

ERNST VAN DEN ENDE:

‘De gmo-richtlijn moet worden aangepast’

Veredelen met crispr-cas is genetische modificatie, oordeelde Europa's hoogste rechtscollege vorig jaar zomer. Het besluit werd met ongeloof ontvangen door biotechnologen en plantenveredelaars. Ernst van den Ende, directeur van de Wageningse Plant Sciences Group, over de gevolgen en de eventuele oplossingen: ‘De Europese richtlijn past niet meer bij de technologie van vandaag.’

TEKST ARNO VAN 'T HOOG FOTOGRAFIE MAURITS GIESEN ILLUSTRATIES PASCAL TIEMAN



‘We hebben het over het veranderen van één van de miljard letters in het DNA’

Lik probeer vaak in lezingen het beeld te verhelderen aan de hand van de tomaat’, zegt Ernst van den Ende, directeur van de Sciences Group van Wageningen University & Research. ‘Dat gewas telt een miljard DNA-letters. Als je een commerciële tomaat op DNA-niveau vergelijkt met een wilde voorouder, dan zie je dat er gemiddeld twintig miljoen DNA-letters verschillen. Dat verschil is in het verleden tot stand gekomen met klassieke veredeling en mutatieveredeling, dus zonder regulering. Nu praten we met crispr-cas over het veranderen van één of enkele letters in het DNA, en dat zou wél wettelijk gereguleerd moet worden.’ Het oordeel van Europa’s hoogste rechter, die crispr-cas als genetische modificatie bestempelde, dateert van juli 2018. De consequentie van de uitspraak is onder meer dat Europese zaadbedrijven een omvangrijk dossier moeten opbouwen als ze de technologie willen toepassen in hun veredelingsprogramma’s. Markttoelating van gewassen die als genetisch gemodificeerd te boek staan, kost jaren en tientallen miljoenen euro’s aan veiligheidstesten, veldproeven en risicobeoordeling. Dat werpt een grote barrière op voor het veredelen van gewassen met nieuwe eigenschappen, aldus Van den Ende.

STRIKTE REGULERING

‘Het had zo mooi kunnen zijn’, zegt hij. ‘Deze techniek wordt in alle labs wereldwijd gebruikt. Daar kunnen we natuurlijk mee doorgaan, maar we kunnen planten die we met crispr maken niet in de buitenlucht testen, omdat daarvoor allerlei vergunningen nodig zijn. Dat moet dan in de kas onder strikte gmo-regulering.’ ‘Eind januari promoveerde in Wageningen Aurélie Jouanin, die heeft laten zien dat je met crispr-cas tarwe kunt veredelen tot planten waarbij de gluten zodanig zijn aangepast

dat mensen met coeliakie daar minder last van hebben. En er zijn meer interessante toepassingen van crispr-cas, zoals het verbeteren van ziekteresistenties. De Nederlandse overheid heeft als doel om in 2030 het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen tot nul te reduceren. Hoe gaan we dat dan doen? Er is een enorme noodzaak om snel met betere, resistente rassen te komen. Crispr-cas zou daar een grote rol in kunnen spelen.’

DISCUSSIE

Crispr-cas is een techniek die zich kan verheugen in warme belangstelling in Wageningen en ver daarbuiten, of onderzoekers nu werken aan planten, bacteriën of dieren. Niet eerder konden wetenschappers zo snel, nauwkeurig en relatief eenvoudig veranderingen in genen aanbrengen. Al snel na de eerste publicaties over crispr-cas in 2013 ontstond discussie over de vraag hoe deze technologie bekeken zou worden: vrijgesteld van regelgeving, of juist in het regime van uitgebreide toetsing op milieurisico’s van genetisch gemodificeerde organismen, zoals transgene mais? De crispr-cas-technologie is gebaseerd op onderdelen van een bacterieel afweersysteem dat bacterievirussen herkent en onschadelijk maakt door het virus-DNA door te knippen. In het lab is het gelukt crispr-cas zo te verbouwen dat het ook kan knippen in het erfelijk materiaal van bijvoorbeeld planten. Een knip van crispr-cas resulteert in een verwijdering of toevoeging van een DNA-letter. Met zo’n subtiele verandering in de genetische code – *genome editing* – kunnen onderzoekers genen uitschakelen, of andere eigenschappen geven.

Het is een techniek die plantenveredelaars bijzonder aanspreekt, want je kunt er nieuwe genetische variatie mee creëren. Nieuwe

mutaties zijn het startpunt in de zoektocht naar verbeterde eigenschappen, zoals steviger stengels bij granen, hogere opbrengst of weerstand tegen infecties. In de voorbije decennia hebben veredelaars mutaties kunstmatig gecreëerd door planten te bestralen of te behandelen met chemicaliën: methoden die op grote schaal DNA-veranderingen veroorzaken. Zo heeft het Institute of Radiation Breeding in Japan diverse nieuwe plantenvariëteiten ontwikkeld door gewassen te telen op akkers rond een forse kobalt-60 stralingsbron. Ook in Wageningen gebeurde dat, bij het Instituut voor Toepassing van Atoomenergie in de Landbouw, dat tussen 1964 en 1980 actief was met bestraling van gewassen. Het ITAL bracht nieuwe chrysanthemanten met afwijkende bloemkleuren op de markt.

Toepassing van straling en chemie in de plantenveredeling wordt klassieke mutagenese genoemd. En hoewel er wordt ingegrepen in het erfelijk materiaal, beschouwt de Europese wetgeving voor genetisch gemodificeerde organismen zulke technieken niet als een risico voor het milieu. Ze zijn vrijgesteld van regulering: voor het verbouwen, invoeren en verwerken van klassiek gemuteerde gewassen is geen vergunning nodig en er is geen plicht tot etikettering. Dat is wel het geval voor bijvoorbeeld mais waarin soortvreemde genen zijn ingebouwd die de plant resistent maakt tegen onkruidbestrijdingsmiddelen of insecten. Dat zijn gmo’s, die in Europa slechts onder scherpe voorwaarden zijn toegestaan.

RICHTLIJN INGEHAALD

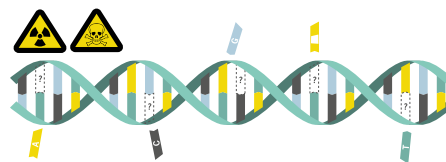
Sinds de gmo-richtlijn in 2001 van kracht werd, zijn er allerlei nieuwe technologieën bijgekomen om DNA te veranderen. De discussie over de wetgeving voor nieuwe technologieën liep dus al, zegt Van den Ende.

GMO-REGULERING

De Europese wetgeving beschouwt klassiek gemuteerde gewassen niet als risico voor het milieu. Doordat de techniek al sinds 1930 wordt toegepast, is er veel kennis over de veiligheid ervan. Technieken als crispr-cas hebben die historie nog niet, en vallen daarom onder de strenge gmo-regulering.



Het DNA van een tomaat heeft een miljard DNA-letters. Vergelijk je een moderne tomaat met een wilde voorouder, dan verschillen er 20 miljoen DNA-letters. Die verschillen zijn ontstaan door veredeling met behulp van bestralen of behandeling met chemicaliën: **klassieke mutagenese**. Die veroorzaakt op grote schaal DNA-veranderingen.



Crispr-cas is een nieuwe technologie om genetische variatie mee te creëren. Met deze nauwkeurige gene-editingstechnologie wordt op een exact bekende locatie één DNA-letter doorgesneden. De technologie ontwikkelt zich razendsnel. Zo zijn er intussen varianten die het DNA niet enkel doorknippen, maar DNA-letters gericht veranderen van bijvoorbeeld een C naar een T. Dit maakt de uitkomst nog beter voorspelbaar.



‘Eigenlijk heeft de wetenschap de richtlijn ingehaald, en moet de tekst ervan worden aangepast. Die past gewoon niet meer bij de technologie van vandaag. Het Europees parlement heeft die discussie voor zich uit geschoven, omdat het inhoudelijk lastig is. Vervolgens kwam er nog een nieuwe technologie bij: crispr-cas.’

In oktober 2016 verplaatste het debat over nieuwe veredelingsstechnieken zich naar de rechtszaal, nadat het Franse hooggerechts-hof een oordeel vroeg aan het Europese Hof van Justitie over de vraag: zijn organismen met een crispr-cas-mutatie genetisch gemodificeerd? Die kwestie was aan de orde gekomen in een zaak die negen Franse maatschappelijke organisaties hadden aangespannen. ‘Het bijzondere was dat de advocaat-generaal van het Europese Hof – die de rechter advies geeft – een vrij soepele omgang met crispr-cas had omschreven. Daardoor kwam het uiteindelijk toch als een grote verrassing dat het Hof de sprong maak- >

GENESPROUT WIL POLARISATIE WEGNEMEN

Student plantenbiotechnologie Damian Boer was teleurgesteld toen hij tijdens zijn zomervakantie in Georgië las over het oordeel van het Europese Hof van Justitie over nieuwe veredelingsstechnieken, waaronder crispr-cas. ‘Vijf jaar lang heb ik over nieuwe technieken geleerd, en hun interessante en nuttige toepassingen. Ben je bijna klaar, dan krijg je te horen: sorry jongens, die technieken worden afgeblazen. We moeten verder op de traditionele wijze, waardoor we nieuwe kennis niet gebruiken. Ik overweeg zelf serieus een carrière in Amerika of China, waar deze technologieën minder gereguleerd zijn.’

Het was voor Boer aanleiding om GeneSprout te starten, een initiatief van jonge Wageningse plantenwetenschappers die zich in de discussie over nieuwe veredelingsstechnieken willen mengen. ‘We richten ons op het verschaffen van toegankelijke informatie over crispr-cas. En we willen het maatschappelijk debat over deze nieuwe techniek weer openleggen, ook onder studenten in Wageningen. Er zijn veel verschillende soorten plantenwetenschappers, maar die hebben nauwelijks contact en elk hun eigen aannames en uitgesproken opinies. Studenten die zich bijvoorbeeld richten op de organische landbouw praten zelden met de plantenbiotechnologen, en vice versa. Terwijl we allemaal dezelfde waarden nastreven: duurzame voedselproductie. Daar kunnen we wel wat polarisatie wegnemen.’

te om een crispr-gewas als een genetisch gemodificeerd organisme te beschouwen.’ Het Europese Hof redeneert dat een techniek als klassieke mutagenese vergelijkbare genetische ingrepen doet. Maar omdat die techniek al sinds 1930 wordt toegepast, is er veel meer kennis over de veiligheid ervan. ‘Technieken van na 2001 hebben die historie nog niet. En dus vallen ze onder de strenge gmo-regulering.’

SONNY PERDUE

Dit besluit creëert twee werelden. Want in maart 2018 besloot de Amerikaanse overheid planten die veredeld zijn met crispr-cas niet te reguleren, zolang de mutaties die zijn aangebracht niet te onderscheiden zijn van natuurlijke mutaties of klassieke mutagenese. Omdat, zo schreef landbouwminister Sonny Perdue, veredelaars zo preciezer en sneller kunnen werken. Ook Canada en China hanteren een soortgelijke filosofie. Het is een eenvoud van redeneren die voor de hand ligt, vindt Van den Ende. ‘In de Verenigde Staten kijkt men naar het DNA in het eindproduct. Als dat niet afwijkt van wat er in de natuur kan voorkomen, beschouwen ze het niet als een gmo-product. In Europa kijkt men vooral naar het technologische proces: wat is er precies bij de ingreep gebeurd. Grijpt iemand in het lab op DNA-niveau kunstmatig in, dan gebeurt er iets wat niet natuurlijk is, en dus noemen we het product hier een gmo.’

Het heeft nogal wat gevolgen als crispr-cas in Europa als gmo-techniek wordt gezien, bijvoorbeeld bij import-controles, etikettering en toelating van nieuwe rassen. En in de internationale handel ontstaan nieuwe vraagstukken. In Canada bijvoorbeeld is crispr-cas toegestaan. Europa heeft een handelsverdrag met Canada (CETA), dat overigens nog niet door alle EU-landen is



‘Er is een enorme noodzaak om snel met betere rassen te komen’

geratificeerd, maar informeel wel in werking is getreden. In principe mogen Canadese exporteurs straks nieuwe crispr-producten op de Europese markt brengen, zegt Van den Ende. ‘We moeten dat accepteren en er is geen technologie om aan te tonen of er wel of niet crispr-cas is gebruikt.’

‘Als deze regelgeving overeind blijft, kunnen alleen grote bedrijven zo’n Europees toelatingsdossier betalen. De grotere bedrijven in Europa vinden het ook geen positieve ontwikkeling, maar tegelijkertijd levert het hun wel bescherming op van hun machtspositie, want kleine bedrijven komen er niet meer aan te pas. Terwijl crispr-cas een vrij goedkope, eenvoudige technologie is, die ook kleinere veredelaars en start-ups zouden

kunnen gebruiken. Op die manier zou je wat kunnen doen aan de machtsconcentratie in de agro-industrie, waar velen zich de laatste jaren tegen verzetten. Maar die innovatie wordt nu in de kiem gesmoord.’

Nederland is wereldwijd een van de grootste spelers op het vlak van veredeling en productie van groentezaden, en marktleider in de veredeling en export van pootaardappelen. Van den Ende merkt dat projectvoorstellen voor veredeling met crispr-cas worden teruggetrokken, omdat het eventuele resultaat niet eenvoudig op de Europese markt kan komen.

‘Sommige veredelaars gaan niet met crispr verder, dat is gewoon een keuze in de inzet van R&D-geld. Wat veredelaars van bijvoorbeeld tomaat en komkommer wel doen is crispr-cas in het laboratorium gebruiken om genen op het spoor te komen. Met crispr kunnen ze genen aan- en uitzetten, en zo achterhalen wat een interessant gen is voor groei, opbrengst of ziekteresistentie. Vervolgens zoeken ze in hun collectie van wilde verwanten en cultivars naar interessante genvarianten. Die planten gebruiken ze vervolgens gericht in kruisingen.’

AARDAPPELVEREDELING VERHUIZEN

De luidste protesten tegen het besluit van het Hof zijn te horen in de aardappelveredeling. HZPC in Joure heeft al aangegeven te denken aan verplaatsing van een deel van het veredelingsprogramma naar de Verenigde Staten. De aardappel heeft een ingewikkelde genomkaart met acht kopieën van elk gen, tegen twee kopieën in bijvoorbeeld komkommer. Veredeling via kruising duurt daardoor bij aardappels extra lang en crispr-cas kan dat proces versnellen.

Van den Ende merkt dat mensen zich nu pas bewust worden van de consequenties van het besluit voor onderzoek en internationale

‘Juist kleinere bedrijven zouden crispr-cas goed kunnen gebruiken’

handel. Daardoor ontstaan ook initiatieven om nieuwe oplossingen te vinden. Er zijn de komende maanden diverse bijeenkomsten in Brussel met parlementsleden en vertegenwoordigers van ngo's.

Een oplossing is het herschrijven van de Europese richtlijn, zodat die beter aansluit op de huidige wetenschap. Maar dat proces kan in het Europees parlement vijf à tien jaar duren. Een snellere weg is het opstellen van een bijlage bij de richtlijn, vergelijkbaar met

de annex voor klassieke mutagenese. Van den Ende: 'Je ziet een meerderheid ontstaan – ook in Nederland – voor het schrijven van zo'n annex, waarin de crispr-cas-technologie die kleine mutaties aanbrengt is vrijgesteld.' Sinds enkele jaren vindt jaarlijks de internationale conferentie CRISPRcon plaats, over wetenschap, technologie en maatschappelijke discussie rond gene editing. In juni landt de conferentie in Wageningen, en Van den Ende trekt de lokale organisatie. CRISPRcon

zal naar verwachting vijf- tot zevenhonderd deelnemers naar Wageningen trekken.

'Er komen voor- en tegenstanders aan het woord. Niet om een welles-nietes-spel te spelen, maar om mensen breed te informeren over alle argumenten die verschillende groepen hanteren. Hopelijk kunnen we begrip voor elkaar opbrengen en kijken of er een gulden middenweg te vinden is.' ■

www.wur.nl/crispr-cas



CRISPR-CAS IN DE PLANTENVEREDELING

Onderzoekers hebben de voorbije jaren met crispr-cas al verschillende voedselgewassen bewerkt, op zoek naar verbeterde eigenschappen. In januari promoveerde Aurélie Jouanin in Wageningen op genome editing met crispr-cas, gericht op verandering van de immunologische eigenschappen van gluten, zodat tarwemeel geschikt wordt voor mensen met glutenintolerantie (coeliakie). De aanpak werkt, maar er zijn meer mutaties nodig om tarwe te maken die helemaal geen afweerreactie oproept. Verder hebben Chinese wetenschappers een gen in tropische

indicarijst uitgeschakeld, waardoor de plant kortere stengels ontwikkelt, een eigenschap die gekoppeld is aan verbeterde opbrengst. Opbrengstverhogende mutaties zijn ook gedaan bij soja, en in een Amerikaans laboratorium is in tomaat een gen gemuteerd waardoor de plant een compacte groeiwijze krijgt en eerder in het seizoen bloeit en vruchten krijgt. Ook zijn er met crispr-cas champignons ontwikkeld die door mutaties in een enzym minder snel bruin kleuren, en het blijkt verder mogelijk om de vetzuursamenstelling van oliehoudende gewassen bij te sturen.