [109] Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32009L0041>
- [110] Directive 2001/95/EC of the European Parliament and of the Council of 3 December 2001 on general product safety. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX:32001L0095>
- [111] Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2002/178/oj>
- [112] Regulation (EU) 2015/2283 of the European Parliament and of the Council of 25 November 2015 on novel foods, amending Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council and repealing Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council and Commission Regulation (EC) No 1852/2001. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2015/2283/oj>
- [113] Regulation (EU) 2017/625 of the European Parliament and of the Council of 15 March 2017 on official controls and other official activities performed to ensure the application of food and feed law, rules on animal health and welfare,

plant health and plant protection products, amending Regulations (EC) No 999/2001, (EC) No 396/2005, (EC) No 1069/2009, (EC) No 1107/2009, (EU) No 1151/2012, (EU) No 652/2014, (EU) 2016/429 and (EU) 2016/2031 of the European Parliament and of the Council, Council Regulations (EC) No 1/2005 and (EC) No 1099/2009 and Council Directives 98/58/EC, 1999/74/EC, 2007/43/EC, 2008/119/EC and 2008/120/EC, and repealing Regulations (EC) No 854/2004 and (EC) No 882/2004 of the European Parliament and of the Council, Council Directives 89/608/EEC, 89/662/EEC, 90/425/EEC, 91/496/EEC, 96/23/EC, 96/93/EC and 97/78/EC and Council Decision 92/438/EEC (Official Controls Regulation). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/625/oj>

[114] Council Directive 85/374/EEC of 25 July 1985 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States concerning liability for defective products. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX:31985L0374>

[115] Directive 2004/35/CE of the European Parliament and of the Council of 21 April 2004 on environmental liability with regard to the prevention and remedying of environmental damage. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32004L0035>

[116] Zhang Y., Pribil M., Palmgren M., Gao C. (2020). A CRISPR way for accelerating improvement of food crops. *Nat Food* 1, 200-5

[117] European Network of GMO Laboratories (ENGL) (2015). Definition of minimum performance requirements for analytical methods of GMO testing. Available at: https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/doc/MPR%20Report%20Application%202010_2015.pdf

[118] The 3000 rice genomes project (2014). The 3,000 rice genomes project. *Gigascience* 3, 2047-217X-3-7

[119] Li S., Zheng Y.-c., Cui H.-r., Fu H.-w., Shu Q.-y., Huang J.-z. (2016). Frequency and type of inheritable mutations induced by γ rays in rice as revealed by whole genome sequencing. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B* 17, 905-15

[120] Scientific Advice Mechanism (SAM), Directorate-General for Research and Innovation (European Commission) (2017). New techniques in agricultural biotechnology (High Level Group of Scientific Advisors. Explanatory Note 02/2017; <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/103eb49f-4047-11e7-a9b0-01aa75ed71a1>)

[121] European Network of GMO Laboratories (ENGL) (2019) Detection of food and feed plant products obtained by new mutagenesis techniques. Available at: <https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/doc/JRC116289-GE-report-ENGL.pdf>

[122] Jorasch P. (2020). Will the EU stay out of step with science and the rest of the world on plant breeding innovation? *Plant Cell Rep* 39, 163-7

- [123] Schmidt S.M., Belisle M., Frommer W.B. (2020). The evolving landscape around genome editing in agriculture: Many countries have exempted or move to exempt forms of genome editing from GMO regulation of crop plants. *EMBO Rep* 2020, e50680
- [124] European Group on Ethics in Science and New Technologies (2016) Statement on Gene Editing. Available at: https://ec.europa.eu/research/ege/pdf/gene_editing_ege_statement.pdf
- [125] Inra-Cirad-Ifremer C.c.c.d.e. (2016). Avis 11 sur les nouvelles techniques d'amélioration des plantes. Available at: <https://www.ifremer.fr/content/download/116511/file/Avis-11-Comite-Ethique.pdf>
- [126] The Danish Council on Ethics (2019). Statement on GMO and ethics in a new era. Available at: https://www.etiskraad.dk/~media/Etisk-Raad/en/Publications/DCE_Statement_on_GMO_and_ethics_in_a_new_era_2019.pdf?la=da
- [127] Max Planck Society (2019). Statement on the scientific and translational impact of genome editing and arising ethical, legal and societal issues. Available at: <https://www.mpg.de/13509625/statement-genome-editing-englisch.pdf>
- [128] Gerashchenkov G.A., Rozhnova N.A., Kuluev B.R., Kiryanova O.Y., Gumerova G.R., Knyazev A.V., Vershinina Z.R., Mikhailova E.V., Chemeris D.A., Matniyazov R.T., Baimiev A.K., Gubaidullin I.M., Baimiev A.K., Chemeris A.V. (2020). Design of guide RNA for CRISPR/Cas plant genome editing. *Mol Biol* 54, 24-42
- [129] Mocarelli L., Piñeiro M.V. (2019). Viniculture in the Italy of the Mezzadria (Tuscany, Umbria and Marche). In *A History of Wine in Europe, 19th to 20th Centuries, Volume I. Palgrave Studies in Economic History*, Conca Messina S., Le Bras S., Tedeschi P., Vaquero Piñeiro M. Eds, p 227-51.
- [130] Zhou J., Peng Z., Long J., Sosso D., Liu B., Eom J.-S., Huang S., Liu S., Vera Cruz C., Frommer W.B., White F.F., Yang B. (2015). Gene targeting by the TAL effector PthXo2 reveals cryptic resistance gene for bacterial blight of rice. *Plant J* 82, 632-43
- [131] Bostyn S.J.R. (2013). Patentability of plants: at the crossroads between monopolizing nature and protecting technological innovation? *The Journal of World Intellectual Property* 16, 105-49
- [132] Bostyn S.J.R. (2016). Final Report of the Expert Group on the development and implications of patent law in the field of biotechnology and genetic engineering (E02973). Available at: <https://www.ivir.nl/publicaties/download/Report-of-Biotech-Expert-Group.pdf>
- [133] https://www.upov.int/edocs/pubdocs/en/upov_pub_437.pdf
- [134] Martin-Laffon J., Kuntz M., Ricroch A.E. (2019). Worldwide CRISPR patent landscape shows strong geographical biases. *Nat Biotechnol* 37, 613-20

[135] Contreras J.L., Sherkow J.S. (2017). CRISPR, surrogate licensing, and scientific discovery. *Science* 355, 698-700

[136] Council Decision (EU) 2019/1904. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dec/2019/1904/oj>

[137] Vlaams Instituut voor Biotechnologie (VIB) (2019). Facts Series: CRISPR-Cas Genome editing in Plants. Available at: https://vib.be/sites/default/files/vib_CRISPR-Cas_EN_2019_0221_GDW.pdf

[138] Grohmann L., Keilwagen J., Duensing N., Dagand E., Hartung F., Wilhelm R., Bendiek J., Sprink T. (2019). Detection and Identification of Genome Editing in Plants: Challenges and Opportunities. *Frontiers in Plant Science* 10, 236

Bijlage 1. Afkortingen

AFBV	Association française des biotechnologies végétales
APHIS	Animal and Plant Health Inspection Service
ALLEA	All European Academies
BE	base editing
CCC	Consumer Choice Center
CRISPR-Cas	clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated systems
DNA	deoxyribonucleic acid
EASAC	European Academies Science Advisory Council
ECJ	European Court of Justice
EFB	European Federation of Biotechnology
EFSA	European Food Safety Agency
EGE	European Group on Ethics in Science and New Technologies
EMS	ethyl methane sulfonate
ENGL	European Network of GMO Laboratories
EPO	European Patent Office
EPSO	European Plant Science Organisation
EU-SAGE	European Sustainable Agriculture through Genome Editing
EURL GMFF	European Reference Laboratories for GM Food and Feed
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
ggo	genetisch gewijzigd organisme
HR	homologous recombination
IAEA	International Atomic Energy Agency
indels	insertions and/or deletions
INRAE	French National Institute for Research on Agriculture and Environment
JCR	Joint Research Centre of the European Commission
KVAB	Koninklijke Vlaamse Academie van België voor Wetenschappen en Kunsten
LMO	living modified organism
MLO	Mildew resistance Locus O

NHEJ	non-homologous end joining
NPBT	new plant breeding technique
ODM	oligonucleotide-directed mutagenesis
OGTR	Office of Gene Technology Regulator
PE	prime editing
PNT	plant with novel traits
PVY	Potato Virus Y
RNA	Ribonucleic acid
gRNA	guide RNA
SAM	Scientific Advice Mechanism/ Group of Chief Scientific Advisors
SDN	site-directed nuclease
SME	small and medium-sized enterprise
TALEN	transcription activator-like effector nuclease
USDA	United States Department of Agriculture
VIB	Vlaams Instituut voor Biotechnologie
VInv	vacuolar invertase gene
ZFN	zinc-finger nuclease

Bijlage 2. Lijst met standpunten over genoombewerking

Statements on genome editing:

Scientific community:

- Letter to the European Commission by **EU-SAGE**

“Europe cannot afford to miss out on the important opportunities that genome editing offers for sustainable agriculture and food production. Strong political signals of commitment to solve the current regulatory deadlock are necessary to prevent irreversible damage to our European economy and to the transition to a green economy”
- Statement by the **Group of Chief Scientific Advisors (SAM)** - A Scientific Perspective on the Regulatory Status of Products Derived from Gene Editing and the Implications for the GMO Directive

“...in view of the Court’s ruling, it becomes evident that new scientific knowledge and recent technical developments have made the GMO Directive no longer fit for purpose.”
“...we recommend revising the existing GMO Directive to reflect current knowledge and scientific evidence, in particular on gene editing and established techniques of genetic modification. This should be done with reference to other legislation relevant to food safety and environmental protection.
- **European Plant Science Organisation (EPSO)** - Statement on the ECJ Ruling regarding mutagenesis and the Genetically Modified Organisms Directive

“The ruling of the ECJ presents a considerable drawback for the future of innovative plant science and its societal benefits in Europe.”
“...EPSO supports a science-based revision of the present European legislation establishing a more proportionate product-based risk assessment.”
- **German National Academy of Sciences Leopoldina and the German Research Foundation (DFG)** - Towards a scientifically justified, differentiated regulation of genome edited plants in the EU

“...the science academies and the DFG see an urgent need to reassess the products of the much more precise and efficient methods of genome editing and to amend European genetic engineering law.”
- **European Academies Science Advisory Council (EASAC)** - The regulation of genome edited plants in the European Union

“EASAC reaffirms the importance of exploring radical reform and urges the EU Institutions to explore the options recommended by Leopoldina et al. (2019) [8] and others:

- First, to revise the GMO definition/exemptions to enable the EU to capitalize on the plant breeding opportunities afforded by genome editing.
- Secondly, to develop a new legal framework to focus on traits not processes.”

- **Gene editing regulations:** A position paper from the **European Federation of Biotechnology (EFB)**

“The European Federation of Biotechnology regrets this ruling because it ignores scientific arguments that the interpretations of the technologies are scientifically inaccurate.”

European seed sector:

- **Euroseeds** position paper - Plant Breeding Innovation Applying the latest Plant Breeding Methods for the benefit of sustainable Agriculture, Consumers and Society,
“ESA (European Seed Association) considers that the consequences of this ruling present unacceptable socio-economic risks for European plant breeding, for the wider agri-food chain, for consumers and for our European environment.”
“The ECJ ruling shows that the existing GMO legislation no longer reflects current knowledge and scientific evidence. ESA therefore encourages Commission to apply the above-mentioned criteria and update the EU’s current regulatory framework accordingly.”

European farmers and Agri-cooperatives:

- **Copa Cogeca** - NBTs are not a luxury but an urgent necessity for the vitality of the whole EU farming model
“...last year’s ruling by the European Court of Justice is already having serious repercussions on the strategy of European breeders.”
“New Breeding Techniques (NBTs) should be a priority within the Work Programme of the new Commission when it comes to agriculture. For Copa and Cogeca, it is now a matter of urgency that a real European strategy regarding these highly promising techniques is put in place, as they would ensure that our farming model is able to adapt to both the early effects of climate change and fierce international competition.”

European Advisory Committees on Biosafety:

- **Advice of European Advisory Committees on Biosafety**

“It was agreed that an improved regulation is needed which focuses more on the result of the genetic modification than on the way this modification has been achieved. An adaptation should take into account the decades-long national and international experience with genetic engineering gained so far, the similarity of products derived from natural, classical and targeted mutagenesis, and the practical availability of tools for law enforcement and control.”

Consumers:

- **Consumer Choice Center (CCC) - Letter to Commissioner Kyriakides**

“The European Union has traditionally objected most innovations in food science and prevented European consumers from accessing biologically-enhanced food. This can be seen in the very limited number of genetically modified crops authorized for cultivation in the EU, and a very cumbersome and expensive process of importing genetically modified food and a recent European Court of Justice ruling on treating gene editing as restrictive as GMOs.”

Ethical perspective:

- **The Danish Council of Ethics - GMO and ethics in the new era**

“The Council provides recommendations on the question of whether it would be ethically problematic to reject GMOs with beneficial traits provided they are not assessed as posing a higher risk to humans or the environment than similar varieties developed by conventional methods. The Council’s opinion moreover implicates recommendations for a change of the EU’s authorization system for GMOs and other plants with new traits.”

Bijlage 3. Programma van het ALLEA-KVAB symposium 'Genome editing for crop improvement'

<https://allea.org/genome-editing-for-crop-improvement-symposium/>

7 November

Welcome and Introduction

Professor Karel Velle, President KVAB

Professor Hubert Bocken, Vice-President ALLEA

Professor Pere Puigdomènech, ALLEA/CRAG

Keynote Speech: Genome editing in different domains: same or different issues? How science and ethics interplay

Professor Anne Cambon-Thomsen, CNRS

Session 1: Genome Editing in Science and Agriculture

The science behind genome editing, Professor Sjef Smeekens, Utrecht University

What can genome editing deliver for agriculture? Professor Stefan Jansson, Umea Plant Science Centre

Session 2: Genome Editing in International Trade and Society

Traceability issues, Dr Guy Van den Eede, European Commission Joint Research Center

Societal considerations related to agricultural applications of genome editing, Professor Michele Morgante, Laboratory of Plant Genomics, University of Udine

Closing Address

Hilde Crevits, Viceminister-president of the Flemish Government and Flemish minister for Economy, Innovation, Labor, Social Economy and Agriculture

8 November

Session 3: Legal and Regulatory Aspects

Intellectual Property law and genome editing of crops, Professor Sven Bostyn, Centre for Advanced Studies in Biomedical Innovation Law, University of Copenhagen

Risk assessment and regulation of genome edited crops, Dr Fabien Nogué, INRA Center of Versailles

Breaking the Impasse: a Governance Framework for Gene Editing with Plants, Dr Michelle Habets, Rathenau Instituut

Session 4: Round Table Policy Options for the Legislator

Discussants:

René Custers, VIB

Georges Van Keerberghen, Boerenbond

Wouter Vanhove, Groen

Alain Deshayes, AFBV

David Hamburger, University of Passau

Summary and Conclusion

Closing Reception

Bijlage 4. Dankwoord

De auteurs danken Robert Vogt voor de hulp met het voorbereiden van het rapport. Graag danken zij ook het ondersteunend personeel van de Academie, en in het bijzonder Jan Albert, Nathalie Boelens en Sofie Zeeuwts voor hun bijdrage aan de totstandkoming van dit Standpunt.

RECENTE STANDPUNTEN (vanaf 2016)

41. Anne-Mie Van Kerckhoven, Francis Strauven – *Een bloementapijt voor Antwerpen*, KVAB/Klasse Kunsten, 2016.
42. Erik Mathijs, Willy Verstraete (e.a.), *Vlaanderen wijs met water: waterbeleid in transitie*, KVAB/Klasse Technische wetenschappen, 2016.
43. Erik Schokkaert – *De gezondheidszorg in evolutie: uitdagingen en keuzes*, KVAB/Klasse Menswetenschappen, 2016.
44. Ronnie Belmans, Pieter Vingerhoets, Ivo Van Vaerenbergh e.a. – *De eindgebruiker centraal in de energietransitie*, KVAB/Klasse Technische Wetenschappen, 2016.
45. Willem Elias, Tom De Mette – *Doctoraat in de kunsten*, KVAB/Klasse Kunsten, 2016.
46. Hendrik Van Brussel, Joris De Schutter e.a., *Naar een inclusieve robotsamenleving*, KVAB/Klasse Technische Wetenschappen, 2016.
47. Bart Verschaffel, Marc Ruyters e.a., *Elementen van een duurzaam kunstenbeleid*, KVAB/Klasse Kunsten, 2016.
48. Pascal Verdonck, Marc Van Hulle (e.a.) – *Datawetenschappen en gezondheidszorg*, KVAB/Klasse Technische wetenschappen, 2017.
49. Yolande Berbers, Mireille Hildebrandt, Joos Vandewalle (e.a.) – *Privacy in tijden van internet, sociale netwerken en big data*, KVAB/Klasse Technische wetenschappen, 2017.
50. Barbara Baert (e.a.), *Iconologie of 'La science sans nom'*, KVAB/Klasse Kunsten, 2017.
51. Tariq Modood, Frank Bovenkerk – *Multiculturalism. How can Society deal with it?* KVAB/Klasse Menswetenschappen, 2017.
52. Mark Eyskens – *Europa in de problemen*. KVAB/Klasse Menswetenschappen, 2017.
53. Luc Steels – *Artificiële intelligentie. Naar een vierde industriële revolutie?*. KVAB/Klasse Natuurwetenschappen, 2017.
54. Godelieve Gheysen, René Custers, Dominique Van Der Straeten, Dirk Inzé, *Ggo's anno 2018. Tijd voor een grondige herziening*. KVAB/Klasse Natuurwetenschappen, 2017.
55. Christoffel Waelkens (e.a.) – *Deelname van Vlaanderen aan grote internationale onderzoeksinfrastructuren: uitdagingen en aanbevelingen*, KVAB/Klasse Natuurwetenschappen, 2017.
55. Addendum. Jean-Pierre Henriët. – *Mijlpalen in internationale wetenschappelijke samenwerking*, KVAB/Klassen Natuurwetenschappen, 2017.
56. Piet Swerts, Piet Chielens, Lucien Posman – *A Symphony of Trees. Wereldcreatie naar aanleiding van de herdenking van de Derde Slag bij Ieper, 1917*, KVAB/Klasse Kunsten, 2017.
57. Willy Van Overschée e.a. – *De mobiliteit van morgen: zijn we klaar voor een paradigmawissel?*, KVAB/Klasse Technische Wetenschappen, 2018.
58. Tinne De Laet e.a. – *"Learning Analytics" in het Vlaams hoger onderwijs*, KVAB/Klasse Technische Wetenschappen, 2018.
59. Dirk Van Dyck, Elisabeth Monard, Sylvia Wenmackers e.a. – *Onderzoeker-gedreven wetenschap. Analyse van de situatie in Vlaanderen*, KVAB/Klasse Natuurwetenschappen, 2018.
60. Liliane Schoofs – *Doctoraathouders geven het Vlaanderen van morgen vorm*, KVAB/Klasse Natuurwetenschappen, 2018.
61. Luc Bonte, Aimé Heene, Paul Verstraeten e.a. – *Verantwoordelijk omgaan met digitalisering. Een oproep naar overheden en bedrijfsleven, waar ook de burger toe kan/moet bijdragen*, KVAB/Klasse Technische Wetenschappen, 2018.
62. Jaak Billiet, Michaël Opgenhaffen, Bart Pattyn, Peter Van Aelst – *De strijd om de waarheid. Over nepnieuws en desinformatie in de digitale mediawereld*, KVAB/Klasse Menswetenschappen, 2018.
63. Christoffels Waelkens. – *De Vlaamse Wetenschapsagenda en interdisciplinariteit. Leren leven met interdisciplinaire problemen en oplossingen*, KVAB/Klasse Natuurwetenschappen, 2020.
64. Patrick Onghena – *Repliceerbaarheid in de empirische menswetenschappen*, KVAB/Klasse Menswetenschappen, 2020.
65. Mark Eyskens – *Als een virus de mensheid gijzelt. Oorzaken en gevolgen van de Coronacrisis*, KVAB/Klasse Menswetenschappen, 2020.

De volledige lijst met standpunten en alle pdf's kunnen worden geraadpleegd op
www.kvab.be/standpunten



Volgens een arrest van het Europees Hof van Justitie van 25 juli 2018 vallen genoom-bewerkte gewassen onder de wetgeving op genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Dat heeft in de wetenschappelijke gemeenschap geleid tot een gepassioneerd debat over de toekomst van deze nieuwe veredelingstechnieken. Wetenschappers maken zich zorgen dat de nieuwe rechtspraak het onderzoek en de innovatie in Europa zal belemmeren, waardoor ons continent achterblijft bij andere wereldregio's, waar de regelgeving minder restrictief is.

Dit nieuwe Standpunt van de KVAB en ALLEA (All European Academies) biedt een overzicht van de meest recente wetenschappelijke bewijsvoering over de veiligheid van genoom-bewerkte gewassen, en van hun potentieel om oplossingen te bieden voor huidige en toekomstige landbouuitdagingen. Ook kwesties met betrekking tot de traceerbaarheid van genoom-bewerkte gewassen en hoe dit de internationale handel in voedsel en diervoeder zal beïnvloeden, komen aan bod. Naast de biowetenschappelijke aspecten van de technologie besteedt het Standpunt ook aandacht aan de economische, ethische en maatschappelijke implicaties. Tot slot verkent het rapport de opties om de EU-wetgeving te harmoniseren met de recente wetenschappelijke bevindingen.

Deze publicatie kwam tot stand naar aanleiding van de discussies door wetenschappelijke experts, beleidsmakers en maatschappelijke organisaties tijdens het openbaar symposium 'Genome Editing for Crop Improvement', dat in november 2019 plaatsvond in Brussel.

De reeks Standpunten van de Academie is een bijdrage tot het wetenschappelijk onderbouwd debat over actuele maatschappelijke en artistieke thema's. De auteurs, leden en werkgroepen van de Academie schrijven in eigen naam, onafhankelijk en met volledige intellectuele vrijheid. De goedkeuring voor publicatie door een of meerdere Klassen van de Academie waarborgt de kwaliteit van de gepubliceerde studies.