

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/340528854>

Uitspraak van het Europees Hof over gene editing en de ggo-regelgeving. Reikwijdte en consequenties (CGM 2020-03)

Research · March 2020

CITATIONS

0

READS

2

4 authors, including:



[Willem J. Kortleven](#)

Erasmus University Rotterdam; Erasmus School of Law

14 PUBLICATIONS 27 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Function and dysfunction of punishing unsafe behaviour [View project](#)



Decentralization of child welfare in the Netherlands [View project](#)



Uitspraak van het Europees Hof over gene editing en de ggo-regelgeving

Reikwijdte en consequenties

CGM 2020-03
ONDERZOEKSRAAPPORT

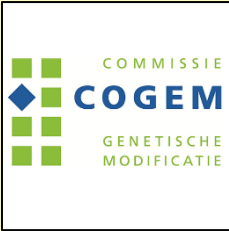




Uitspraak van het Europees Hof over gene editing en de ggo-regelgeving

Reikwijdte en consequenties

januari 2020

Kerngegevens	
Titel:	Uitspraak van het Europees Hof over gene editing en de ggo-regelgeving Reikwijdte en consequenties
Opdrachtgever:	Commissie Genetische Modificatie (COGEM) Postbus 578 3720 AN Bilthoven Tel. 030-2742777 Contactpersoon: Dr. ir. F. van der Wilk info@cogem.net 
Uitvoerders:	Ameco Adviesgroep Milieubeleid (Ameco) Koningslaan 60 3583 GN Utrecht Tel. 030-2545840 Contactpersoon: Drs. H.A.W. Kleinjans r.kleinjans@ameco-ut.nl  in samenwerking met: Erasmus School of Law Erasmus Universiteit Rotterdam Burgemeester Oudlaan 50 3062 PA Rotterdam Tel. 10-4082583 Contactpersoon: Mr. dr. L.M. Poort poort@law.eur.nl 
Auteurs:	Dr. Hans Bergmans (Ameco) Drs. Rik Kleinjans (Ameco) Mr. dr. Lonneke Poort (Erasmus School of Law) Dr. mr. Willem-Jan Kortleven (Erasmus School of Law)
Begeleidings commissie:	Dr. Lisette van der Knaap (coordinator) – COGEM Prof. dr. ir. Paul Struik (voorzitter) – Wageningen Universiteit (COGEM) Prof. dr. ir. Gerrit Meester – Landbouweconomie (COGEM) Dr. Peter Bruinenberg - AVEBE (COGEM) Prof. dr. Han Somsen – Universiteit van Tilburg (extern lid)
Datum rapport:	14 januari 2020
Foto voorzijde:	© Hof van Justitie van de Europese Unie
Disclaimer:	<i>- Dit rapport is in opdracht van de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) samengesteld. Visies die in het rapport worden weergegeven zijn die van de auteur(s) en weerspiegelen niet noodzakelijkerwijs die van de COGEM.</i> <i>- This report was commissioned by COGEM. The content of this publication is the sole responsibility of the author(s) and does not necessarily reflect the views of COGEM.</i>

Woord vooraf

De Commissie Genetische Modificatie (COGEM) heeft tot doel de regering te adviseren over de milieuroisicoaspecten van genetisch gemodificeerde organismen (ggo's). Daarnaast schrijft de COGEM signaleringen over ethische en maatschappelijke aspecten van genetische modificatie. Eén van de instrumenten die de COGEM ten dienste staan is het uitzetten van onderzoek uit te voeren door deskundige derde partijen.

Begin 2019 heeft de COGEM onderzoek uitgezet naar de reikwijdte van de uitspraak van het Europees Hof van Justitie van 25 juli 2018 over moderne mutagenese technieken, die zoveel stof deed opwaaien in de plantenveredelingsector en de plantenwetenschap. De doelstelling van dit externe onderzoek werd als volgt gedefinieerd:

Het verkrijgen van inzicht in de reikwijdte van de uitspraak van het Europees Hof van Justitie door juridische analyse en rechtswetenschappelijk onderzoek en inventarisatie van de maatschappelijke consequenties van de uitspraak ter informatie van beleid en politiek en ondersteuning van besluitvormingsprocessen.

De COGEM wilde hiermee vooral duidelijk krijgen welke ruimte deze uitspraak biedt voor nieuwe plantenveredelings technieken, wat wordt verstaan onder bewezen veiligheid van technieken, en door wie en hoe bepaald wordt wat onder mutagenese moet worden verstaan. Daarbij is het van belang te constateren dat deze uitspraak door velen in de plantenveredelingssector en in de wetenschap als teleurstellend werd ervaren en dat velen van mening zijn dat nu de (Unie-)wetgever aan zet is, al bestaat juist bij die wetgever grote aarzeling om stappen te zetten en helderheid te verschaffen in de langdurige patstelling rond ggo's.

Tijdens een viertal langdurige sessies met de uitvoerende onderzoekers van de Ameco Adviesgroep Milieubeleid en de Erasmus School of Law van de Erasmus Universiteit Rotterdam heeft de begeleidingscommissie uitvoerig aan de hand van conceptteksten de voortgang van het onderzoek besproken en de onderzoekers bestookt met vragen over hun werkplan en hen geadviseerd over benadering, methodologie, analyse en conclusies. Deze bijeenkomsten waren altijd interessant en intensief, mede dankzij de grote betrokkenheid van onderzoekers en commissieleden, maar zeker ook door de complexiteit van de materie, de verschillen in inzichten en meningen van de advocaat-generaal en het Europees Hof en het contrast tussen de biologische interpretatie en de juridische interpretatie van de begrippen mutagenese en bewezen veiligheid. Verschillende commissieleden hebben daarnaast het schrijfsproces van dit rapport ook ondersteund door commentaar te leveren op de verschillende concepten.

De begeleidingscommissie is ervan overtuigd dat dit rapport een nauwkeurige en inzichtelijke analyse geeft van de uitspraak van het Europees Hof van Justitie over de vraag of gewassen geproduceerd met behulp van moderne mutagenese technieken onder de ggo-regelgeving vallen en welke ruimte de uitspraak biedt om nieuwe technieken gemakkelijk toepasbaar te maken in de plantenveredeling.

Het is van belang op te merken dat dit rapport de analyse en de mening van de auteurs weergeeft en dat deze niet noodzakelijkerwijs overeenkomen met die van de COGEM of de begeleidingscommissie.

P.C. Struik,
Voorzitter begeleidingscommissie

Inhoud

Lijst met afkortingen	6
Samenvatting	7
Executive Summary	10
1 Inleiding	15
1.1 Aanleiding voor het onderzoek	15
1.2 De onderzoeksvraag	15
1.3 Doelstelling van het onderzoek	16
2 Juridische analyse van de Hofuitspraak (C-528/16)	17
2.1 Europees – juridische context	17
2.1.1 De procedure van een Hofuitspraak en de rechtsgevolgen	17
2.1.2 De rol van de advocaat-generaal	19
2.2 Analyse van de prejudiciële vragen van de Conseil d’État	19
2.2.1 Het hoofdgeding	19
2.2.2 De prejudiciële vragen van de Conseil d’État	22
2.2.3 Analyse van de prejudiciële vragen	23
2.3 Beantwoording van de eerste prejudiciële vraag	24
2.3.1 Uitspraak Hof	25
2.3.2 Conclusie advocaat-generaal	26
2.3.3 Analyse	29
2.4 Beantwoording van de tweede prejudiciële vraag	34
2.4.1 Uitspraak Hof	34
2.4.2 Conclusie advocaat-generaal	35
2.4.3 Analyse	35
2.5 Beantwoording van de derde prejudiciële vraag	36
2.5.1 Uitspraak Hof	36
2.5.2 Conclusie advocaat-generaal	37
2.5.3 Analyse	37
2.6 Beantwoording van de vierde prejudiciële vraag	38
2.6.1 Uitspraak Hof	38
2.6.2 Conclusie advocaat-generaal	39
2.6.3 Analyse	40
2.7 Conclusie	41
3 Bredere context van de uitspraak van het Hof	42
3.1 Wetenschappelijke overwegingen bij de uitspraak van het Hof	42
3.1.1 Beschouwingen bij de vrijstelling van producten van mutagenese	43
3.1.2 Hoe raakt de Hofuitspraak aan gerichte mutagenese?	52
3.2 Mutagenese in de ggo regelgeving in de EU en in Nederland	59
3.3 Mogelijkheden en gevolgen van (geen) vrijstelling	60
4 (De)regulering van gerichte mutagenese	65
4.1 Zijn er oplossingen voor (de)regulering van gerichte mutagenese?	66
4.1.1 Toelating tot de markt via de procedures van richtlijn 2001/18	66
4.1.2 Benutten van de ruimte van ingeperkt gebruik	66
4.1.3 Benutten van de ruimte van introductie in het milieu	67

4.1.4	Verkrijgen van de status ‘bewezen veilig’ onder deel B van 2001/18	67
4.1.5	Moderne mutagenese maar geen ggo.....	69
4.1.6	Aanpassen richtlijn 2001/18	70
4.2	Consequenties van en reacties op de Hofuitspraak.....	71
4.2.1	Aanpak interviews.....	71
4.2.2	Overzicht van de resultaten van de interviews.....	72
4.2.3	Inzet van de overheid.....	83
4.2.4	Conclusie.....	84
5	Slotconclusies.....	86
	Referenties.....	89
	Eindnoten.....	91
	Bijlage 1 Links naar vindplaatsen van geciteerde documenten.....	100
	Bijlage 2 Geïnterviewde personen	102

Lijst met afkortingen

A-G	Advocaat-Generaal
Art.	artikel
COGEM	Commissie Genetische Modificatie
CRISPR-Cas/9	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / CRISPR Associated protein 9
DNA	deoxyribonucleic acid
DS	dubbelstrengs
ECJ	European Court of Justice
EESC	European Economic and Social Committee
EU	Europese Unie / European Union
FAO	Food and Agriculture Organization (United Nations)
ggo	genetisch gemodificeerd organisme
GMO	Genetically Modified Organism
Hof	Europees Hof van Justitie
HvJ EG / EU	Hof van Justitie van de Europese Gemeenschappen / Europese Unie
IAEA	International Atomic Energy Agency
IG	ingeperkt gebruik
IM	doelbewuste introductie in het milieu
I&W	Infrastructuur en Waterstaat
LMO	Living Modified Organism
LNV	Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit
NBT	Novel Breeding Techniques
NHEJ	Non-Homologous End Joining
ODM	Oligonucleotide Directed Mutagenesis
QTLs	Quantative Trait Loci
SDN	Site Directed Nuclease
sgRNA	small guide Ribonucleic Acid
UV	ultraviolet
VEU	Verdrag van de Europese Unie
VOV	vergunning onder vaste voorschriften
VS	Verenigde Staten
VWEU	Verdrag betreffende de Werking van de Europese Unie
ZFN	Zinc Finger Nucleases

Samenvatting

Het Hof van Justitie van de EU heeft met zijn uitspraak van 25 juli 2018 (C-528/16)¹ antwoord gegeven op de vraag of gewassen geproduceerd met behulp van moderne mutagenesetechnieken onderhevig zijn aan de verplichtingen van de ggo-regelgeving, specifiek die van richtlijn 2001/18/EG. In de uitspraak stelt het Hof dat gewassen verkregen door mutagenesetechnieken weliswaar ggo's zijn in de zin van richtlijn 2001/18, maar dat producten van moderne mutagenesetechnieken niet onder de vrijstellingsbepaling vallen die producten van mutagenese uitzonderen van de verplichtingen van de richtlijn. De vrijstelling geldt alleen voor gewassen geproduceerd met conventionele mutagenesetechnieken, omdat alleen deze mutagenesetechnieken hun veiligheid reeds zouden hebben bewezen. De COGEM heeft opdracht gegeven voor een onderzoek om inzicht te krijgen in de reikwijdte en consequenties van deze Hofuitspraak. Voorliggend rapport is het resultaat van het onderzoek, en biedt inzicht in de reikwijdte van de Hofuitspraak. Dit rapport dient tevens als bron van informatie voor beleid en politiek, en ter ondersteuning van besluitvormingsprocessen. De lezer wordt geïnformeerd over de uitspraak van het EU-Hof door een juridische analyse van de overwegingen om tot deze uitspraak te komen. In deze analyse wordt ook de conclusie van de advocaat-generaal meegenomen, omdat de advocaat-generaal op sommige punten een andere, maar eveneens plausibele, juridische interpretatie laat zien. De analyse wordt gevolgd door de bredere wetenschappelijke context van deze uitspraak, waarin een aantal discrepanties tussen de juridische en biologische werkelijkheid wordt blootgelegd. Deze discrepanties maken zichtbaar dat het Hof door zijn uitspraak geen duidelijkheid heeft weten te scheppen, maar juist prangende vragen oproept. De verwachtingen onder experts uit de plantenveredelingssector en de wetenschap van deze uitspraak waren hoog. Echter, de impasse in de vergunningsverleningspraktijk van de Europese ggo-regelgeving lijkt met deze uitspraak niet te zijn doorbroken. De vragen die worden opgevoerd dienen als uitgangspunt van een verkenning van mogelijke routes om met de discrepanties om te gaan en om een weg te vinden uit de bestaande impasse. Daartoe zijn ook interviews gehouden met verschillende belanghebbenden om meer inzicht te krijgen in de consequenties voor de relevante sectoren en om de haalbaarheid en wenselijkheid van de verkende routes te toetsen.

De **Executive Summary** is zelfstandig leesbaar en is een Management Samenvatting van het rapport.

In **hoofdstuk 1** van het rapport wordt de achtergrond van dit onderzoek toegelicht en worden het onderzoeksdoel en de onderzoeksvragen van dit onderzoek gepresenteerd.

Hoofdstuk 2 biedt een juridische analyse van de uitspraak van het Hof. Het hoofdstuk begint met een beschrijving en analyse van de prejudiciële vragen door de Franse Conseil d'Etat die het Hof in zijn uitspraak beantwoordt. Vervolgens worden de uitspraak en de overwegingen van het Hof besproken, vanuit juridisch perspectief geanalyseerd en afgezet tegen een analyse van

¹ Bijlage 1 geeft links naar vindplaatsen van de Hofuitspraak, van geciteerde verordeningen, richtlijnen e.d. van de EU en van andere juridische of beleidsmatige documenten.

het advies van de advocaat-generaal in deze zaak, voorzover dit advies afwijkt van de uitspraak van het Hof. Hoewel vast staat dat de uitspraak van het Hof bindend is, maakt de analyse duidelijk dat er kanttekeningen kunnen worden geplaatst bij de uitspraak en dat bovendien andere plausibele antwoorden op de prejudiciële vragen mogelijk zijn dan de antwoorden van het Hof. De belangrijkste onderdelen van de uitspraak betreffen het onderscheid dat gemaakt wordt tussen conventionele en moderne mutagenesetechnieken. Het Hof stelt dat mutagenese leidt tot ggo's in de zin van richtlijn 2001/18, maar dat alleen conventionele mutagenesetechnieken onder de vrijstelling vallen. Cruciaal daarbij is de overweging dat de vrijstelling slechts geldt voor technieken die voldoen aan het criterium dat zij 'traditioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en hun veiligheid reeds bewezen hebben'. Het Hof geeft geen uitputtend overzicht van welke mutagenesetechnieken niet aan dit criterium voldoen en dus niet onder de vrijstelling vallen, maar noemt met name gerichte mutagenesetechnieken met behulp van oligonucleotiden of nucleasen. De argumentatie van het Hof roept vervolgvragen op over de precieze betekenis en de interpretatieruimte van het criterium 'bewezen veiligheid' en de praktische toepassing ervan.

Hoofdstuk 3 presenteert wetenschappelijke reflecties op de overwegingen in de uitspraak, waarbij verschillende wetenschappelijke kanttekeningen worden gemaakt. Het gaat hierbij om wat wordt verstaan onder mutagenese, de redenering waarom mutagenese leidt tot een ggo en hoe zou kunnen worden onderbouwd dat mutagenese een status van bewezen veiligheid of beter gezegd een 'long safety record' heeft. De techniek van (conventionele) mutagenese is op zich niet veilig, maar er is wel een historie van veilig gebruik, doordat er ervaring is hoe met de producten van mutagenese moet worden omgegaan. Vervolgens wordt gepresenteerd welke technieken van gerichte mutagenese bij herziening van de regelgeving voor vrijstelling in aanmerking zouden kunnen komen, en hoe daartoe Bijlage I B van richtlijn 2001/18, conform een eerder voorstel van de COGEM, hergeformuleerd zou kunnen worden. Overigens wordt ook opgemerkt dat de uitspraak van het Hof mogelijk consequenties heeft voor de definitie van mutagenese in het Nederlandse Besluit genetisch gemodificeerde organismen (Besluit ggo). Daarnaast worden enkele maatschappelijke consequenties van het al dan niet vrijstellen geschetst.

Hoofdstuk 4 gaat in op de ruimte die de Hofuitspraak biedt om de regulering van producten van gerichte mutagenese te vereenvoudigen door een aantal mogelijke routes te verkennen. Ook de perceptie van de mogelijke consequenties van de Hofuitspraak die bestaat bij ervaringsdeskundigen, wetenschappers en de veredelingssector is onderdeel van deze verkenning. Op dit moment zijn de mogelijkheden om de technieken toe te passen onder ingeperkt gebruik toereikend. Zij worden onmisbaar geacht in het fundamentele onderzoek. Maar de problemen om markttoelating te krijgen voor producten van gerichte mutagenese zullen, naar verwachting, leiden tot grote problemen op verschillende vlakken, die alle te maken hebben met het gebrek aan perspectief voor de toepassing van de technieken. Wat betreft doelbewuste introductie in het milieu wordt een vereenvoudiging van de procedures bepleit, bijvoorbeeld middels een vergunning onder vaste voorwaarden. Ook worden de mogelijkheden voor het verkrijgen van een status 'bewezen veilig' en het aanpassen van de definitie van ggo's gepresenteerd. Deze verschillende routes zijn niet eenvoudig en vergen voor een deel aanpassing van de richtlijn. Voorstanders van verandering van de regelgeving adviseren om daarbij te opereren vanuit

een groep van 'likeminded member states', die haalbare voorstellen voor verandering van de regelgeving aftast en waar mogelijk te berde brengt in de discussie in the EU.

Hoofdstuk 5, tenslotte, presenteert conclusies die op basis van de voorgaande hoofdstukken over de reikwijdte en consequenties van de uitspraak getrokken kunnen worden.

Executive Summary

The European Court of Justice (ECJ) has, in its ruling of 25 July 2018 on case C-528/16, settled the question whether crops (or organisms in general) that have been produced by means of new mutagenesis techniques are subject to the obligations of European GMO rules, specifically the obligations of Directive 2001/18/EC. According to the ruling, organisms obtained by any mutagenesis technique are GMOs within the meaning of Directive 2001/18. Products of conventional techniques of mutagenesis are then exempted from the Directive, but products of new mutagenesis techniques, specifically directed mutagenesis, fall outside the scope of the exemption, because, contrary to conventional techniques of mutagenesis, the new techniques are not considered to have a 'long safety record'.

Plant breeders have high expectations of techniques of directed mutagenesis for the targeted and fast development of new varieties of crops that, for instance, meet the requirements of sustainable agriculture. They consider the ruling of the ECJ a considerable setback, because of the problems that are experienced with placing GMO crops on the EU-market.

The Netherlands Commission on Genetic Modification (COGEM) has commissioned an investigation into the scientific and societal implications of the ruling of the ECJ. The present report is the result of this investigation. Next to exploring the implications, the goal of the report also is to provide information to policy and politics in support of decision making processes.

The report presents a legal analysis of the ruling of the ECJ. In addition to scrutinizing the reasoning of the Court, the legal analysis also takes account of the opinion of the Advocate General, who, regarding a number of issues, offers different interpretations of the Directive that also appear to be plausible. For instance, he draws the conclusion that the products of some forms of mutagenesis may not be covered by the definition of a GMO in the Directive. In a subsequent section of the report, discussing the scientific context of the ruling, it is argued that this could indeed be the case for directed mutagenesis provided that no DNA from foreign species is used in the process (consequently, this is the case for SDN-1 and SDN-2, not (necessarily) for SDN-3 techniques).

More generally, the analysis of the scientific context of the ruling reveals a number of discrepancies between the legal and biological realities. As a consequence, the Court ruling exacerbates rather than reduces uncertainty on a number of issues in Directive 2001/18, leading to a number of pressing questions, e.g. on the interpretation of the definition of a GMO, the need for a clear definition of 'mutagenesis' and the criteria that apply for the decision whether a technique has a 'long safety record'.

In the scientific community and among plant breeders, expectations were high that the ruling would resolve the discussion about the status of products of directed mutagenesis in a way that they would not fulfill the criteria of a GMO. The ruling implies that products of directed mutagenesis are to be seen as GMOs and consequently are subject to the EU licensing procedures for deliberate release including placing on the market. Given the stalemate that has existed

now for a few decades where it is hardly possible for GMO crops to obtain a license for cultivation, it is expected that these products effectively will not be accepted for cultivation in the EU. This stalemate may also influence the willingness of plant breeders to further develop and apply the techniques in the EU. It may even cause them to relocate their scientific endeavours outside the EU. This is expected to cause a decisive setback in the EU for research and development in plant sciences, which may also have a negative influence on fundamental research and the availability of the necessary technical know-how. The report explores a number of routes by which these potential consequences of the ruling may be mitigated. A number of stakeholders involved in these discussions have been interviewed in order to get a grip on the scientific and societal consequences, and to check the viability of different routes.

In **Chapter 1**, the background, aim and scope of the project are presented. The report provides a survey of the ruling of the ECJ (C-528/16). In response to the ruling, COGEM has formulated a number of questions regarding potential consequences:

- 1) What is the (legal) scope of this ruling regarding plant biotechnology/breeding. Does the ruling leave any room for manoeuvring? Is there room to allow products (e.g., crops) of certain techniques of mutagenesis in the Netherlands without a licensing procedure in accordance with GMO regulations?
- 2) What are the consequences of this ruling? Are the consequences actually seriously adverse for innovation and industry, even if there is legal space for manoeuvring? And what are other possible societal consequences?
- 3) Is the assumption correct that the Court ruling contains the implicit message to the legislator to revise regulations? Can the European (or national) legislator be legally forced to change or clarify the regulations?

These questions are pursued in the report.

Chapter 2 provides a legal analysis of the ruling of the ECJ. The chapter starts with a description and analysis of the prejudicial questions that have been put to the Court by the French Conseil d'État. These prejudicial questions originated from an appeal by French activist groups against a refusal by the French government to act on the groups' request to revoke a clause in the French Environmental Code that exempts products of mutagenesis techniques from the obligations deriving from Directive 2001/18. As the Conseil d'État perceived an apparent discrepancy between French law and Directive 2001/18 as to whether mutagenesis constitutes GMOs, and also considered that much is uncertain about the risks of new, especially directed, mutagenesis techniques, it decided to ask the ECJ whether products of mutagenesis should be seen as GMOs within the meaning of Directive 2001/18 although they are exempt from the obligations of the Directive, and whether this exemption applies to products of all mutagenesis techniques, including directed mutagenesis techniques.

Subsequently, the ruling and the considerations of the ECJ are discussed and analyzed from a legal perspective and compared to the opinion of the Advocate General, in so far as this opinion differs from the ruling of the Court. Although the ECJ's ruling is obviously binding, the analysis reveals that the prejudicial questions could have been answered in other, equally plausible,

ways. The Court's reasoning involves some argumentative leaps which may be considered controversial from a legal point of view, most importantly the way in which recital 17 to Directive 2001/18 is used to justify an interpretation that goes against the letter of the provisions exempting mutagenesis from the obligations of the Directive. After having established that organisms obtained by mutagenesis are GMOs within the meaning of Directive 2001/18, the Court argues that recital 17, stating that '[the] Directive should not apply to organisms obtained through certain techniques of genetic modification which have conventionally been used in a number of applications and have a long safety record', provides a limitation to the mutagenesis exemption. According to the Court, *only* organisms obtained by mutagenesis techniques that 'have conventionally been used in a number of applications and have a long safety record' are exempt from the obligations of the Directive.

Consequently, products of mutagenesis techniques which have come into use since the adoption of the Directive are considered not to fulfill these conditions and are hence subject to the obligations of the Directive. This applies specifically to directed mutagenesis techniques, 'such as oligonucleotide-directed mutagenesis or directed nuclease mutagenesis'. However, the Court does not provide a limitative list of mutagenesis techniques which are not eligible for exemption, thus leaving uncertainty over the exact scope of its decision. In addition, since the Court does not define the concept of a 'long safety record', this leads to secondary questions about the specific meaning and room for interpretation of this concept, about how techniques may gain the status of having a 'long safety record', and about which authority should be regarded as competent to decide whether a technique can be considered to show a 'long safety record'.

Chapter 3 provides reflection on the ruling of the Court from a scientific perspective, including a number of scientific comments. Questions are: what is the meaning of the scientific term 'mutagenesis', and what exactly is the rationale for the conclusion that mutagenesis leads to the formation of a GMO. What is the scientific underpinning for the status of mutagenesis as a technique that has proven its safety, or rather, that a technique has a 'long safety record'. Any technique of mutagenesis is not inherently safe, but techniques may have a history of safe use, when there is existing knowledge and experience ('familiarity') with, for instance, new crop varieties and how they can reach the market reliably.

The, confusing, definition of a GMO can be understood from a historical perspective. The concept of 'genetic modification' was originally meant to cover exchange of genetic material by means of 'recombinant DNA techniques'. But, attempts to draft a definition for the concept have not been successful. The present definition in the Directive allows a broader interpretation, covering products of mutagenesis as GMOs, but also exempting products of (conventional) mutagenesis from the Directive. The report argues that products obtained by SDN-1 and SDN-2 techniques of directed mutagenesis (i.e., not involving foreign DNA) are essentially similar to or the same as products that could be obtained by conventional mutagenesis. Considering this from a perspective of environmental safety, there would be no obvious reason to exempt one technique but not the other. COGEM has already submitted a proposal for a revised formulation of Appendix I B of Directive 2001/18 that is in line with this reasoning (see the explanatory text in English in paragraph 3.1.2).

Attention is drawn to the fact that in the Netherlands legislation products of mutagenesis are not considered to be GMOs (in accordance with the definition in Regulation 1829/2003). After the ruling of the Court this interpretation of the EU legislation can no longer be upheld.

The last section summarizes some of the expected consequences of the ruling for the advancement of plant sciences, of plant breeding, and some social consequences.

The first section of **chapter 4** presents a survey of the possibilities for simplifying the legislation for products of directed mutagenesis. It must be noticed that for placing on the market there is no possibility for simplification; the licensing rules of part C of 2001/18 apply.

A first possibility lies within the EU legislation for contained use, which only deals with micro-organisms. Contained use of plants and animals is not regulated at EU level. Contained use of genetically modified plants and animals is regulated in the Netherlands GMO legislation, but these provisions could, in principle, be changed, for instance by changing the GMO status of plants and animals under contained use, without infringement of the rule of the EU.

Second, member states have more national responsibility for the implementation of the licensing procedures for deliberate release under part B of Directive 2001/18. The report proposes that licensing could be considerably simplified by providing a generalized environmental risk assessment, modeled for instance on the proposed amendment of Annex I B, mentioned above.

There may be no (extensive) consequences of the Court ruling for licensing food and feed safety procedures and labeling procedures under the Regulations 1829/2003 and 1830/2003. The Cartagena Protocol for Biosafety (and the EU Regulation 1946/2003) does allow transboundary movement of products of directed mutagenesis outside the EU, where they can be further developed and used under local, possibly less stringent, legislation.

A survey was done among experts in the field of plant sciences, plant breeding and commercial applications of the new varieties about the perceived consequences of the Court ruling. At this moment, the possibilities to exploit the techniques of directed mutagenesis are sufficient. These techniques are essential for fundamental research, and their exploitation for greenhouse crops can continue under contained use. Perspective of simplification of the procedures for deliberate release is appreciated. But it is expected that the factual impossibility to place products of directed mutagenesis on the market will ultimately give rise to problems in all fields of application, because of the loss of perspective that products of the techniques can be used in practice. There are indications that this loss of perspective may lead to reduced possibilities for research funding. It may also lead to loss of practical interest amongst plant breeders and ultimately to loss of the technical know-how in the EU.

There has been mention of practical implications of the fact that products of directed mutagenesis cannot be distinguished from similar or the same products of conventional mutagenesis. This will lead to enforcement problems, but also to problems with providing a technical protocol to recognize a particular transgenic plant variety. The availability of such a protocol is a necessary for obtaining an EU license for placing on the market of GMOs.

Possibilities for obtaining the status of 'proven safety' are being explored by some, along the lines of substantial equivalence, but there is doubt by others whether this will be possible at all. There is general agreement that the GMO regulations need to be updated and that this will be a lengthy process. The Netherlands government has shown its willingness to support initiatives in this process.

Chapter 5 summarizes the conclusions that are drawn in the previous chapters.

1 Inleiding

Dit hoofdstuk presenteert de door de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) geformuleerde aanleiding en het doel van het voorliggende onderzoek, dat gericht is op de consequenties van de uitspraak van het Europees Hof op 25 juli 2018 over gene editing en de ggo-regelgeving.

1.1 Aanleiding voor het onderzoek

In het offerteverzoek van de COGEM is de aanleiding voor het project als volgt geformuleerd: *‘Het Europees Hof van Justitie heeft bij haar uitspraak op 25 juli 2018 duidelijkheid geschapen over de vraag of gewassen geproduceerd met behulp van moderne mutagenese technieken (‘gene editing’) onder de ggo-regelgeving vallen. In haar uitspraak stelt het Hof dat ‘gene edited’ gewassen onder de ggo-regelgeving vallen, maar niet onder de vrijstelling van de verplichtingen van de ggo-regelgeving die geldt voor gewassen geproduceerd met ‘klassieke’ mutagenese technieken. Dit laatste omdat deze vrijstelling alleen geldt voor gewassen geproduceerd met technieken die als veilig beschouwd worden.*

Deze uitspraak is door velen in de plantenveredelingsector en het onderzoek als teleurstellend ervaren. Zij ervaren deze uitspraak als een stap terug waarmee Europa op achterstand wordt gezet ten opzichte van de rest van de wereld. Toch lijkt de uitspraak ook ruimte te bieden voor nieuwe veredelingstechnieken. Onduidelijk is bijvoorbeeld wat wordt verstaan onder bewezen veiligheid, en door wie en hoe bepaald wordt of er sprake is van bewezen veiligheid. Het Hof spreekt zich ook niet uit over wat onder mutagenese verstaan moet worden. De uitspraak betekent volgens velen ook dat de bal nu ligt bij de (Unie-)wetgever. Deze is in de afgelopen jaren echter zeer terughoudend geweest in het nemen van stappen om de onduidelijkheden in de situatie rond de nieuwe veredelingstechnieken aan te pakken.”

1.2 De onderzoeksvraag

De onderzoeksvraag is als volgt geformuleerd:

‘Gezien het bovenstaande heeft de COGEM besloten een extern onderzoek te laten uitvoeren naar de volgende vragen:

- 1) Wat is de (juridische) reikwijdte van deze uitspraak aangaande de plantenbiotechnologie/veredeling. Wat betekent de ruimte die de rechter hier mogelijk laat? Heeft Nederland ruimte om producten (cq gewassen) van bepaalde technieken wel toe te laten zonder vergunningsprocedure conform de ggo-regulering?*
- 2) Wat zijn de consequenties van deze uitspraak? Zijn de gevolgen daadwerkelijk desastreus voor innovatie en industrie, ook als er juridische ruimte is? En wat zijn andere mogelijke maatschappelijke consequenties?*
- 3) Is de veronderstelling dat de Hof-uitspraak de impliciete boodschap bevat aan de wetgever om het te regelen correct? Kan de Europese (of nationale) wetgever voor de rechter gedaagd worden om de regelgeving te veranderen cq te verduidelijken?’*

1.3 Doelstelling van het onderzoek

De COGEM heeft de onderzoeksdoelstelling als volgt geformuleerd:

‘Het verkrijgen van inzicht in de reikwijdte van de Hof-uitspraak door juridische analyse en rechtswetenschappelijk onderzoek en inventarisatie van de maatschappelijke consequenties van de uitspraak ter informatie van beleid en politiek en ondersteuning van besluitvormingsprocessen.’

2 Juridische analyse van de Hofuitspraak (C-528/16)

In dit hoofdstuk wordt een analyse gegeven van de juridische vragen naar aanleiding van de uitspraak van het Hof. Het hoofdstuk begint met een algemene toelichting op de procedure die gevolgd wordt bij een uitspraak van het Europees Hof van Justitie (hierna: het Hof). Ook worden de rechtsgevolgen van en de mogelijke routes voor een prejudiciële procedure weer gegeven. Daarna gaat dit hoofdstuk verder met een beschrijving en juridische analyse van de prejudiciële vragen die door de Franse Conseil d'État zijn neergelegd in de zaak over de reikwijdte van de uitzondering die is gemaakt in ggo-richtlijn 2001/18 voor mutagenesetech niken (C-528-16). Vervolgens worden de uitspraak en de overwegingen van het Hof behan deld, vanuit juridisch perspectief geanalyseerd en afgezet tegen een analyse van het advies van de advocaat-generaal (hierna: A-G) in deze zaak, voorzover dit advies afwijkt van de uit spraak van het Hof. Deze juridische analyse is nadrukkelijk niet bedoeld om een inhoudelijk oordeel te vellen over de uitspraak van het Hof. Het doel is om inzicht te geven in de overwe gingen van het Hof gezien vanuit een juridisch perspectief. Dit inzicht wordt verkregen door een 'close reading' van de uitspraak, in samenhang met een analyse van het advies van de A-G. Het vergelijken van de overwegingen van het Hof met het advies van de A-G biedt de mo gelijkheid om te laten zien in hoeverre het Hof verrassende of juist voor de hand liggende stappen zet in zijn juridische argumentatie. Een andere reden om voldoende aandacht te schenken aan het advies van de A-G is dat dit relevante informatie bevat over de achtergrond van de uitspraak van het Hof die in de uitspraak zelf ontbreekt (bijvoorbeeld over de opinies die EU-lidstaten tijdens de procedure bij het Hof hebben ingebracht en over de totstandko mingsgeschiedenis van richtlijn 2001/18). Daardoor kunnen de overwegingen van het Hof in een bredere juridische context geplaatst worden. Het hoofdstuk sluit af met enkele conclu sies over de rechtsgevolgen die deze uitspraak heeft en met enkele punten waarover nog on duidelikheden resteren.

2.1 Europees – juridische context

2.1.1 De procedure van een Hofuitspraak en de rechtsgevolgen

Het Hof van Justitie van de Europese Unie (bestaande uit het Hof en het Gerecht) is onderdeel van het institutioneel kader van de EU, dat 'ertoe strekt haar waarden uit te dragen, haar doel stellingen na te streven, haar belangen en de belangen van haar burgers en van de lidstaten te dienen, en de samenhang, de doeltreffendheid en de continuïteit van haar beleid en haar op treden te verzekeren' (art 13 Verdrag betreffende de Europese Unie, VEU). Samen met de nati onale rechterlijke instanties zorgt het Hof van Justitie voor een correcte toepassing van het Unierecht.² Verder staat in artikel 19 VEU dat het Hof en het Gerecht de eerbiediging van het Unierecht moeten verzekeren bij de uitlegging en de toepassing van verdragen. Het Hof van

² Amtenbrink & Vedder, 2017, p. 91.

Justitie bestaat uit *één rechter per lidstaat (art 19 lid 2 VEU)*. De rechters en advocaten-generaal bij het Hof van Justitie zijn geen vertegenwoordigers van de lidstaten, maar moeten hun functie onpartijdig en in overeenstemming met hun geweten vervullen.³

Het Hof van Justitie is bevoegd in verschillende procedures die kunnen worden onderscheiden in directe procedures en prejudiciële procedures. Het verschil tussen beide soorten procedures is de rol die het Hof van Justitie heeft. Bij een directe procedure beslecht het Hof een geschil tussen twee partijen. Bij een prejudiciële procedure is dit niet het geval, maar geeft het Hof bindend advies over de wijze waarop het Unierecht moet worden geïnterpreteerd naar aanleiding van vragen die door een nationale rechterlijke instantie zijn ingediend.⁴ Hier is de rol van het Hof *passiever*: het beperkt zich tot beantwoording van de rechtsvragen zoals die door de nationale rechter zijn geformuleerd zonder hetgeen door de nationale rechter als feiten wordt aangenomen ter discussie te stellen. Vervolgens laat het Hof de beslechting van het geschil dat aanleiding vormde voor de prejudiciële vragen over aan de nationale rechter.⁵

De prejudiciële procedure vindt haar basis in artikel 267 van het Verdrag betreffende de Werking van de Europese Unie (VWEU). De eerste paragraaf zet de rechtsmacht van het Hof van Justitie uiteen. Het Hof is bevoegd tot de interpretatie van EU-recht (inclusief internationale afspraken met de EU, bijvoorbeeld het Biodiversiteitsverdrag en Biosafety Protocol).⁶ Het Hof kan op grond van artikel 267, onder a, een uitspraak doen indien wordt gevraagd om uitleg van een verdragsbepaling van de EU. De uitspraak van het Hof over de uitleg van EU-recht is vervolgens leidend binnen de gehele EU. Hierdoor wordt bevorderd dat het EU-recht in alle lidstaten op dezelfde manier wordt uitgelegd. Op grond van artikel 267, onder b, kan het Hof een uitspraak doen over de geldigheid en interpretatie van ‘handelingen’ van de instellingen en organen van de EU (wetgeving en andere handelingen met rechtsgevolgen voor derden). In geval het Hof een handeling ongeldig verklaart, zijn ook alle handelingen afgeleid van deze handeling ongeldig.

In de tweede en derde paragraaf van artikel 267 VWEU wordt een tweedeling gemaakt. Een eerste groep nationale rechterlijke instanties *kan* een prejudiciële vraag stellen aan het Hof. Dit zijn rechterlijke instanties die een uitspraak doen waarin een interpretatie wordt gegeven van het Unierecht, waarbij de uitspraak kan worden aangevochten in hoger beroep. Zo kunnen dus ook rechtbanken en gerechtshoven in Nederland een prejudiciële vraag aan het Hof voorleggen. Een tweede groep nationale rechterlijke instanties *moet* een prejudiciële vraag stellen aan het Hof wanneer zij een interpretatie geven van het Unierecht. Dit zijn rechterlijke instanties waarvan de uitspraak over het Unierecht op nationaal niveau niet meer voor hoger beroep vatbaar is. In Nederland betreft dit uitspraken van de Hoge Raad of van de Raad van State (in geval van bestuursrechtelijke casuïstiek). Een arrest van het EU-Hof in een prejudiciële procedure is bindend voor de nationale rechterlijke instantie die de prejudiciële vragen heeft ingediend en is niet vatbaar voor hoger beroep.⁷

³ Amtenbrink & Vedder, 2017, p. 92.

⁴ Albors-Llorens, 2014, p. 257-259.

⁵ Albors-Llorens, 2014, p. 284.

⁶ Schutze, 2018, p. 388.

⁷ HvJ EG 3 februari 1977, C-52/76 (*Benedetti/Munari*), r.o. 26.

2.1.2 De rol van de advocaat-generaal

In het geval dat het Hof van mening is dat bij de vraag van de verwijzende rechter een nieuwe rechtsvraag naar boven komt, wordt aan de advocaat-generaal verzocht om een conclusie uit te brengen.⁸ De advocaat-generaal (hierna: A-G) is lid van het Hof van Justitie. Aan het Hof zijn acht advocaten-generaal toegevoegd. Bij een aanhangig gemaakte procedure bij het Hof van Justitie brengt een A-G een onpartijdige en onafhankelijke conclusie uit (artikel 252 VWEU).⁹ De conclusie is een advies over de wijze waarop de voorliggende zaak volgens de A-G moet worden beoordeeld. Het Hof kan het advies naar eigen inzicht gebruiken en hoeft zich daarvoor niet te verantwoorden. Een A-G heeft als adviseur onder andere de functie een overzicht te geven van de relevante doctrine. Daardoor is de beantwoording van prejudiciële vragen door de A-G veelal uitgebreider, en geschiedt deze mogelijk vanuit een iets ander perspectief, dan de beantwoording van de vragen door het Hof. Overigens komt het niet vaak voor dat een arrest van het Hof qua strekking sterk afwijkt van de conclusie van de A-G in de betreffende procedure. Anders dan een arrest van het Hof heeft een conclusie van een A-G geen rechtsgevolgen.

2.2 Analyse van de prejudiciële vragen van de Conseil d'État

2.2.1 Het hoofdgeding

In het arrest van 25 juli 2018 doet het EU-Hof uitspraak over prejudiciële vragen die eind 2016 zijn gesteld door de Conseil d'État (de hoogste Franse bestuursrechter, die uitspraken doet waartegen geen beroep mogelijk is). Deze vragen betreffen de reikwijdte van de uitzondering die in richtlijn 2001/18 is gemaakt voor mutagenesetechnieken. In deze paragraaf worden de prejudiciële vragen belicht in de context van het zogenaamde 'hoofdgeding' dat voor de Conseil d'État de aanleiding vormde voor het stellen van prejudiciële vragen aan het Hof.

Het hoofdgeding heeft zijn oorsprong in een initiatief van een aantal Franse organisaties: een kleine maar invloedrijke boerenvakbond, Confédération paysanne,¹⁰ en acht verenigingen die zich inzetten voor de bescherming van het milieu en voor de verspreiding van informatie over risico's die zijn verbonden aan ggo's. De bezwaren van deze organisaties betreffen de manier waarop de Franse milieuwetgeving omgaat met producten van mutagenese. De Franse wetgever heeft in artikel D. 531 2 van het milieuwetboek mutagenese uitgesloten van de technieken die leiden tot genetische modificatie zoals bedoeld in artikel L. 531 van het milieuwetboek. Hiermee implementeert de Franse wetgever de bepaling van richtlijn 2001/18 om organismen verkregen door mutagenese uit te zonderen van de verplichtingen van de richtlijn (Bijlage I B). De Franse wet gaat daarbij overigens verder dan de richtlijn: de strekking van de betreffende bepaling is dat mutanten in het geheel geen ggo's zijn, terwijl richtlijn 2001/18 impliceert dat

⁸ Barents & Brinkhorst, 2012, p. 167.

⁹ Albors-Llorens, 2014, p. 256.

¹⁰ Waters, 2010.

mutagenese leidt tot ggo's.¹¹ Ook het Nederlandse Besluit ggo wijkt in dit opzicht af van de richtlijn, op dezelfde manier als het Franse milieuwetboek (zie paragraaf 3.1.1).

De Confédération paysanne en haar medestanders zijn van oordeel dat, anders dan in de richtlijn en in de Franse wetgeving, producten van alle vormen van mutagenese, zowel moderne als conventionele, niet uitgezonderd behoren te zijn van de verplichtingen die gelden voor ggo's. Zij keren zich in het bijzonder tegen door mutagenese verkregen herbicideresistente plantensoorten, met name koolzaadsoorten. In dat verband hebben zij verschillende protestacties ondernomen en tenslotte ook voor juridische actie gekozen, door de Franse eerste minister te verzoeken om artikel D. 531 2 van het milieuwetboek in te trekken.¹² De eerste minister heeft niet op dit verzoek gereageerd,¹³ wat volgens het Franse bestuursrecht geldt als een (impliciet) besluit tot afwijzing van het verzoek. Vervolgens hebben verzoeksters de Franse bestuursrechter in maart 2015 verzocht het impliciete besluit van de eerste minister te vernietigen.

Daarnaast hebben verzoeksters de Franse rechter verzocht om een verbod op de teelt en het in de handel brengen van deze herbicideresistente koolzaadsoorten. Verzoeksters voeren voor beide verzoeken de volgende argumenten aan: allereerst stellen zij dat mutagenesetechnieken zodanig zijn geëvolueerd dat zij, net als transgenesetechnieken, het mogelijk maken om herbicideresistente soorten te verkrijgen. Ten tweede geven zij aan dat deze soorten de nodige risico's voor het milieu en de gezondheid met zich meebrengen. Verzoeksters wijzen op de gevaren voor het ontstaan van onkruid met het herbicideresistentiegen, waardoor meer herbicide nodig is met als gevolg milieuvervuiling en onbedoelde effecten van ongewenste mutaties en mutaties die hun doel missen. Daarnaast wijzen zij op de risico's van kankerverwekkende moleculen of hormoonverstorende stoffen in de voor levensmiddelen of diervoeders geteelde gewassen.¹⁴

Opvallend is hier dat de bezwaren voornamelijk gericht zijn tegen de mogelijke eigenschappen van de mutanten, niet zozeer tegen de techniek. Ook de overwegingen over al dan niet bewezen veiligheid lijken te vertrekken vanuit de eigenschappen van het product. In de Europese ggo-richtlijnen voor ingeperkt gebruik en introductie in het milieu is de techniek waarmee het ggo gemaakt is: genetische modificatie, de reden waarom een ggo onder de regelgeving valt: een *process-based* benadering.

In de discussie over de vraag of richtlijn 2001/18 toekomstbestendig is, wordt vaak gesteld dat een benadering waarin het product centraal staat, een *product-based* benadering, beter zou zijn dan de process-based benadering. In deze discussie wordt vaak over het hoofd gezien dat de ggo regelgeving door de aard van de vraagstelling die de regelgeving moet

¹¹ In hoofdstuk 3 wordt ingegaan op de verschillende definities en betekenissen van ggo's in zowel juridische als in biologische zin. Ook al wordt de juridische betekenis ontleend aan de biologische betekenis, het juridisch begrip kan een eigen betekenis krijgen in een eigen juridische context. In sommige gevallen blijven juridische begrippen dicht bij de biologische werkelijkheid, in andere gevallen worden zij een juridische fictie die uitgaat van een eigen woordgebruik. In alle gevallen gaat het erom om de werkelijkheid te kunnen reguleren.

¹² Zie website [AgroChart](#)

¹³ Idem

¹⁴ Deze gronden worden overigens ook steeds aangevoerd bij bezwaren tegen herbicideresistentie die zijn verkregen langs wegen van genetische modificatie anders dan via mutagenese.

oplossen eigenlijk alleen maar process-based kan zijn. De regelgeving moet ervoor zorgen dat een ggo op zijn (verwachte) veiligheid wordt beoordeeld al vanaf het moment dat het nog slechts bestaat in de gedachten van degene die het gaat maken, het ggo bestaat dan alleen nog maar 'op de tekentafel'. In de milieurisicoanalyse wordt bepaald of er een risicohypothese kan worden opgesteld voor eventuele schade aan mens of milieu van het gebruik van het ggo. Op dat moment is er nog geen product op basis waarvan kan worden bepaald of de risicohypothese geldig is.

In een product-based benadering worden alleen 'gevaarlijke' producten met nieuwe eigenschappen gereguleerd, maar daarvoor is nodig dat het product al bestaat en op zijn veiligheid getest is kunnen worden.

In de praktijk werkt de EU-ggoregelgeving zo dat het proces, genetische modificatie, de *trigger* is om het product onder de regelgeving te laten vallen en om een risicohypothese op te stellen. Maar vanaf dat moment is de behandeling van het ggo geheel product-based: het product moet zijn veiligheid bewijzen.

Het onderhavige rapport handelt niet over de discussie over de process-based vs. product-based benadering. Daarover heeft de COGEM recent een uitgebreide signalering (CGM/191010-01) gepubliceerd. Deze signalering laat zien hoe ingewikkeld deze discussie is. Voor de discussie in dit rapport betekent dat, dat ook als een bepaalde techniek niet tot een ggo leidt, er daarna nog een groot aantal kwesties overblijven die moeten worden opgelost.

De Franse eerste minister en de minister van landbouw hebben aangevoerd dat het verzoek om intrekking van artikel D.531 2 Milieuwetboek moet worden afgewezen, omdat de gestelde risico's niet voortvloeien uit de eigenschappen van het gewas, maar uit de teeltpraktijk. Daarnaast voeren zij aan dat de mutaties die zijn verkregen door de nieuwe mutagenesetechnieken vergelijkbaar zijn met spontane of willekeurig veroorzaakte mutaties.

De Conseil d'État heeft in oktober 2016 geconcludeerd dat de zaak moet worden voorgelegd aan het Hof. De Franse rechter merkt op dat het onmogelijk is om met zekerheid het bestaan en de ernst van milieu- en gezondheidsrisico's van de herbicideresistente gewassen vast te stellen, omdat er tot dan toe alleen een risicobeoordeling is gemaakt van de herbiciden waartegen deze gewassen resistent zijn gemaakt, niet van de gewassen zelf. Daarnaast stelt de verwijzende rechter dat de risico's gedeeltelijk vergelijkbaar zijn met risico's die voortvloeien uit zaden die worden verkregen door transgenese. Vervolgens merkt de Franse rechter op dat de kans op onbedoelde modificaties van het genoom of van de eigenschappen toeneemt omdat de ontwikkeling van de nieuwe mutagenesetechnieken snellere wijzigingen mogelijk maakt.

Dit zijn, in de weergave van het EU-Hof, de omstandigheden die hebben geleid tot de prejudiciële vragen die de Conseil d'État aan het Hof heeft voorgelegd.

2.2.2 De prejudiciële vragen van de Conseil d'État

De prejudiciële vragen luiden als volgt (punt 25)¹⁵:

- 1) Zijn organismen die worden verkregen via mutagenese, [ggo's]¹⁶ in de zin van artikel 2 van [richtlijn 2001/18], ook al worden zij op grond van artikel 3 en Bijlage I B van [deze] richtlijn vrijgesteld van de opgelegde verplichtingen ten aanzien van de introductie en het in de handel brengen van [ggo's]? Kunnen met name mutagenesetechnieken en in het bijzonder de nieuwe technieken van gerichte mutagenese, waarbij gentechnologische procedés worden toegepast, worden beschouwd als technieken die worden genoemd in Bijlage I A, waarnaar artikel 2 verwijst? Moeten de artikelen 2 en 3, en de bijlagen I A en I B, van [richtlijn 2001/18] bijgevolg aldus worden uitgelegd dat zij alle via mutagenese verkregen genetisch gemodificeerde organismen en zaden vrijstellen van de voorgeschreven maatregelen inzake preventie, effectbeoordeling en traceerbaarheid, of slechts de organismen die verkregen zijn via de al vóór de vaststelling van die bepalingen bestaande klassieke technieken van willekeurige mutagenese door ioniserende straling of blootstelling aan chemische mutagentia?
- 2) Zijn de via mutagenese verkregen rassen te beschouwen als genetisch gemodificeerde rassen in de zin van artikel 4 van [richtlijn 2002/53], die niet worden vrijgesteld van de verplichtingen van deze richtlijn? Of is de werkingssfeer van die richtlijn daarentegen gelijk aan die van de artikelen 2 en 3, en bijlage I B, van [richtlijn 2001/18], en stelt zij de via mutagenese verkregen rassen ook vrij van de in [richtlijn 2002/53] neergelegde verplichtingen tot opname van genetisch gemodificeerde rassen in de gemeenschappelijke rassenlijst van landbouwgewassen?
- 3) Zijn de artikelen 2 en 3, en Bijlage I B, van [richtlijn 2001/18 inzake de doelbewuste introductie van ggo's in het milieu], voor zover zij mutagenese uitsluiten van de werkingssfeer van de verplichtingen van die richtlijn, maatregelen die een volledige harmonisatie bewerkstelligen, die de lidstaten verbieden via mutagenese verkregen organismen geheel of gedeeltelijk te onderwerpen aan de verplichtingen van die richtlijn of aan enige andere verplichting? Of hadden de lidstaten bij de omzetting ervan in hun nationaal recht een beoordelingsvrijheid om vast te stellen welke regeling van toepassing zou zijn op via mutagenese verkregen organismen?
- 4) Kan de geldigheid van de artikelen 2 en 3, en van bijlagen I A en I B, van [richtlijn 2001/18], voor zover die bepalingen via mutagenese verkregen [ggo's] niet onderwerpen aan maatregelen inzake preventie, effectbeoordeling en traceerbaarheid, worden getoetst aan het in [artikel 191, lid 2, VWEU] vastgelegde voorzorgsbeginsel, door daarbij de ontwikkeling van gentechnologische procedés, het dankzij die technieken verschijnen van nieuwe plantenrassen en de onzekerheden die thans in de wetenschap bestaan ten aanzien van de gevolgen

¹⁵ In dit rapport is gekozen om naar de overwegingen van het EU-hof te verwijzen door 'punt' met daarachter de specifieke overweging, bijv. 'punt 25'. Een vergelijkbare manier van verwijzen is gekozen voor verwijzingen naar de overwegingen van de A-G: 'punt A-G' met daarachter de specifieke overweging.

¹⁶ Vierkante haken zijn overgenomen uit de tekst van de Hofuitspraak.

ervan en van de risico's die zij kunnen opleveren voor het milieu en de gezondheid van mens en dier, in aanmerking te nemen?

2.2.3 Analyse van de prejudiciële vragen

De Franse rechter zag zich voor een ingewikkeld juridisch vraagstuk geplaatst. Het Franse milieuwetboek stelt heel duidelijk dat mutagenesetechnieken niet leiden tot genetische modificatie. Als de Franse rechter de Franse wet zou volgen, dan zou een risicobeoordeling niet vereist zijn, althans niet onder de ggo-regelgeving. Organismen ontwikkeld door mutagenesetechnieken leiden immers niet tot ggo's. Tegelijkertijd wordt mutagenese in richtlijn 2001/18 bestempeld als 'techniek van genetische modificatie', wat een discrepantie oplevert met het Franse milieuwetboek. En de Franse rechter toont zich ontvankelijk voor de claim van de verzoeksters dat er mogelijk risico's bestaan voor milieu en gezondheid als zaden ontwikkeld met behulp van nieuwe mutagenesetechnieken zonder volledige risicobeoordeling in het milieu worden gebracht. Dat geldt dan in ieder geval voor zaden van herbicideresistente gewassen. Verzoeksters in deze zaak gaan zelfs nog een stap verder en stellen dat er voldoende grond is voor een moratorium.

De Franse rechter lijkt grond te zien voor het slagen van het middel van verzoeksters. Om uitsluitel te geven over dit verzoek en de verwevenheid met het Europees recht, is de Franse rechter conform het EU-recht (art. 267 WVEU) gebonden de desbetreffende bepalingen uit het Frans milieuwetboek te toetsen aan het Europees recht, in dit geval aan richtlijn 2001/18. Het desbetreffende artikel behelst immers een omzetting van deze richtlijn. Dat de eerste prejudiciële vraag zich expliciet richt op de bepalingen die in artikel D.531 2 zijn omgezet, ligt dan ook voor de hand. Het is echter van belang om voor ogen te houden dat de specifieke formulering en de reikwijdte van de prejudiciële vragen onvermijdelijk beïnvloed zijn door de wijze waarop de Conseil d'État de 'feiten' (en het recht) in deze zaak interpreteert. Wat als feit vaststaat, wordt immers door de nationale rechter bepaald en verder niet ter discussie gesteld door het Hof. En het Hof beperkt zich tot beantwoording van de vragen die de nationale rechter stelt, ook als daarmee relevante punten blijven liggen (zie 2.1.1). Daarmee geven de prejudiciële vragen op niet te onderschatten wijze richting aan de beantwoording van het Hof.¹⁷

De Franse rechter verzoekt het Hof om een nadere uitleg van deze bepalingen om te kunnen beoordelen of artikel D.531 2 op een juiste manier is omgezet en wat de reikwijdte is gezien vanuit nieuwe ontwikkelingen binnen de mutagenesetechnieken. Strekt de vrijstelling voor producten van mutagenese zich ook uit tot producten van nieuw ontwikkelde vormen van mutagenese, of heeft de vrijstelling slechts betrekking op producten van mutagenesetechnieken die al bestonden toen de richtlijn tot stand kwam?

De vraag of mutagenesetechnieken wel of niet leiden tot ggo's is ook van belang voor het bepalen van de reikwijdte van richtlijn 2002/53 waarin een gemeenschappelijke rassenlijst voor de EU is geregeld. Art 4 van deze richtlijn bepaalt dat genetisch gemodificeerde rassen alleen mogen worden toegelaten als passende maatregelen zijn genomen ter voorkoming van negatieve effecten op de menselijke gezondheid en het milieu. Dit artikel zou de Franse rechter een grond

¹⁷ Vgl. Somsen, 2018b, p. 704.

kunnen bieden om alsnog een risicobeoordeling voor mutagenesetechnieken voor te schrijven mits mutagenesetechnieken inderdaad als genetische modificatie worden gezien en de uitzonderingsbepalingen voor mutagenesetechnieken van richtlijn 2001/18 geen doorwerking hebben in deze richtlijn. Een prejudiciële vraag over de uitleg van richtlijn 2002/53 ligt dan ook voor de hand, temeer daar deze richtlijn geldt voor genetisch gemodificeerde variëteiten 'in de zin van artikel 2, punten 1 en 2, van richtlijn 90/220/EEG' (art. 4(4)), dus zonder dat er wordt gerept over artikel 3 dat ook in 90/220 de vrijstelling van mutanten regelt. Opvallend is wel dat binnen deze vraag niet wordt gedifferentieerd tussen de conventionele en moderne technieken. De verschillen tussen de conventionele en moderne technieken zijn immers aanleiding voor deze prejudiciële procedure.

De derde prejudiciële vraag lijkt op twee manieren relevant. Enerzijds loopt deze vooruit op het mogelijke antwoord op de eerste vraag dat de uitzondering van art 3(1) in combinatie met punt 1 van Bijlage I B voor alle mutagenesetechnieken geldt. Is het in dat geval mogelijk om de nieuwe technieken toch aan de verplichtingen van richtlijn 2001/18 te onderwerpen? Anderzijds sluit de vraag aan bij het verzoek in het Franse hoofdgeding om een moratorium in te stellen op het in de handel brengen van herbicideresistente rassen. Een dergelijk verbod kan alleen worden uitgevaardigd onder richtlijn 2001/18 als deze richtlijn ruimte aan de lidstaten biedt om de verplichtingen uit de richtlijn op te leggen voor technieken die zijn uitgezonderd van de bepalingen van de richtlijn. Deze mogelijkheid wordt lidstaten ontnomen als de richtlijn op dit punt het doel heeft om de wetgeving van de lidstaten volledig te harmoniseren. In dat geval kan niet worden afgeweken van de richtlijn. De Franse rechter wil met deze prejudiciële vraag helder krijgen of de Europese wetgever met de artikelen 2 en 3 en Bijlage I B een dergelijke harmoniserende doelstelling had.

Met de vierde prejudiciële vraag onderzoekt de Franse rechter of het voorzorgbeginsel een mogelijkheid biedt om de reikwijdte van art 3 lid 1 en Bijlage I B van richtlijn 2001/18 in te perken. Deze vraag bouwt voort op een mogelijke prejudiciële beslissing op de eerste en tweede vraag dat mutagenesetechnieken niet leiden tot genetisch gemodificeerde rassen dan wel dat ook de nieuwe technieken onder de uitzondering vallen en dus geen risicobeoordeling vereisen. In dat geval wordt de vraag relevant of, gezien de risico's die nieuwe vormen van mutagenese mogelijk met zich mee brengen, het voorzorgbeginsel een zelfstandige basis biedt om de verplichtingen van richtlijn 2001/18 alsnog van toepassing te verklaren op de producten van nieuwe mutagenesetechnieken. Dit zou tegen de letter van de wet in gaan, omdat de vrijstellingsbepaling voor mutagenese in de richtlijn geen expliciet voorbehoud kent.

2.3 Beantwoording van de eerste prejudiciële vraag

Het antwoord op de eerste prejudiciële vraag is het belangrijkste. Hier maakt het Hof de meest fundamentele argumentatieve keuzes. De antwoorden op de resterende vragen kunnen vervolgens relatief eenvoudig uit het antwoord op de eerste vraag afgeleid worden. Dit wordt duidelijk zichtbaar door het arrest van het Hof te vergelijken met de conclusie van de A-G: doordat zij bij vraag 1 via een fundamenteel verschillende argumentatie tot fundamenteel verschillende antwoorden komen, komen zij ook tot verschillende antwoorden op de overige vragen, ook al

volgen zij bij die vragen wél vergelijkbare argumentaties. Vanwege het belang van de beantwoording van de eerste vraag besteden wij relatief veel aandacht aan de bespreking en analyse ervan.

2.3.1 Uitspraak Hof

Het Hof beantwoordt de eerste prejudiciële vraag als volgt (punt 54):

- Artikel 2, punt 2, van richtlijn 2001/18 moet aldus worden uitgelegd dat organismen die zijn verkregen door middel van mutagenesetechnieken of -methoden, ggo's zijn in de zin van deze bepaling.
- Artikel 3, lid 1, van richtlijn 2001/18, gelezen in samenhang met punt 1 van Bijlage I B bij deze richtlijn en tegen de achtergrond van overweging 17 ervan, moet aldus worden uitgelegd dat enkel organismen die zijn verkregen door middel van mutagenesetechnieken of -methoden die traditioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen, van de werkingssfeer van die richtlijn zijn uitgesloten.

Bij het eerste deel van de vraag wordt gevraagd of organismen verkregen via mutagenesetechnieken wel ggo's zijn, gezien de vrijstelling in Bijlage I B en art 3 van de richtlijn. Het Hof beantwoordt deze vraag bevestigend, gebaseerd op een taalkundige ('letterlijke') en systematische interpretatie, waarbij ook empirische argumenten een rol spelen. Uitgaande van de definitie van een ggo in art. 2 punt 2 van de richtlijn, een organisme waarvan het genetisch materiaal veranderd is op een wijze die van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinitie niet mogelijk is, beargumenteert het Hof dat deze definitie van toepassing is op alle mutagenesetechnieken. Afgaande op de informatie verstrekt door de Franse rechter stelt het Hof vast dat mutagenesetechnieken 'zoals die welke in het hoofdgeding aan de orde zijn' het genetische materiaal van een organisme veranderen, en wel door chemische of fysische mutagentia of door gentechnologie ("genetic engineering"), dus op een wijze die van nature niet mogelijk is (art. 2 richtlijn 2001/18). Hoewel het Hof deze redenering toespitst op bepaalde mutagenesetechnieken, is zijn conclusie algemener: organismen verkregen door mutagenesetechnieken (zonder specificatie of voorbehoud) zijn ggo's in de zin van de richtlijn.

Wellicht sorteert het Hof hiermee voor op de tweede argumentatielijn waarlangs het nogmaals tot dezelfde conclusie komt. Hierin speelt de systematiek van de richtlijn een hoofdrol. Allereerst staat mutagenese niet op de lijst van technieken die niet tot ggo's leiden (deel 2 van Bijlage I A). Daarnaast geldt dat ook al wordt mutagenese niet genoemd in deel 1 van Bijlage I A waarin technieken worden genoemd die tot ggo's leiden, dit niet uitsluit dat mutagenese wel tot deze technieken behoort. De lijst is namelijk niet uitputtend. Een laatste argument lijkt doorslaggevend. Mutagenese staat op de lijst van technieken die worden uitgesloten van de werkingssfeer van de richtlijn (Bijlage I B), en deze lijst wordt in art. 3 lid 1 van de richtlijn aangeduid met de formulering 'technieken van *genetische modificatie*' (onze cursivering). Mutagenese wordt in de richtlijn dus aangeduid als een vorm van genetische modificatie. In de formulering van art 2 punt 2 van de richtlijn zijn proces (technieken van genetische modificatie) en

product (ggo) nauw aan elkaar verbonden. Het Hof concludeert hieruit dat organismen verkregen via mutagenese dus ggo's zijn (punt 38).

Nu de conclusie is getrokken dat mutagenese in het algemeen een techniek is die ggo's voortbrengt, volgt de vraag of alle vormen van mutagenesetechnieken onder de uitzonderingsclausule vallen of dat deze bepaling alleen geldt voor conventionele mutagenesetechnieken? Het Hof begint met het schetsen van de juridische context voor beantwoording van de vraag (punt 41-43). Art. 3 van de richtlijn moet strikt uitgelegd worden en de uitleg van bepalingen moet altijd gelezen worden in de context en met de doelstellingen van de richtlijn in het achterhoofd. Het Hof volgt bij de beantwoording van deze vraag een meer teleologische benadering en zoekt het antwoord in het doordenken van de achtergrond en het doel van de richtlijn (in lijn met de eerdergenoemde context). Een centrale rol in haar redenering speelt overweging 17 uit de richtlijn:

“Deze richtlijn dient niet van toepassing te zijn op organismen die zijn verkregen door bepaalde technieken van genetische modificatie die bij wege van overeenkomst in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen.”

Het Hof legt de uitzonderingsclausule in Bijlage I B waar mutagenese wordt uitgesloten van de werkingssfeer van de richtlijn uit in het licht van overweging 17. Het Hof stelt dat de uitzondering is gemaakt op basis van deze overweging. Bijgevolg geldt de uitzonderingsclausule alleen voor mutagenesetechnieken die aan de criteria van overweging 17 voldoen, dat wil zeggen, die traditioneel in een aantal toepassingsgevallen worden gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen.

Het Hof onderbouwt haar argumentatie door de beschermingsdoelstelling van de richtlijn en het voorzorgbeginsel (art. 1 en 4 richtlijn) aan te halen [punt 52-53]. Op basis van deze doelstelling en dit beginsel kan het niet anders dan dat de uitzondering alleen maar geldt voor ggo's die reeds veilig zijn gebleken in de zin van 2001/18. Anders zou aan de doelstelling en aan het beginsel afbreuk worden gedaan. Met deze argumentatie volgt het Hof de opinies van verzoeksters en de Franse regering, die blijkens de conclusie van de advocaat-generaal (punt A-G 87, hierna te bespreken) hebben voorgesteld de vrijstelling voor mutagenese uit te leggen in het licht van overweging 17 en van het voorzorgbeginsel.

2.3.2 Conclusie advocaat-generaal

Net als het Hof beantwoordt de A-G de eerste prejudiciële vraag in twee stappen. Bij de eerste stap (zijn organismen verkregen via mutagenesetechnieken ggo's in de zin van richtlijn 2001/18?), komt de A-G net als het Hof tot een bevestigend antwoord, maar met een slag om de arm. De argumentatie van de A-G komt gedeeltelijk overeen met die van het Hof en is eveneens gebaseerd op een taalkundige en systematische interpretatie, maar de systematische argumentatie van de A-G is uitgebreider.

Evenals het Hof wijst de A-G op het niet-uitputtende karakter van de lijst van technieken waarvan expliciet bepaald is dat ze tot ggo's leiden (deel 1 Bijlage 1A): dat mutagenese er niet op staat, wil niet zeggen dat mutagenese niet tot ggo's kan leiden. De A-G wijst eveneens op de

formulering van art. 3 lid 1 en Bijlage 1B, waar mutagenese expliciet wordt gerangschikt onder ‘technieken van genetische modificatie’. Vervolgens komt hij met twee extra systematische argumenten. Het zou onlogisch zijn om mutagenese expliciet uit te zonderen van de verplichtingen van de richtlijn als mutagenese geen ggo’s op zou kunnen leveren en de richtlijn dus vanuit de aard der zaak niet van toepassing zou zijn. Bovendien hecht de A-G waarde aan het feit dat in andere ggo-wetgeving, met name de verordeningen 1829/2003 en 1946/2003, gekozen is voor een definitie van ggo’s waarvan door mutagenese verkregen organismen zijn uitgesloten *binnen de definitie zelf* (cursivering A-G). Uit het feit dat de wetgever in richtlijn 2001/18 niet voor uitsluiting van mutagenese via de definitie van ggo’s heeft gekozen, concludeert de A-G dat de mogelijkheid dat door mutagenese verkregen organismen ggo’s zijn, nadrukkelijk moet worden opengelaten. Het antwoord van de A-G op het eerste deel van de eerste prejudiciële vraag is dan ook dat een door mutagenese verkregen organisme een ggo in de zin van de richtlijn *kan* zijn (onze cursivering). Het is opvallend dat de A-G, anders dan het Hof, de mogelijkheid openhoudt dat er door mutagenese verkregen organismen bestaan die géén ggo zijn. De A-G volgt hier een hypothetische redenering die door het Verenigd Koninkrijk is voorgesteld: ‘(...) there can be organisms obtained by mutagenesis that are not GMOs within the meaning of the GMO Directive, because they do not fulfil the criteria of Article 2(2)’. Er wordt niet gespecificeerd welk type mutanten hier bedoeld wordt.

Wezen de antwoorden van het Hof en de A-G op het eerste deel van de vraag in dezelfde richting (organismen verkregen door mutagenese zijn ggo’s, respectievelijk *kunnen* ggo’s zijn), bij de beantwoording van het tweede deel van de vraag kiest de A-G een radicaal andere richting dan het Hof. Volgens de A-G geldt de vrijstelling voor mutagenese van de verplichtingen van richtlijn 2001/18 voor alle vormen van mutagenese, mits daarbij voldaan is aan de expliciete voorwaarde in Bijlage I B, namelijk dat tijdens het proces van mutagenese geen andere recombinantnucleïnezuurmoleculen of ggo’s worden gebruikt dan met behulp van mutagenese of de andere technieken in Bijlage I B zijn vervaardigd. Een extra voorbehoud gebaseerd op veiligheid en/of een gebruiksgeschiedenis vóór de richtlijn, zoals het Hof maakt in zijn arrest en zoals wordt geopperd door Frankrijk, Nederland en verschillende andere lidstaten in hun bij het Hof ingebrachte opinies, is volgens de A-G ongerechtvaardigd.

De A-G baseert deze conclusie op een taalkundige (letterlijke), systematische en wetshistorische interpretatie van de richtlijn, die behalve in uitkomst ook in aard opvallend contrasteert met de teleologische en systematische interpretatie van het Hof. Waar het Hof de bepalingen over mutagenese uitlegt in het licht van het doel en de geest van de richtlijn, afgeleid uit vooral artikel 1 en de overwegingen 8 en 17, stelt de A-G dat de letterlijke tekst van art. 3 lid 1 en Bijlage I B leidend is en betwist hij dat het de bedoeling van de wetgever zou zijn geweest om nieuwe vormen van mutagenese anders te behandelen dan mutagenesetechnieken die reeds bestonden toen de richtlijn tot stand kwam.

Daartoe voert hij diverse argumenten aan. Voorop staat dat art. 3 en Bijlage I B geen onderscheid maken tussen verschillende vormen van mutagenese, afgezien van het eerdergenoemde voorbehoud dat expliciet in Bijlage I B wordt vermeld. Een interpretatie die een onderscheid aanbrengt tussen conventionele en nieuwe of ongerichte en gerichte vormen van mutagenese, strijdt dus met de letter van de wet. Volgens de A-G is een dergelijke interpretatie *contra legem*

constitutioneel problematisch, omdat het een amendering van de richtlijn zou impliceren die niet aan het Hof is, ook niet met een beroep op het voorzorgbeginsel.¹⁸ Alleen de Uniewetgever zou tot een dergelijke amendering bevoegd zijn.

Daarbij komt dat de veronderstelling dat de vrijstelling voor mutagenese alleen zou moeten gelden voor de mutagenesetechnieken die bestonden ten tijde van de totstandkoming van de richtlijn, volgens de A-G een starre, tijdgebonden uitleg van de juridische categorie 'mutagenese' zou impliceren, terwijl de uitleg van onbepaalde begrippen in het recht normaal gesproken dynamisch moet zijn, zodat maatschappelijke en technologische ontwikkelingen verdisconteerd kunnen worden. In dit verband is relevant dat volgens de opinie van de Europese Commissie, door de A-G met ogenschijnlijke instemming aangehaald, de technologische vooruitgang op het gebied van mutagenese in 2001 al zichtbaar was en door de wetgever niet kan zijn genegeerd. Als de wetgever een onderscheid had willen maken tussen conventionele en moderne vormen van mutagenese, had hij dat dus kunnen doen. Desondanks heeft de wetgever vastgehouden aan de algemene term 'mutagenese'. Dat de uitsluiting van mutagenese wel op andere wijze expliciet geclausuleerd is, wat betreft het gebruik van een ggo als uitgangsorganisme, vormt voor de A-G een extra aanwijzing dat in art. 3 en Bijlage I B precies de voorwaarden zijn te vinden die de wetgever beoogde te stellen, en dat nadere voorwaarden (zoals veiligheid en/of een gebruiksgeschiedenis vóór de richtlijn) niet stroken met de bedoeling van de wetgever.

Een cruciaal onderdeel van de argumentatie van de A-G betreft de weerlegging van de stelling (door verzoeksters en de Franse regering geopperd en uiteindelijk door het Hof overgenomen) dat de uitsluiting van mutagenese in het licht van overweging 17 begrepen moet worden, oftewel dat mutagenese van de werkingssfeer van de richtlijn is uitgesloten omdat (en voor zover!) er sprake is van een geschiedenis van veilig gebruik. Volgens de A-G zal mutagenese in algemene zin 'waarschijnlijk wel' onder het begrip genetische modificatie in overweging 17 vallen, maar is er geen specifiek en uitdrukkelijk verband tussen overweging 17 en de uitsluiting van mutagenese. Art. 3 of Bijlage I B bevatten geen verwijzingen naar overweging 17, zoals identieke bewoordingen of categorieën, die op een verband zouden kunnen duiden [punt A-G 92-93]. Bovendien blijkt uit een wetshistorische interpretatie dat de inhoud van overweging 17 werd geformuleerd voordat over de uitsluiting van mutagenese werd gediscussieerd. Zowel de inhoud van overweging 17 als de uitsluiting van mutagenese waren reeds opgenomen in richtlijn 90/220, de voorganger van richtlijn 2001/18. Het was de Commissie die de overweging formuleerde en het was de Raad van Ministers die de uitsluiting voor mutagenese invoegde, mogelijk mede naar aanleiding van een advies van het Economisch en Sociaal Comité (EESC) uit 1989. Volgens de A-G stelde dit EU-adviesorgaan de noodzaak van een vrijstelling voor mutagenese het eerst aan de orde [punt A-G 94, noot 29]. De Raad bevestigde tijdens de zitting van het Hof dat het besluit om mutagenesetechnieken uit te zonderen los stond van hun veiligheid [punt A-G 95].

¹⁸ De A-G besteedt de nodige aandacht aan het voorzorgbeginsel in zijn beantwoording van de eerste en de vierde prejudiciële vraag. Omdat de betreffende overwegingen vooral relevant zijn voor het antwoord op de vierde vraag, besteden we er aandacht aan in de bespreking van het antwoord op die vraag.

Bij wijze van nuancering merkt de A-G op dat hiermee niet gezegd is dat ‘de Uniewetgever bij de opstelling van de ggo-richtlijn geen rekening zou hebben gehouden met de veiligheid en wetenschappelijke bevindingen’ (punt A-G 119, noot 36]; het punt is simpelweg dat overweging 17 niet bewust bedoeld is als basis voor de uitsluiting van mutagenese. Wat de A-G kennelijk bedoelt maar niet heel expliciet formuleert, is dat zo’n specifiek en uitdrukkelijk door de wetgever bedoeld verband met overweging 17 minstens nodig zou zijn geweest om art. 3 en Bijlage I B te interpreteren op een wijze die tegen de letter ervan in gaat; een algemeen en achteraf gelegd verband volstaat in ieder geval niet om zo’n *contra legem* interpretatie te rechtvaardigen.

2.3.3 Analyse

Wel of geen ggo?

Bij de eerste vraag valt op dat de letterlijke en systematische interpretatie van de richtlijn door het Hof ertoe leidt dat mutagenese in de brede zin als techniek in het systeem van de richtlijn wordt geplaatst (en dus ggo’s voortbrengt), maar dat het Hof vervolgens bij de interpretatie van de uitzonderingsbepaling differentieert tussen deze mutagenesetechnieken in nieuwe en conventionele technieken. Bij het eerste deel van de redenering worden alle mutagenesetechnieken als gelijksoortig gezien, terwijl in het tweede deel van de redenering juist expliciet onderscheid wordt gemaakt. Als het onderscheid tussen moderne en conventionele mutagenesetechnieken al bij het eerste deel van de redenering zou zijn gemaakt, dan zou het wellicht mogelijk zijn geweest, zoals regelmatig bepleit wordt, om nieuwe mutagenesetechnieken te zien als aparte categorie die geen ggo’s voortbrengt.

De A-G lijkt iets meer ruimte te laten voor deze mogelijkheid, door te concluderen dat organismen verkregen door mutagenese ggo’s *kunnen* zijn, afhankelijk van de vraag of voldaan is aan de materiële voorwaarden in de definitie van ggo’s in richtlijn 2001/18. Als niet voldaan is aan deze voorwaarden, dus als organismen verkregen door een bepaalde mutagenesetechniek genetisch veranderd zijn op een manier die van nature ook mogelijk is door voortplanting of door natuurlijke recombinitie, dan is geen sprake van ggo’s. De vraag blijft alleen of er daadwerkelijk mutagenesetechnieken bestaan die zodanig werken dat de organismen die zij voortbrengen niet kwalificeren als ggo’s in de zin van de richtlijn. De A-G spreekt zich hierover niet uit, hij onderscheidt enkel de hypothetische mogelijkheid op basis van een puur juridische redenering. Het Hof besteedt geen aandacht aan deze hypothetische mogelijkheid, wat mede lijkt samen te hangen met het feit dat een deel van zijn argumentatie niet puur juridisch is, maar mede gebaseerd op de claims over de aard van nieuwe mutagenesetechnieken waar de Conseil d’État van uit ging.

De conclusie van het Hof dat mutagenesetechnieken zonder uitzondering tot ggo’s leiden ontleent zijn onwrikbaarheid echter vooral aan dat deel van zijn argumentatie dat wél puur juridisch is. Nu mutagenese in de richtlijn met zoveel woorden als techniek van genetische modificatie wordt bestempeld en dat begrip in de logica van de richtlijn direct verbonden is met het begrip ggo (anders dan in de Franse wetgeving, waar de band tussen de begrippen ‘genetische modificatie’ en ‘ggo’ lossen c.q. inconsequenter is), is er juridisch gezien weinig in te brengen tegen het oordeel van het Hof.

In het oorspronkelijke voorstel van de Commissie (COM (88) 160 FINAL) voor richtlijn 90/220, de voorganger van 2001/18, komt het begrip mutagenese overigens nog niet voor. In dat voorstel was gekozen voor een systematiek waarbij de definitie van een ggo werd gekoppeld aan een limitatieve lijst van technieken die geacht worden tot ggo's te leiden. Alle technieken die niet op deze lijst stonden, zouden dus niet tot ggo's leiden, zo bleek duidelijk uit de toelichting op en de preambule in het voorstel. Mutagenese stond niet op de lijst, en was volgens dit voorstel dus impliciet uitgezonderd van de werkingssfeer van de richtlijn.

Het EESC, die in zijn door de A-G aangehaalde advies reageert op dit Commissievoorstel, vond deze manier van uitzonderen kennelijk te impliciet en wilde de uitzonderingen graag zwart op wit. Het betreffende advies stelt een alternatieve definitie van ggo's voor, waarvan organismen voortgebracht via een aantal klassieke technieken, waaronder mutagenese, expliciet uitgezonderd zouden moeten worden.¹⁹ De reden daarvoor wordt als volgt geformuleerd: 'Genetische veranderingen spelen in de klassieke onderzoekstechnieken een belangrijke rol, en met behulp van deze technieken veranderde organismen is al tientallen of zelfs honderden jaren lang ervaring opgedaan.' De Engelse versie van het advies verwoordt dit in een compactere en iets afwijkende tekst: *'In classical genetic research, genetic modification [niet: 'modifications'] plays an important role and has been tested over decades if not centuries'*.

Na en mogelijk naar aanleiding van het advies van het EESC werd de systematiek van de richtlijn inderdaad aangepast. De 'positieve lijst' uit het Commissievoorstel die enkel opsomde welke technieken wél tot ggo's leiden, kreeg in de definitieve versie van richtlijn 90/220 gezelschap van een tweetal 'negatieve lijsten' die expliciet maken op welke technieken de richtlijn geen betrekking heeft, een systematiek die in richtlijn 2001/18 intact zou blijven. Opvallend is dat met de keuze voor twee negatieve lijsten een onderscheid tussen technieken werd gemaakt dat bij het EESC niet te vinden is. Sommige technieken, zoals conjugatie, transductie, transformatie en in vitro fertilisatie, worden in de richtlijnen bestempeld als technieken die niet tot genetische modificatie leiden. Zij vallen dus niet onder de richtlijn, en dat op definitieniveau, in overeenstemming met het advies van het EESC. De verklaring zal liggen in het feit dat conjugatie, transductie en transformatie vallen onder het begrip 'voortplanting' (liever: *mating*, ('kruising'), het begrip dat wordt gebruikt in de Engelse versie van de richtlijn, en dat gebruikelijk is voor dit soort van genetische processen bij micro-organismen). In vitro fertilisatie is wat betreft het lot van het erbij betrokken DNA niet wezenlijk anders dan kruising. Al deze technieken voldoen daarom niet aan de definitie van genetische modificatie. Dat mutagenese een andere behandeling heeft gekregen en in afwijking van het advies van het EESC op een lijst is terechtgekomen van technieken van genetische modificatie die niettemin moeten worden uitgezonderd, duidt erop dat het een bewuste keuze moet zijn geweest om mutagenese als vorm van genetische modificatie te bestempelen. De achterliggende reden is waarschijnlijk geweest dat mutagenese inderdaad, in ieder geval oppervlakkig gezien (vergelijk paragraaf 3.1.2, 'Beschouwingen over de nieuwe technieken voor gerichte mutagenese'), niet behoort tot de manieren waarop het genetisch materiaal van een organisme wordt veranderd door 'voortplanting [bedoeld wordt: kruising] of recombinatie', de termen van de definitie van de richtlijn.

¹⁹ EESC Opinion 89/C 23/15, OJ C 23/45, 30.01.1989, 2.2.2.

De uitsluiting van mutagenese in het licht van overweging 17

De cruciale rol die overweging 17 van richtlijn 2001/18 in het oordeel van het Hof speelt is verklaarbaar, maar niet vanzelfsprekend. Dat het voorstel om een verband te leggen tussen overweging 17 en de vrijstelling voor mutagenese van de Franse regering afkomstig is (zie 2.3.1), is niet verwonderlijk nu dit verband een duidelijke pendant heeft in het Franse milieuwetboek. In dat wetboek wordt de vrijstelling voor mutagenese expliciet gemotiveerd in art. L. 532-2, waar bepaald is dat het moet gaan om 'genetisch gemodificeerde organismen die zijn verkregen door middel van technieken die wegens hun natuurlijke aard niet worden geacht tot genetische modificatie te leiden, of door middel van technieken *die traditioneel zijn gebruikt zonder dat daarbij gebleken is van nadelen voor de volksgezondheid of het milieu*' (onze cursivering). De laatste frase in deze formulering komt min of meer overeen met de inhoud van overweging 17. Het is denkbaar dat het Hof zich hierdoor heeft laten inspireren bij het maken van eenzelfde soort koppeling op het niveau van het Unierecht. Of bestaat er in het Unierecht zelf al voldoende grond voor het betrekken van overweging 17 op de vrijstelling voor mutagenese?

Het Hof geeft geen noemenswaardige onderbouwing voor zijn stelling dat overweging 17 aan de mutagenesevrijstelling is gerelateerd. De A-G daarentegen concludeert na een uitgebreide argumentatie, deels wetshistorisch van aard, dat er onvoldoende basis is voor de aanname van dat verband. Bij nadere beschouwing blijken de wetshistorische argumenten die de A-G aanvoert echter onvoldoende adequaat. De kern van de redenering, dat (de voorloper van) overweging 17 eerder in de richtlijn werd opgenomen dan de mutagenesevrijstelling en dat er dus geen specifiek verband tussen beide kan worden aangenomen, is al niet volkomen overtuigend. Waarom zou de vrijstelling niet kunnen worden begrepen als een latere concretisering van een principe dat in overweging 17 wordt uitgedrukt?

Maar het echte probleem zit elders. De redenering van de A-G dat de mutagenesevrijstelling later dan overweging 17 in de richtlijn werd opgenomen, miskent dat de eerste versie van de ggo-richtlijn waarin de voorloper van overweging 17 werd opgenomen, het Commissievoorstel COM (88) 160 FINAL (dat zou resulteren in richtlijn 90/220/EEG), al een impliciete vrijstelling voor mutagenese bevatte. De term mutagenese kwam er niet in voor, maar dat was inherent aan de bewuste keus om enkel een 'positieve lijst' op te nemen met technieken die geacht werden tot ggo's te leiden. Alle technieken die niet op deze lijst stonden, inclusief mutagenese, werden dus niet geacht tot ggo's te leiden. De rechtvaardiging daarvoor werd gegeven in de Memorie van Toelichting én in een grotendeels gelijklopende overweging in de preambule van het Commissievoorstel (cursivering door ons):

Uit de Memorie van Toelichting op het Commissievoorstel COM (88)160FINAL, m.b.t. Annex I:

This Annex is intended to provide, through a periodical update, as a clarification of what techniques can make an organism "genetically modified" within the meaning of this Directive. *The techniques not covered are those that have long been used with crop plants and livestock with an excellent safety record.*

Uit de Preambule in het Commissievoorstel:

(...) Overwegende dat in artikel 2, punt 2, en bijlage I van deze richtlijn nieuwe technieken voor genetische modificatie worden omschreven; dat technieken, waarvan de toepassing op gewassen ingeburgerd is en waarvan de veiligheid gebleken is, niet onder de definities van artikel 2, punt 2, of bijlage I vallen (...)

Uit deze teksten en hun onderlinge verband valt op te maken dat de oerversie van overweging 17, want die is hier duidelijk als zodanig herkenbaar, specifiek bedoeld was als rechtvaardiging van de impliciete maar nadrukkelijke vrijstelling van alle niet in Annex I opgenomen technieken, waaronder mutagenesetechnieken. De wijzigingen die de oerversie van deze overweging in latere versies zou ondergaan, maakten de link met de inmiddels expliciet gemaakte mutagenesevrijstelling in zekere zin nog specifieker. Terwijl de oerversie in onbepaalde zin spreekt van ‘techniques’ die niet onder de richtlijn vallen vanwege hun gebruiksgeschiedenis en ‘safety record’, is dit in de versie in richtlijn 90/220 (daar is het de zevende overweging) aangescherpt tot ‘bepaalde technieken van genetische modificatie’ die vanwege hun gebruiksgeschiedenis en ‘safety record’ niet onder de richtlijn moeten vallen (idem in de uiteindelijke versie in 2001/18). Terwijl de oerversie van de overweging in het Commissievoorstel nog naar alle technieken verwees die niet onder de richtlijn geacht werden te vallen, waaronder dus alle technieken die in de richtlijnen 90/220 en 2001/18 in Annex I A deel 2 en Annex I B zouden worden ondergebracht, kan de latere versie van de overweging alleen nog in verband worden gebracht met de vrijgestelde technieken in Annex I B (naast mutagenese is daarin alleen celfusie opgenomen). Dat zijn immers de enige technieken die worden aangeduid als ‘technieken van genetische modificatie’ maar niettemin zijn vrijgesteld.

Anders dan de A-G concludeert, heeft de stelling van het Hof dat overweging 17 verband houdt met de mutagenesevrijstelling wetshistorisch gezien dus wel degelijk sterke papieren. Maar dat wil niet zeggen dat de rol die overweging 17 in het arrest van het Hof speelt vanzelfsprekend is. Ten eerste is er een interpretatiesprong nodig om van de stelling dat overweging 17 de ratio voor de mutagenesevrijstelling bevat te komen tot de conclusie dat die vrijstelling op grond van overweging 17 ingeperkt moet worden. Deze sprong van rechtvaardiging/verklaring naar inperking volgt niet dwingend uit overweging 17 zelf of uit de bepalingen die de vrijstelling voor mutagenese regelen. Ten tweede is een overweging, als onderdeel van de inleiding op de richtlijn, in principe niet bindend. Zij kan daarom normaal gesproken niets afdoen aan een bepaling van de richtlijn, die wél bindend is. Het Hof heeft hier in een eerdere zaak de volgende regel over geformuleerd: ‘Dat de considerans van een gemeenschapshandeling geen bindende rechtskracht heeft en niet kan worden aangevoerd om van de bepalingen zelf van die handeling af te wijken.’²⁰ In de onderhavige zaak lijkt het Hof zijn eigen regel te overtreden door op basis van overweging 17 af te wijken van de letterlijke bewoordingen van de bepalingen inzake mutagenese.

De opmerkelijke rol die het Hof aan overweging 17 toebedeelt volgt dus niet dwingend uit de inhoud of de status van deze overweging, maar kan alleen begrepen worden in de context van de teleologische argumentatie die het Hof hanteert. Het Hof geeft overweging 17 rugdekking door te verwijzen naar de overkoepelende doelstelling van de richtlijn, gericht op bescherming van gezondheid en milieu. Nu het Hof net als de Conseil d’État aanneemt dat nieuwe vormen van mutagenese fundamenteel verschillen van conventionele technieken, laat het de beschermingsdoelstelling zwaarder wegen dan het onverkort handhaven van de vrijstelling voor iedere

²⁰ HvJ EU 19 november 1998, C-162/97, ECLI:EU:C:1998:554, punt 54; vgl. Klimas & Vaičiukaitė, 2008, p. 76.

vorm van mutagenese, waartoe een letterlijke interpretatie van de betreffende bepalingen zou nopen.

Dat het Hof in deze zaak voor een cruciale stap in zijn argumentatie steunt op een teleologische interpretatie van de richtlijn, past in een bredere trend. Volgens Brown en Kennedy maakt het Hof in toenemende mate gebruik van de teleologische interpretatiemethode, en prefereert deze ook duidelijk boven de wetshistorische interpretatiemethode. De overkoepelende doelstelling van een wet, zoals die 'objectief' blijkt uit de tekst, weegt voor het Hof doorgaans zwaarder dan de vraag hoe specifieke onderdelen van een wet tijdens de totstandkoming ervan bedoeld waren.²¹

Teleologisch argumenteren levert echter gemakkelijk spanning op met interpretatiemethoden die dichter bij concrete wetsbepalingen blijven en daardoor meer voor de hand lijken te liggen. Het is dan ook begrijpelijk dat de A-G en in zijn kielzog Somsen op dit punt tot een ander oordeel komen. Hun argumentatie, voor zover die op een letterlijke en systematische interpretatie berust, is vrij overtuigend: als de Uniewetgever de vrijstelling voor mutagenese afhankelijk had willen maken van criteria ontleend aan overweging 17, had hij dat wel gedaan, zeker gezien het feit dat hij de vrijstelling in art. 3 en Bijlage I B wel aan andere voorwaarden heeft onderworpen.²² Ook het constitutionele argument dat het Hof door het inperken van de vrijstelling de richtlijn amendeert op een manier waartoe alleen de Uniewetgever bevoegd is,²³ is niet gemakkelijk te weerleggen.

Tegelijkertijd is er, los van het gegeven dat het Hof formeel het laatste woord heeft, geen archimedisch punt van waaruit een definitief oordeel over de juistheid of toepasselijkheid van de verschillende interpretaties en argumentaties gegeven kan worden. Naast letterlijke en systematische interpretatiemethoden heeft de teleologische interpretatiemethode recht van bestaan, onder andere omdat letterlijk vasthouden aan specifieke bepalingen niet altijd recht doet aan ontwikkelingen die zich sinds het vaststellen van de wet hebben voorgedaan. Daarbij bestaat inderdaad het risico dat het Hof de (grotendeels diffuse) grens tussen zijn bevoegdheden en die van de Uniewetgever overschrijdt, of zijn autoriteit als hoogste gerecht gebruikt om die grens in een specifiek geval zelf te (her)tekenen.²⁴ Maar dat is tot op zekere hoogte inherent aan het werk van hoogste rechters, te meer als de wetgever, zoals volgens Somsen in deze zaak het geval is,²⁵ heeft nagelaten om nieuwe ontwikkelingen te adresseren. Het Hof kan er niet voor kiezen om zijn oordeel op te schorten. Als het oordeel in deze zaak zou hebben geluid dat nieuwe vormen van mutagenese onder de vrijstelling van richtlijn 2001/18 vallen, was dat ook een fundamentele beslissing geweest die idealiter door de Uniewetgever zou moeten zijn genomen.

²¹ Brown & Kennedy, 2000, p. 330-331, 339.

²² Somsen, 2018a, p. 286.

²³ Vgl. Somsen, 2018b.

²⁴ Vgl. Vauchez, 2012.

²⁵ Somsen, 2018a, p. 289.

Bewezen veiligheid of lange geschiedenis van veilig gebruik?

Opvallend in het arrest van het Hof is dat de criteria ‘bewezen veiligheid’ en ‘traditioneel in een aantal toepassingsgevallen gebruikt’ in navolging van overweging 17 heel consequent in één adem worden genoemd. Betekent dit dat technieken alleen bewezen veilig te kunnen zijn na een gebruiksgeschiedenis van een zekere duur? Dat biedt dan duidelijkheid over nieuwe mutagenesetechnieken: die kunnen per definitie niet bewezen veilig zijn. Maar de gecombineerde criteria van ‘traditioneel in een aantal toepassingsgevallen gebruikt’ en ‘bewezen veiligheid’ roepen vooral nieuwe vragen op, o.a.:

- Hoe lang zou die gebruiksgeschiedenis moeten zijn?
- Wat valt onder ‘gebruik in een aantal toepassingsgevallen’ in de zin van dit arrest, en wat niet?
- Hoe kan een bepaalde techniek de gebruiksgeschiedenis bereiken die kennelijk de noodzakelijke voorwaarde vormt voor de status ‘bewezen veilig’ en dus voor uitzondering van de bepalingen van richtlijn 2001/18? Als gebruik enkel mogelijk is nadat die techniek toegelaten is volgens de bepalingen van richtlijn 2001/18 (en een andere uitweg lijkt het Hof niet te bieden), lijkt er een Catch-22-situatie geschapen te zijn.

Daarnaast kunnen ook vraagtekens gezet worden bij de verschillende vertalingen van ‘bewezen veiligheid’. In het Engels wordt dit vertaald als ‘techniques which (...) have a long safety record’. Formeel hebben alle vertalingen evenveel kracht van gezag, maar er lijkt wel degelijk een verschil in betekenis te zijn.²⁶ In de Nederlandse versie wordt ‘veiligheid’ een soort wezenskenmerk van bepaalde technieken: die hebben *hun veiligheid* bewezen. Hierin volgt de Nederlandse vertaling het Franse origineel van het arrest: ‘techniques (...) dont la sécurité est avérée’. De Engelse formulering (‘a long safety record’) is onbepaalder, en laat ruimte voor de interpretatie dat de technieken op zichzelf misschien niet zozeer veilig zijn, maar dat zij een lange geschiedenis van veilig gebruik hebben; omdat de technieken al langere tijd gebruikt worden, is duidelijk hoe de risico’s ervan beheerst kunnen worden. In hoofdstuk 3 wordt een argumentatie van deze strekking nader uitgewerkt en gezien vanuit de ontwikkelingen van mutagenesetechnieken.

2.4 Beantwoording van de tweede prejudiciële vraag

2.4.1 Uitspraak Hof

De tweede prejudiciële vraag gaat over de verhouding van de uitsluiting van mutagenese in richtlijn 2001/18 tot richtlijn 2002/53, die toelating tot de gemeenschappelijke rassenlijst van landbouwgewassen reguleert. Richtlijn 2002/53 eist voor ggo’s dat zij “alleen worden toegelaten wanneer alle passende maatregelen zijn genomen ter voorkoming van negatieve effecten voor de volksgezondheid en het milieu”.

Kennelijk wordt bedoeld dat de ggo’s onderworpen moeten zijn geweest aan een procedure voor milieurisicoanalyse onder de ggo-milieurihtlijn (er wordt nog verwezen naar de oude ggo-

²⁶ Zie over betekenisverschillen tussen de vertalingen van arresten van het EU-Hof: McAuliffe, 2013.

richtlijn 90/220). Er wordt echter geen expliciete uitzondering gemaakt voor organismen verkregen door mutagenese. Het Hof is van oordeel dat richtlijn 2002/53 in lijn met richtlijn 2001/18 moet worden uitgelegd. Het voornaamste argument daarvoor is dat het inconsistent zou zijn om genetisch gemodificeerde rassen op grond van richtlijn 2002/53 te onderwerpen aan een risicobeoordeling waarvan zij uitdrukkelijk zijn vrijgesteld volgens richtlijn 2001/18 [punt 64]. Het antwoord op de tweede vraag luidt daarom [punt 68]:

Artikel 4, lid 4, van richtlijn 2002/53 moet zo worden uitgelegd dat ‘genetisch gemodificeerde rassen die zijn verkregen door middel van mutagenesetechnieken of -methoden die traditioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen, zijn vrijgesteld van de verplichtingen waarin deze bepaling voorziet.’

2.4.2 Conclusie advocaat-generaal

Ook de A-G is van oordeel dat richtlijn 2002/53 in lijn met richtlijn 2001/18 moet worden uitgelegd. Het hoofdargument van het Hof, dat het inconsistent zou zijn om de vrijstelling onder richtlijn 2001/18 niet door te laten werken in richtlijn 2002/53, volgt de argumentatie van de A-G [punt A-G 161]. De A-G merkt bovendien op dat richtlijn 2001/18 hier het primaat heeft, omdat deze specifiek is toegesneden op ggo's, en richtlijn 2002/53 niet. In juridische termen: richtlijn 2001/18 is in deze casus de *lex specialis*, die volgens de juridische basisregels voorrang heeft op de *lex generalis*, richtlijn 2002/53 [punt A-G 162-163].

Hoewel de A-G en het Hof beide tot de conclusie komen dat richtlijn 2002/53 in lijn met richtlijn 2001/18 moet worden uitgelegd, komen ze tot verschillende antwoorden op de tweede prejudiciële vraag. Dat komt doordat zij de uitzonderingsbepalingen voor mutagenese in richtlijn 2001/18 verschillend interpreteren, zoals duidelijk werd in hun beantwoording van de eerste prejudiciële vraag. De A-G concludeert dat genetisch gemodificeerde rassen verkregen door mutagenesetechnieken moeten worden uitgezonderd van de verplichtingen die richtlijn 2002/53 specifiek aan genetisch gemodificeerde rassen oplegt [punt A-G 165], maar het Hof beperkt die uitzondering tot mutagenesetechnieken die conventioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen.

2.4.3 Analyse

Gezien het antwoord op de eerste vraag komt het antwoord op de tweede vraag niet als een verrassing. Het Hof oordeelt dat genetisch gemodificeerde rassen die zijn verkregen door conventionele mutagenesetechnieken die reeds hun veiligheid hebben bewezen, van de verplichtingen van richtlijn 2002/53 zijn vrijgesteld. Mutagenesetechnieken ‘zoals die welke in het hoofdgeding aan de orde zijn’, dus moderne of gerichte mutagenesetechnieken vallen wel binnen de werkingssfeer van richtlijn 2002/53. De differentiaties tussen moderne en conventionele technieken enerzijds en gerichte en ongerichte mutagenese anderzijds worden ook in de context van deze richtlijn niet nader uitgewerkt en verduidelijkt.

2.5 Beantwoording van de derde prejudiciële vraag

2.5.1 Uitspraak Hof

Bij de derde vraag (hebben lidstaten ruimte om zelf verplichtingen in het leven te roepen voor via mutagenese verkregen organismen?) wordt allereerst de ontvankelijkheid betwist. De Europese Commissie stelt dat de vraag hypothetisch van aard is, aangezien verzoeksters in het hoofdgeding de Franse milieuwetgeving niet betwisten omdat deze organismen verkregen door mutagenese zou onderwerpen aan verplichtingen waarin de Richtlijn niet voorziet, maar juist omdat de Franse milieuwetgeving mutagene organismen vrijstelt van de verplichtingen voortvloeiend uit richtlijn 2001/18 [punt 70]. Bovendien is volgens de Commissie het antwoord op de derde vraag al duidelijk: organismen verkregen door mutagenese zijn uitgesloten van de werkingssfeer van de richtlijn en dus wordt door de richtlijn niet verboden om daar op nationaal niveau nadere regels voor te stellen [punt 71].

Het Hof stelt dat de vraag wel ontvankelijk is en geeft daarvoor twee hoofdargumenten, allebei steunend op art. 267 VWEU: 1) het is volgens vaste rechtspraak aan de nationale rechter om de relevantie van de vraag die aan het Hof wordt voorgelegd, te bepalen [punt 72]; 2) Het Hof mag alleen weigeren als de formele vereisten niet zijn gevolgd of geen verband bestaat met het reëel geschil [punt 73]; echter, dit verband is er wel, namelijk de beoordelingsmarge bij het omzetten van 2001/18 [punt 74, 75].

Het Hof beantwoordt vervolgens de derde prejudiciële vraag als volgt [punt 82]:

‘Artikel 3, lid 1, van richtlijn 2001/18, gelezen in samenhang met punt 1 van bijlage I B bij deze richtlijn – voor zover volgens die bepaling organismen die zijn verkregen door middel van mutagenesetechnieken of -methoden die traditioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen, van de werkingssfeer van die richtlijn worden uitgesloten – aldus moet worden uitgelegd dat het niet tot gevolg heeft dat de lidstaten de mogelijkheid wordt ontnomen om dergelijke organismen met inachtneming van het Unierecht, met name de in de artikelen 34 tot en met 36 VWEU neergelegde regels inzake het vrije verkeer van goederen, te onderwerpen aan de verplichtingen van richtlijn 2001/18 of aan andere verplichtingen.’

Het Hof volgt de Commissie dus in de conclusie dat als de Uniewetgever geen regels heeft vastgesteld, lidstaten zelf regels mogen opstellen (zo lang andere Unierechtelijke regels, zoals die betreffende vrij verkeer van goederen, daarbij worden nageleefd). Ten opzichte van het antwoord van de Commissie voegt het Hof echter een precisering toe, die voortvloeit uit het onderscheid dat gemaakt werd in antwoord op de eerste vraag. Volgens het Hof zijn niet alle organismen verkregen door mutagenese uitgesloten van de verplichtingen van richtlijn 2001/18, maar enkel organismen verkregen door mutagenesetechnieken die traditioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen. Daarom bepaalt het Hof dat het niet verboden is om deze specifieke categorie mutagene organismen op lidstaatniveau aan nadere regels te onderwerpen. Het Hof laat daarbij in het midden hoe die maatregelen gegrond moeten zijn.

2.5.2 Conclusie advocaat-generaal

De A-G is het Hof voorgegaan in de vaststelling dat de derde prejudiciële vraag, anders dan de Commissie aanvoerde, wel ontvankelijk is [punt A-G 109-114]. Vervolgens beantwoordt de A-G deze vraag globaal volgens dezelfde redenering als het Hof en de Commissie: in zoverre de Uniewetgever geen regels heeft gesteld, mogen lidstaten eigen regels stellen. Dat leidt de A-G tot dezelfde conclusie als de Commissie: lidstaten mogen regels stellen voor door mutagenese verkregen organismen, zolang zij daarbij hun andere verplichtingen onder het Unierecht in acht nemen [punt A-G 123]. De precisering van het Hof (regels op lidstaatsniveau mogen regels opleggen voor producten van mutagenesetechnieken die traditioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid hebben bewezen) ontbreekt bij de A-G, omdat hij de eerste prejudiciële vraag anders heeft beantwoord dan het Hof.

De A-G voorziet zijn argumentatie dat lidstaten eigen regels mogen stellen in zoverre de Uniewetgever geen regels heeft gesteld, overigens van een opmerkelijke nuancering. Hij verbindt deze argumentatie namelijk met zijn antwoord op de eerste vraag: alleen omdat mutagenese volgens hem niet specifiek vanwege veiligheid is uitgezonderd, maar de Uniewetgever de ruimte om regels te stellen simpelweg niet heeft benut, kunnen lidstaten nadere regels stellen. Als mutagenese bewust was uitgezonderd op basis van een expliciet oordeel over de veiligheid ervan, zou het logischerwijs uitgesloten zijn dat lidstaten alsnog regels stellen voor organismen verkregen door deze veilige technologie [punt A-G 115-118]. Volgens deze zienswijze is de argumentatie die het Hof hanteert dus onverenigbaar met de conclusie die het Hof op die argumentatie baseert.

2.5.3 Analyse

De relevantie van de uitspraak is voornamelijk gelegen in de vraag of lidstaten regels mogen opstellen over mutagenesetechnieken waarvan de veiligheid nog niet is bewezen. En deze vraag wordt louter impliciet beantwoord: voor vormen van mutagenese waarop de bepalingen van richtlijn 2001/18 van toepassing zijn (dus moderne mutagenesetechnieken) zijn geen nadere nationale regels mogelijk behalve voor zover de richtlijn daar expliciet enige ruimte voor laat. Somsen acht het, in lijn met de A-G, onwaarschijnlijk dat lidstaten nadere regelingen opstellen voor mutagenesetechnieken die hun veiligheid reeds hebben bewezen.²⁷ Bij het stellen van nadere regels moeten altijd de basisuitgangspunten van de EU in acht worden genomen die een sterk harmoniserende werking hebben, zoals de vrijheid van verkeer en goederen. Men kan zich hier vervolgens afvragen of het Hof niet ook voorbij gaat aan overweging 7 waarin staat:

‘De wetgevingen van de lidstaten inzake de doelbewuste introductie van GGO's in het milieu moeten onderling worden aangepast en de veilige ontwikkeling van industriële producten waarbij GGO's worden gebruikt, moet worden zeker gesteld.’

Deze overweging lijkt eveneens een deels harmoniserende werking te veronderstellen. Is het stellen van nadere regels hiermee geen wassen neus?

²⁷ Somsen, 2018a, p. 288.

Er kunnen hier echter vraagtekens worden geplaatst bij de stellingen van de auteur. Allereerst is het niet per se onlogisch dat geen nationale regels opgesteld kunnen worden voor de moderne technieken. Geredeneerd kan worden dat dit ook niet nodig is, omdat zij al worden geregeld onder richtlijn 2001/18. Daarbij komt dat wel degelijk behoefte kan zijn aan nadere regels voor 'bewezen veilige' technieken. Lidstaten kunnen namelijk nog andere aspecten dan veiligheidsrisico's van belang vinden bij de vraag of producten van bepaalde technieken worden toegelaten. Dit zien we terug in de hele discussie over ethische en 'sociaal-economische' aspecten die lang rond ggo's speelde. Ggo's die volgens de officiële gremia voldoende veilig waren voor het milieu, werden toch niet geaccepteerd door sommige lidstaten, op gronden die formeel geen gewicht in de schaal legden in de beoordelingsprocedure, die alleen de milieuveiligheid (inclusief de veiligheid van de menselijke gezondheid) in beschouwing kan nemen. Die discussie mondde uit in een aanpassing van 2001/18 in 2015. Met richtlijn 2015/412 werd lidstaten meer ruimte geboden om de teelt van ggo's, die door de procedure van 2001/18 waren gekomen, op andere dan veiligheidsgronden te verbieden. Die discussie lijkt in de beantwoording van deze prejudiciële vraag te resoneren.²⁸

Daarmee is direct op een nuance gewezen die in het arrest van het Hof impliciet blijft. De conclusie dat lidstaten bij mutagenesetechnieken die niet aan de criteria voor uitsluiting van de verplichtingen van richtlijn 2001/18 voldoen, niet de vrijheid hebben om regels te stellen anders dan die voortvloeien uit richtlijn 2001/18, is niet geheel terecht. Organismen verkregen via deze mutagenesetechnieken (die niet traditioneel in aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid niet bewezen hebben) vallen onder de verplichtingen van richtlijn 2001/18, en worden dus als iedere andere ggo behandeld. Dat betekent dat lidstaten voor zulke organismen nadere regels mogen stellen op grond van art. 26 *ter* van richtlijn 2001/18, geïntroduceerd door richtlijn 2015/412. Dat wil dus zeggen dat lidstaten regels mogen stellen die gericht zijn op het beperken of verbieden van *de teelt* van mutagene organismen die zijn toegelaten onder richtlijn 2001/18. Die regels moeten gebaseerd zijn op andere dan veiligheidsoverwegingen; het monopolie op de beoordeling van risico's voor volksgezondheid en milieu blijft op Unieniveau liggen.

2.6 Beantwoording van de vierde prejudiciële vraag

2.6.1 Uitspraak Hof

De vierde vraag, over de toetsing van de geldigheid van de uitzondering voor mutagenese aan het voorzorgbeginsel, wordt niet beantwoord door het Hof, omdat deze vraag volgens het Hof enkel relevant is als de eerste vraag anders was beantwoord en de conclusie was geweest dat alle organismen verkregen door middel van mutagenesetechnieken of -methoden van de werkingssfeer van de richtlijn zijn uitgesloten. Dit is niet het geval, waardoor de vierde vraag niet hoeft te worden beantwoord [84-85].

²⁸ Zie Mampuy en Poort, 2019.

2.6.2 Conclusie advocaat-generaal

De A-G beantwoordt de vierde vraag wel. Hij onderscheidt twee soorten gronden op basis waarvan de geldigheid van een specifieke Unierechtelijke bepaling betwist kan worden: feiten of redenen waarmee de Uniewetgever rekening had moeten houden bij de vaststelling van de bepaling, en feiten of redenen die zich na dat tijdstip aandienen [punt A-G 135]. De vierde vraag richt zich op de tweede categorie gronden: het gaat erom of de geldigheid van de uitzondering voor mutagenese ter discussie gesteld kan worden met het oog op de ontwikkelingen die zich na de vaststelling van deze uitzondering hebben voorgedaan [punt A-G 137].

De A-G stelt dat Unierechtelijke bepalingen in zeer uitzonderlijke situaties inderdaad ongeldig kunnen worden verklaard in het licht van ontwikkelingen die dateren van na de vaststelling van het betreffende recht (en verklaart zich hiermee andermaal tot voorvechter van een dynamische interpretatie van het recht). De wetgever heeft de grondwettelijke plicht om wetgeving relevant en actueel te houden. Dat betekent dat wetgeving moet worden bijgewerkt indien dit in het licht van latere ontwikkelingen noodzakelijk is [r.o. 138-140]. Hoewel deze verplichting voor de Uniewetgever niet op alle rechtsgebieden even zwaar weegt, maakt het voorzorgbeginsel deze verplichting cruciaal voor de gebieden waarop het betrekking heeft. Anders gezegd: waar het voorzorgbeginsel geldt, geldt de plicht tot regelmatige bijwerking van de wetgeving in versterkte mate [punt A-G 142].

In deze zaak ziet de A-G echter geen aanleiding om te morrelen aan de geldigheid van de uitsluiting van mutagenese van de verplichtingen van richtlijn 2001/18. Ten eerste signaleert hij dat deze richtlijn regelmatig is bijgewerkt, laatstelijk in 2015. Ook zijn de specifieke bepalingen betreffende de uitsluiting van mutagenese in richtlijn 2001/18 enigszins gewijzigd ten opzichte van de versie uit richtlijn 90/220. Daarmee is er voor de A-G onvoldoende reden om aan te nemen dat de wetgever zijn plicht tot actualisering van de betreffende wetgeving heeft verzaakt [punt A-G 144-145].

Ten tweede ziet de A-G in deze zaak onvoldoende grond voor een beroep op het voorzorgbeginsel. Hij benadrukt, zoals hij ook al deed in een uitweiding bij de beantwoording van de eerste prejudiciële vraag [punt A-G 47-53], dat het voorzorgbeginsel volgens de vaste jurisprudentie van het Hof niet lichtvaardig ingeroepen kan worden. De zuiver hypothetische veronderstelling of angst dat er sprake zou kunnen zijn van risico's is onvoldoende basis voor gewettigde voorzorgmaatregelen. Het moet wetenschappelijk aannemelijk zijn gemaakt dat er risico's zouden kunnen optreden [punt A-G 147-148]. Die vereiste wetenschappelijke onderbouwing geldt als bewijsdrempel voor de introepers van het beginsel én als drempel voordat het Hof in actie kan komen. In deze zaak acht de A-G de kennis over de concrete risico's voor gezondheid of milieu te beperkt om de bepalingen over mutagenese ongeldig te verklaren [punt A-G 146, 149].

De A-G ontleent nog een extra argument aan zijn antwoord op de derde prejudiciële vraag: de verplichting tot actualisering van wetgeving door de Uniewetgever geldt in mindere mate of helemaal niet wanneer ook de lidstaten zelf wetgevende maatregelen kunnen treffen. En dat is het geval bij organismen verkregen door mutagenese [punt A-G 150-151].

2.6.3 Analyse

Bij de beantwoording van de vierde prejudiciële vraag wordt duidelijk dat het voorzorgbeginsel in het arrest van het Hof een heel andere rol speelt dan in de conclusie van de A-G. De A-G gaat uitgebreid in op het voorzorgbeginsel en de juiste wijze van toepassing ervan, zowel bij de beantwoording van vraag 1 als bij de beantwoording van de vraag 4. Daarbij benadrukt de A-G vooral, met een beroep op de vaste jurisprudentie van het Hof, dat het voorzorgbeginsel niet lichtvaardig toegepast kan worden. Ook al is het bedoeld voor situaties waarin nog onzekerheid bestaat over risico's, het beginsel noodzaakt pas tot actie als risico's via wetenschappelijk onderzoek voldoende aannemelijk zijn gemaakt. De boodschap is: de lat ligt heel hoog. En reeds voorafgaand aan zijn antwoord op de vierde vraag suggereert de A-G op verschillende momenten in zijn conclusie dat het bewijs voor de risico's van moderne mutagenese niet toereikend is om de drempel te halen. Zijn antwoord op de vierde vraag verwondert dan ook niet: er is onvoldoende reden om de uitzondering voor mutagenese te corrigeren op basis van het voorzorgbeginsel. Wat betreft de verhouding van het voorzorgbeginsel tot richtlijn 2001/18 valt op dat het voorzorgbeginsel bij de A-G vooral figureert als een extern correctiemechanisme, met potentie om bepalingen van de richtlijn ongeldig te laten verklaren. Dat is niet zo vreemd, want daarmee volgt hij de voorstelling van zaken in de vierde prejudiciële vraag.

Het contrasteert wel sterk met de veel beknoptere behandeling die het voorzorgbeginsel in het arrest van het Hof krijgt. Daar verschijnt het beginsel veel minder als extern correctiemechanisme en veel meer als 'ingebakken' in de richtlijn. Anders dan de A-G benadrukt het Hof onder verwijzing naar overweging 8 dat bij het opstellen van de richtlijn rekening is gehouden met het voorzorgbeginsel en dat met dit beginsel ook rekening moet worden gehouden bij de uitvoering van de richtlijn [r.o. 50]. Deze constatering kleurt de interpretatie van overweging 17 en de koppeling daarvan aan de bepalingen over mutagenese in belangrijke mate. Het lijkt erop dat het voorzorgbeginsel met behulp van overweging 17 bij het Hof als intern correctiemechanisme fungeert. Door de rol van voorzorg in de richtlijn te benadrukken, hoeft het Hof zich anders dan de A-G niet uitgebreid uit te spreken over de juiste toepassing van het voorzorgbeginsel; het beginsel is immers al in belangrijke mate vertaald in concrete overwegingen en bepalingen in de richtlijn. En door de criteria uit overweging 17 'in te lezen' in de uitzonderingsbepalingen met betrekking tot mutagenese, vermijdt het Hof dat het zich ter beantwoording van de vierde vraag moet uitspreken over de minder subtiële oplossing van ongeldigverklaring van deze bepalingen.

Wat ook aandacht verdient, is dat dicht onder de oppervlakte van het zuiver juridisch redeneren verschillende opvattingen over de mogelijke risico's van moderne mutagenese lijken te liggen. Terwijl de scepsis van de A-G over deze risico's nauwelijks te missen is, neemt het Hof deze risico's in navolging van de verwijzende rechter duidelijk serieuzer. Daarbij wordt vooral belang gehecht aan de snelheid van de veranderingen die door nieuwe technieken mogelijk gemaakt worden en de gelijkenissen tussen de effecten van moderne mutagenese en die van transgenese [r.o. 48]; het zijn technieken van transgenese waarop de ggo-wetgeving vanouds primair is gericht. Het is goed voorstelbaar dat de verschillen in inschatting van de mogelijke risico's van mutagenese de verschillen in de juridische argumentaties van het Hof en de A-G mede hebben beïnvloed.

2.7 Conclusie

Dit hoofdstuk presenteert een juridische analyse van de uitspraak van het Hof van Justitie van de EU in de zaak C-528/16. Uitgangspunt was om de uitspraak vanuit juridisch perspectief te analyseren en te verklaren. Hoewel buiten kijf staat dat de uitspraak van het Hof bindend is, zijn bij aspecten ervan juridische kanttekeningen te plaatsen. Deze kanttekeningen zijn deels in lijn met de conclusie van de A-G, maar ook diens conclusie is niet in alle opzichten overtuigend.

De kern van de uitspraak kan als volgt worden samengevat:

- Mutagenese leidt tot ggo's in de zin van 2001/18. (vraag 1)
- Mutagenesetechnieken die in gebruik waren bij het van kracht worden van 2001/18 worden gezien als bewezen veilig en vallen onder de vrijstelling die in die richtlijn wordt verleend aan producten van mutagenese. Mutagenesetechnieken die in gebruik zijn genomen na het van kracht worden van 2001/18, vallen niet onder deze vrijstelling. Het Hof heeft hierbij expliciet het oog op gerichte mutagenese, meer specifiek gerichte mutagenese met behulp van oligonucleotiden of nucleasen. Over technieken van 'willekeurige mutagenese die in vitro worden toegepast op plantencellen', die wel een rol spelen in het Hoofdgeding en in het arrest van de Conseil d'État, spreekt het Hof zich niet uit. (vraag 1)
- Mutagenesetechnieken die als bewezen veilig worden beschouwd onder 2001/18 zijn ook uitgezonderd van richtlijn 2002/53; de mutagenesetechnieken die nog niet bewezen veilig zijn in de zin van 2001/18 vallen niet onder deze uitzondering. (vraag 2)
- Richtlijn 2001/18 kent een deels harmoniserende werking, maar biedt ruimte om producten van mutagenesetechnieken die op grond van punt 1 van Bijlage 1B worden vrijgesteld van de werkingssfeer van de richtlijn alsnog aan nadere regels te onderwerpen. (vraag 3)
- De vierde vraag wordt door het Hof niet beantwoord en kent dan ook geen rechtsgevolgen.

De gemaakte kanttekeningen in dit hoofdstuk bij de uitspraak van het Hof en bij de conclusie van de A-G roepen op zijn minst vervolgvragen op. Daarnaast geldt dat de uitspraak van het Hof ook praktische implicaties heeft waarbij kanttekeningen geplaatst kunnen worden:

- Er blijft een aantal vragen open: wat is bewezen veiligheid; bij wie ligt de bevoegdheid om 'bewezen veiligheid' nader uit te leggen; welke interpretatieruimte is er; en, wie vult die in?
- Welke gevolgen heeft deze uitspraak voor de Nederlandse ggo-regelgeving en de Nederlandse en Europese vergunningspraktijk?

In het volgende hoofdstuk wordt de context van de uitspraak en van richtlijn 2001/18 belicht en worden verdere gevolgen vanuit die context afgetast.

3 Bredere context van de uitspraak van het Hof

In dit hoofdstuk wordt ingegaan op een aantal aspecten van de uitspraak van het Hof die liggen buiten de directe rechtswetenschappelijke context die in hoofdstuk 2 is behandeld. In paragraaf 3.1 worden wetenschappelijke kanttekeningen gemaakt bij de uitspraak. Het gaat hierbij om wat wordt verstaan onder mutagenese, de redenering waarom mutagenese leidt tot een ggo en hoe zou kunnen worden onderbouwd dat mutagenese een ‘long safety record’ heeft. Daarna wordt besproken welke technieken van gerichte mutagenese voor vrijstelling in aanmerking zouden komen, en hoe daartoe, conform een eerder voorstel van de COGEM, Bijlage I B van 2001/18 geformuleerd zou kunnen worden. Paragraaf 3.2 bespreekt in een intermezzo dat de uitspraak van het Hof enige consequenties heeft voor de definitie van mutagenese in het Besluit ggo. Paragraaf 3.3 gaat in op de consequenties als technieken voor gerichte mutagenese niet worden vrijgesteld en geeft beschouwing over de mogelijkheid om in Nederland de toepassing van technieken van gerichte mutagenese juridisch te faciliteren. Daarnaast worden enkele maatschappelijke consequenties van het al dan niet vrijstellen geschetst.

3.1 Wetenschappelijke overwegingen bij de uitspraak van het Hof

De Hofuitspraak is een bindende juridische uitspraak over regelgeving die, net als de richtlijn 2001/18, betrekking heeft op genetische modificatie, een natuurwetenschappelijk proces. Dat betekent dat het voor een goed begrip van de reikwijdte van de uitspraak noodzakelijk is om goed inzicht te hebben in de natuurwetenschappelijke betekenis en implicaties van termen, processen en technieken die worden gebruikt in de Hofuitspraak en in de regelgeving waar de uitspraak betrekking op heeft, de richtlijn 2001/18.

In hoofdstuk 2 is besproken hoe de Hofuitspraak duidelijk maakt dat mutagenese van een organisme leidt tot een ggo. Mutagenesetechnieken die bij het van kracht worden van richtlijn 2001/18 reeds beschikten over een ‘long safety record’ worden ‘veilig’ geacht; producten vervaardigd met deze technieken vallen onder de vrijstelling van artikel 3 [zie eindnoot 1]. Mutagenesetechnieken ontwikkeld na het van kracht worden van richtlijn 2001/18 beschikken niet over een ‘long safety record’ en vallen niet onder de vrijstelling. Ggo’s vervaardigd met deze technieken vallen onder de bepalingen van de richtlijn 2001/18. Daarbij heeft het Hof onder ogen gezien dat mutagenese kan leiden tot een organisme met een eigenschap die ook verkregen kan worden met behulp van technieken van genetische modificatie zoals bedoeld in Bijlage I A deel 1 van de richtlijn [zie eindnoot 1].

De uitspraak is in die zin helder, maar de weg om te komen tot die uitspraak is dat niet. Dat blijkt bijvoorbeeld uit inhoudelijke verschillen tussen de interpretaties van de richtlijn 2001/18 door de A-G en door het Hof. De verschillen worden deels veroorzaakt door onduidelijkheden in de richtlijn zelf, deels door verschillen in benadering van de richtlijn, afhankelijk van de invalshoek van waaruit naar de richtlijn wordt gekeken, teleologisch of naar de letter van de wet.

In de volgende sub-paragrafen wordt nader ingegaan op een aantal achtergronden bij de uitspraak bekeken vanuit een natuurwetenschappelijk standpunt.

3.1.1 Beschouwingen bij de vrijstelling van producten van mutagenese

Mutagenese

Richtlijn 2001/18 geeft geen uitleg van wat moet worden verstaan onder het gehanteerde begrip mutagenese. Maar aangezien de richtlijn gaat over een natuurwetenschappelijke aanpak om de veiligheid of onveiligheid van ggo's aan te tonen, ligt het in de rede dat de term 'mutagenese' gebruikt is in wetenschappelijke zin.

Onder 'mutagenese' wordt een verzameling van processen verstaan waarbij mutaties (veranderingen van de basevolgorde) ontstaan in het genetisch materiaal van een organisme (in de regel is dat DNA).

Mutagenese vindt op verschillende manieren spontaan plaats, door fouten tijdens de replicatie van het DNA en door schade die van buitenaf in het DNA wordt aangebracht, door fysische of chemische middelen [zie de toelichtende tekst in eindnoot 2]. Spontane mutagenese gebeurt met betrekkelijk lage frequentie, maar dat kan genoeg zijn om een gewenste mutant te vinden, afhankelijk van de mogelijkheid om het gewenste fenotype te selecteren of te herkennen (electeren). De frequentie kan verhoogd worden door de intensiteit van de fysische of chemische behandeling te verhogen en zo de frequentie van DNA schade eveneens te verhogen.

Mutaties leiden tot genetische variatie tussen individuen van dezelfde soort en (spontane) mutagenese is daarmee een drijvende kracht in de evolutie. In de veredeling wordt gezocht naar individuen met mutaties die leiden tot gewenste veranderingen om nieuwe variëteiten van planten- of dierenrassen (of stammen van micro-organismen) te maken. Deze mutaties kunnen spontaan zijn, dat wil zeggen dat de mutatie is opgetreden zonder dat het organisme bewust aan mutagenese is blootgesteld, of geïnduceerd, dat wil zeggen na bewuste blootstelling aan een proces dat mutaties veroorzaakt. In beide gevallen berusten de mutaties op dezelfde processen waarbij de DNA schade die is opgetreden wordt hersteld. Met mutagenese als techniek, zoals genoemd in Bijlage I B van 2001/18 zal waarschijnlijk bedoeld zijn het toepassen van mutagene agentia om mutanten te verkrijgen. Maar in principe kan iedere mutant, met meer of minder moeite, ook gevonden worden als gevolg van spontane mutagenese. Bij beschouwingen over veiligheid van mutagenese zoals die in het arrest van het Hof te vinden zijn wordt dan ook geen onderscheid gemaakt tussen de veiligheid van spontane en geïnduceerde mutant fenotypen, ook al komen de laatste met hogere frequentie voor dan de eerste en worden de laatste met opzet aangebracht. Deze overweging komt later nog aan de orde wanneer de vraag wordt behandeld of producten van moderne, gerichte mutagenese onveilig zouden zijn omdat ze 'makkelijker' verkregen kunnen worden.

De conventionele middelen die leiden tot mutaties, ioniserende of UV-straling en de inwerking van chemische stoffen, werken in principe ongericht. Daarbij ontstaan naast gewenste mutaties ook andere mutaties die kunnen leiden tot ongewenste effecten. Mutaties waarbij een vitaal proces wordt geraakt kunnen schadelijk of zelfs dodelijk zijn voor het organisme waarin de mutaties ontstaan.

De genetica als wetenschappelijke discipline heeft zich alleen maar kunnen ontwikkelen door het inzicht dat het bestaan van een mutatie in een eigenschap aantoonde dat die eigenschap genetisch is vastgelegd. Mutagenese wordt dan ook veel toegepast in het genetisch onderzoek, bij alle typen van organismen, planten zowel als dieren, en micro-organismen²⁹.

Ook de veredelingspraktijk maakt, voor het verkrijgen van nieuwe, gewenste, erfelijke eigenschappen in een organisme, gebruik van mutaties, spontane zowel als geïnduceerde. In de gewasveredeling is veel ervaring opgedaan met geïnduceerde mutagenese (zie bijvoorbeeld Mba et al., 2010; zie ook eindnoot 3). Bij de mutagenese van gewassen wordt gezocht naar een balans tussen de kans op het vinden van gunstige mutaties, die groot genoeg moet zijn, en het optreden van nadelige mutaties, dat relatief beperkt moet blijven. De vuistregel is dat de optimale kans op het vinden van een bruikbare mutant ligt bij een dosis van de mutagene behandeling waarbij 50% van de gemuteerde organismen de behandeling niet overleeft. Daarna is het nodig om, als er een plant gevonden wordt met een gunstige mutatie, andere mutaties met ongunstige effecten uit deze mutant te verwijderen. Ongunstige mutaties kunnen worden verwijderd bijvoorbeeld door ze in een kruising met de onbehandelde plant uit te wisselen tegen het oorspronkelijke niet gemuteerde genetisch materiaal.

Bij de dierveredeling wordt geïnduceerde mutagenese veel minder toegepast, omdat de methode daar als minder wenselijk wordt ervaren door het grote aantal schadelijke nevenmutaties dat wordt veroorzaakt (zie bijvoorbeeld Flint en Woolliams, 2008). Maar kruisingsveredeling, waarbij gebruik wordt gemaakt van spontaan opgetreden genetische variatie, is gemeengoed in de dierveredeling.

De betekenis van 'mutagenese' in de fundamentele wetenschap (de genetica) en in de toegepaste wetenschap (veredeling) is dus groot. Maar dat betekent nog niet dat mutagenese 'veilig' zou zijn. Op de veiligheidsaspecten van mutagenese zal verderop worden ingegaan. Daaraan voorafgaand wordt ingegaan op de vraag waarom in de ggo regelgeving mutagenese zou leiden tot een ggo.

Het begrip ggo

De eerste vraag die gesteld moet worden in een discussie over het begrip ggo is: wat wordt precies verstaan onder een 'genetisch gemodificeerd organisme'?

Letterlijk zou een genetisch gemodificeerd organisme moeten zijn: een organisme met veranderingen in zijn genetisch materiaal (lees: DNA). Die definitie voldoet niet omdat er waarschijnlijk geen twee organismen zijn die, ondanks dat ze een zelfde afstammingslijn delen, niet ergens in hun DNA een mutatie dragen, alleen al door fouten gemaakt in de DNA replicatie [zie eindnoot 2]. Het zal niet de bedoeling zijn geweest om 'genetische modificatie' in die zin te gebruiken, niet in de wetgeving en niet in discussies daarbuiten.

Historisch gezien is de betekenis van het begrip 'genetische modificatie' ontstaan in de discussie die in de zeventiger jaren van de vorige eeuw ontstond direct nadat de technieken 'recombi-

²⁹ Het EESC heeft daarop gewezen in zijn opmerking bij de conceptversie van de richtlijn 2001/18, zie daarover hoofdstuk 2.

nant DNA' technieken beschikbaar waren gekomen, waarbij 'recombinant DNA' werd omschreven als een DNA molecuul met een 'combination of genetic information from very different organisms' [zie eindnoot 4]. Er was een wens om voorzichtigheid te betrachten bij het gebruik van deze technieken. De premissen in de discussie waren a) door recombinant DNA technieken kan in een organisme genetische informatie worden gebracht die afkomstig is uit een organisme van een andere, mogelijk evolutionair ver verwijderde, soort; b) het hierdoor ontstane organisme krijgt door expressie van het overgedragen DNA nieuwe eigenschappen, die niet eerder in andere organismen van de zelfde soort aanwezig waren; c) de nieuwe eigenschappen kunnen de oorzaak zijn van schadelijke effecten van het 'recombinant DNA organisme', afhankelijk van zijn toepassing, of van de omstandigheden waarin het organisme door zijn toepassing terecht komt.

Deze recombinant DNA discussie leidde tot de wens om het maken en toepassen van recombinant DNA organismen aan regelgeving te onderwerpen. In Nederland werd het ingeperkt gebruik van ggo's onder de Hinderwet gebracht. Omdat het over een onderwerp ging dat specialistische kennis vereiste werd het bevoegd gezag bij de uitvoering van de regelgeving geadviseerd door de 'Commissie recombinant DNA werkzaamheden', de voorloper van de huidige CO-GEM.

Omdat veldexperimenten geregeld konden worden onder de Hinderwet, werden deze gebracht onder een nieuw opgezet Besluit ggo, waarbij de term 'genetisch gemodificeerde organismen' (ggo's) werd gebruikt voor organismen vervaardigd met recombinant DNA technieken. Vergelijkbare ontwikkelingen vonden plaats in andere EU-lidstaten. Dit leidde bij het tot stand brengen van de interne markt ('Single European Market') eind jaren 1980 tot het opstellen van Europese regelgeving voor het maken en toepassen van ggo's, de richtlijnen 90/219/EEG en 90/220/EEG.

Bij de internationale afstemming van de regelgeving die bij de OECD plaatsvond, alsook bij het ontwikkelen van de EU ggo regelgeving, zijn veel pogingen gedaan om een definitie op te stellen voor organismen die met behulp van recombinant DNA technieken zijn vervaardigd. In de praktijk bleek het niet mogelijk om een bruikbare definitie te vinden van een ggo, die een-op-een dekt wat er in de recombinant DNA discussie onder werd verstaan.³⁰

In richtlijn 2001/18 is gekozen voor een definitie [zie eindnoot 1] waarin een ggo een organisme is 'waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinatie niet mogelijk is'. Hiermee wordt in ieder geval bedoeld een organisme dat is gemaakt met behulp van (een bepaalde vorm van) recombinant DNA (Bijlage I A in 2001/18): 'genetische modificatietechnieken zijn onder andere: recombinant-nucleïnezuurtechnieken waarbij nieuwe combinaties van genetisch materiaal worden gevormd (...)' [zie eindnoot 1].

In richtlijn 2001/18 (en in de eerdere richtlijn 90/220) worden echter ook producten van mutagenese onder het begrip ggo gebracht, alleen al doordat zij worden vrijgesteld van de bepa-

³⁰ Zelfs over de aanduiding van de organismen werd men het internationaal niet eens. Zo spreekt men bij de OECD over het algemeen niet over 'genetically modified organisms', maar over 'transgenic organisms', of bijvoorbeeld 'organisms through modern biotechnology'.

lingen van de richtlijn en dus logischerwijze onder de definitie moeten vallen. Uit de ontwikkelingsgang van de richtlijn kan niet zonder meer worden afgeleid in hoeverre het oorspronkelijk de bedoeling was dat mutagenese zou worden gezien als een proces of techniek die tot een ggo zou leiden. De Commissie had oorspronkelijk als definitie voor een ggo voorgesteld (COM(88) 160, zie eindnoot 5): een ggo is 'een organisme waarvan het genetisch materiaal op een zodanige wijze is veranderd, dat de door geslachtelijke voortplanting en recombinate gegeven natuurlijke grenzen [liever: barrières] worden overschreden'. Deze formulering sluit eigenlijk uit dat mutagenese leidt tot een ggo: bij mutagenese worden geen barrières overschreden. Zoals aan de orde kwam in hoofdstuk 2, heeft het EESC (Europees Economisch en Sociaal Comité) er in reactie op deze ontwerp-richtlijn voor gepleit dat de richtlijn expliciet zou moeten stellen dat deze niet van toepassing zou zijn op producten van een aantal technieken, waaronder mutagenese. Mutagenese zou dan niet leiden tot de vorming van een ggo. Dat is in de definitieve versie van richtlijn 90/220 niet in die zin overgenomen. De definitie van een ggo is daar aangepast tot een fundamenteel ander concept: het gaat nu niet meer om het overschrijden van een grens, maar om organismen die niet het gevolg zijn van natuurlijk optredende kruising en recombinate. In die formulering vallen producten van mutagenese wél onder de definitie, iets dat eerder niet het geval was. Maar aan het advies van het EESC is in zoverre tegemoet gekomen dat producten van mutagenese worden vrijgesteld van de regelgeving. Voor andere technieken waarvan het EESC ook heeft gesteld dat zij niet zouden moeten vallen onder de ggo-regelgeving, is dat advies wél overgenomen: Bijlage I A deel 2 noemt als technieken die op zich zelf niet worden geacht te leiden tot een ggo: in vitro fertilisatie, natuurlijke processen zoals conjugatie, transductie en transformatie (dit is dus geen uitputtende opsomming), en polyploidie-inductie.

In conclusie: het heeft er alle schijn van dat het vrijstellen van mutagenese de oplossing van een definitieprobleem was (zoals eerder gesteld waren pogingen om tot een sluitende definitie te komen mislukt). Hoe dat past in relatie tot overweging 17 van richtlijn 2001/18 is, voor zover te reconstrueren, reeds behandeld in hoofdstuk 2.

De definitie van een ggo in richtlijn 2001/18 maakt dat het begrip ggo verschillende situaties dekt:

- Transgene organismen: het ggo bevat genetische informatie (DNA) die voorkomt in een andere soort, en die niet ook via kruising in het ggo terecht had kunnen komen;
- Cisgene organismen: het ggo bevat genetische informatie (DNA) die voorkomt in dezelfde soort, maar die ook via kruising in het ggo terecht had kunnen komen;
- Mutant: in de genetische informatie (DNA) van het ggo zijn overerfbare veranderingen gemaakt door een ander proces dan 'mating' en recombinate.

In dit rapport worden de termen transgenese en transgeen organisme, cisgenese en cisgeen organisme, en mutagenese en mutant (organisme), in die zin gebruikt.

Invulling van het begrip 'veiligheid' van een ggo

Volgens overweging 17 van richtlijn 2001/18 dient de richtlijn niet van toepassing te zijn op producten van technieken van genetische modificatie die 'hun veiligheid reeds hebben bewezen'. Dit is een ongelukkige formulering, omdat veiligheid nu eenmaal niet bewezen kan worden [zie eindnoot 6]. De Engelse versie spreekt van technieken die een 'long safety record' hebben (in

het Commissieonderwerp voor richtlijn 90/220 (COM(88) 160) wordt zelfs gesproken van een 'excellent safety record'), overigens zonder dat het begrip 'long / excellent safety record' wordt gedefinieerd. Desondanks zal hier verder worden gesproken van een 'long safety record'. Zoals eerder gezien is overweging 17 in essentie al opgenomen in het oorspronkelijke voorstel van de Commissie voor de IM richtlijn in COM(88) 160 [zie eveneens eindnoot 6], maar wordt daar niet gemaakt in relatie tot mutagenese; dat begrip komt in het geheel niet voor in het voorstel. De overweging in het oorspronkelijke voorstel moet eerder worden gelezen in relatie tot '(seksuele) voortplanting (bedoeld wordt: kruising) en/of recombinitie', als technieken die een 'excellent safety record' hebben. Kruising en recombinitie zijn inderdaad al duizenden jaren gebruikt in allerlei vormen van plantenveredeling en dierfokkerij. Voor de zienswijze dat zij een 'excellent safety record' hebben valt dus wel iets te zeggen. Voor mutagenese bestaat een 'long safety record' niet, zoals hierna zal worden beargumenteerd.

Het doel van richtlijn 2001/18 [zie eindnoot 7] is 'de bescherming van de gezondheid van de mens (bedoeld wordt de gezondheid van de mens die incidenteel in aanraking komt met het ggo, niet als voedsel of in medische toepassingen) en het milieu' bij het in het milieu brengen van ggo's. Daaraan wordt voldaan als 'alle nodige maatregelen worden genomen ter voorkoming van negatieve effecten' op de menselijke gezondheid en op het milieu, '[die zouden kunnen voortkomen uit] de doelbewuste introductie en het in de handel brengen van ggo's'. Aan de eis van veiligheid is dus voldaan als maatregelen zijn genomen waardoor nadelige effecten van een ggo worden *vermeden* (de Nederlandse tekst van richtlijn 2001/18 gebruikt 'voorkomen', in de Engelse tekst staat 'avoid', dat eerder 'vermijden' betekent).

Bij deze 'veiligheid' gaat het dus niet om een intrinsieke eigenschap van een organisme, maar om het vermijden van de gevolgen van interactie tussen dat organisme en zijn omgeving, onder de omstandigheden van gebruik. Een mutant (en dat geldt ook voor ieder organisme in het algemeen, ook voor een ggo in zijn algemeenheid) is dus niet intrinsiek 'veilig' of 'onveilig'. Het zijn altijd de omstandigheden waaronder een mutant wordt gebruikt die mogelijk kunnen leiden tot een onveilige situatie. In richtlijn 2001/18 gaat het bij die omstandigheden om doelbewuste introductie in het milieu. Over die onveiligheid kunnen wetenschappelijke hypothesen worden gemaakt die kunnen worden onderzocht. Veiligheid is geen eigenschap waarover wetenschappelijke hypothesen kunnen worden gemaakt (die hypothesen kunnen in alle gevallen slechts gaan over afwezigheid van een specifiek benoemde *onveiligheid*), daarom kan alleen onveiligheid worden bewezen, veiligheid niet.

De crux van de Hofuitspraak is nu dat er organismen (*in casu* mutanten) bestaan die zijn verkregen met bepaalde technieken van genetische modificatie die conventioneel in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die 'long safety record' hebben [zie eindnoot 6]. Volgens de redenering hierboven kan er geen sprake zijn van een 'safety record', alleen van een 'record of absence of unsafety'.³¹

³¹ De Nederlandse tekst van de richtlijn 2001/18 vermijdt het niet gedefinieerde begrip 'long safety record' door te stellen: 'die hun veiligheid reeds hebben bewezen'. Maar, daarmee blijft het probleem bestaan: het bewijzen van veiligheid. Alleen *onveiligheid* kan worden bewezen, voor bepaalde situaties.

Het is daardoor lastig om het begrip ‘long safety record’ in wetenschappelijke zin te interpreteren. Waarschijnlijk wordt bedoeld: ‘technieken van genetische modificatie die leiden tot producten waarvan nog niet is gebleken dat zij, onder de voorwaarden en omstandigheden waaronder zij tot op heden gebruikt zijn, leiden tot onveilige situaties’. Hieronder wordt ingegaan op de vraag hoe deze omschrijving kan worden geïnterpreteerd in relatie tot de ‘gebleken veiligheid’ van mutagenese.

Veiligheid van mutagenese

Mutagenese kan leiden tot gewenste resultaten, maar ook tot ongewenste resultaten. Een mutant is evenmin intrinsiek ‘veilig’ als ‘onveilig’. Een voorbeeld uit de praktijk kan dit nader illustreren.

Aardappelen produceren van nature solanine, een glycoalkaloïd met toxische eigenschappen. Nieuwe aardappelrassen (al dan niet verkregen door mutagenese³²) kunnen in vergelijking tot het ras waaruit ze zijn verkregen, een gewijzigd gehalte aan solanine hebben. Een aardappel met een te hoog solaninegehalte is te toxisch voor consumptie, maar kan nog wel worden gebruikt als fabrieksaardappel voor de zetmeelproductie, waarbij het solanine wordt weggewassen.

Voor nieuwe aardappelrassen wordt daarom vereist dat ze worden gecontroleerd op het gehalte aan solanine om zo de toelaatbaarheid als consumptieaardappel vast te stellen. De veiligheid van een mutant, een nieuw ras, berust dus niet zozeer op de veiligheid van de techniek(en) van mutagenese als wel op de kennis en ervaring met ‘het gedrag’ van het gewas in kwestie, en op het opvolgen, in voorkomende gevallen, van regels die voor de toelating van rassen zijn gesteld.

In het algemeen kan worden gesteld dat iedere plantensoort of variëteit in de natuur een product is van de evolutie en dus van mutagenese. Zo’n gemuteerde plant kan in de evolutie eigenschappen hebben verkregen die hem goed bruikbaar maken voor een bepaald gebruik in park of tuin, maar buitengewoon gevaarlijk bij ander gebruik. Gouden regen is daar een voorbeeld van: graag gezien als sierplant, maar buitengewoon gevaarlijk bij consumptie. In hun algemeenheid kunnen planten afweerstoffen bevatten die toxisch of antinutritioneel zijn, reden waarom ze bijvoorbeeld als voedsel niet rauw gegeten kunnen worden. Een voorbeeld is cassave, dat een belangrijk basisvoedingsmiddel is. Bittere cassave bevat in rauwe vorm een gevaarlijk toxische hoeveelheid van een cyanogeen glucoside. Vermindering van het gehalte aan dergelijke stoffen is vaak een doel van de plantenveredeling.

‘Conventionele’ mutagenese resulteert in willekeurige, voor het grootste deel kleine, veranderingen in het genetisch materiaal van een organisme, waarvan niet van tevoren gezegd kan worden wat het effect zal zijn op de eigenschappen van de verkregen mutant.

³² De website van de [Joint FAO/IAEA Mutant Variety Database](#) geeft zeven aardappelrassen die door mutagenese zijn verkregen.

De veiligheid van een mutant kan alleen worden besproken in de context van de voorzorgsmaatregelen die worden genomen bij de selectie en karakterisering van de mutant, en dan nog in relatie tot de omstandigheden van gebruik van de mutant. Voor gebruik van een mutant als voedsel gelden andere regels dan voor gebruik als siergewas.

De constatering dat mutagenese als techniek veilig zou zijn kan daarom alleen worden begrepen als het begrip 'mutagenese' het gehele samenstel van maatregelen inhoudt die bij de uitvoering van de mutagenese en bij de karakterisering en beoordeling van de verkregen mutanten worden genomen. De veiligheid van mutagenese berust op de kennis en ervaring ('familiarity') die bestaat met mutagenese en met de producten van mutagenese; hierop wordt hieronder nog nader ingegaan.

Veiligheid en de toepassing van het voorzorgbeginsel

De Hofuitspraak geeft aan dat het strijdig zou zijn met het voorzorgbeginsel (precautionary principle) als de nieuwe, gerichte mutagenesetechnieken onder de vrijstelling van artikel 3 van 2001/18 [zie eindnoot 1] zouden vallen, omdat zij geen 'long safety record' hebben, de voorwaarde van overweging 17. Hiermee wordt het voorzorgbeginsel gekoppeld aan de vrijstelling van mutagenese en aan overweging 17. Hieronder wordt erop ingegaan dat het voorzorgbeginsel zoals het wordt toegepast in richtlijn 2001/18, niet kan worden toegepast op vragen rond de eventuele onveiligheid van mutagenese in zijn algemeenheid. Het is zelfs zo dat er geen twijfel is aan de gevaren die mutagenese mee kan brengen voor het organisme dat de mutagenese ondergaat.

Richtlijn 2001/18 geeft invulling aan het voorzorgbeginsel bij het in het milieu brengen van ggo's [zie eindnoot 7]. Principle 15 van de Rio Declaration ([The Rio Declaration on Environment and Development](#), 1992) geeft een samenvatting van het voorzorgbeginsel voor milieuzaken: 'In order to protect the environment, the precautionary approach shall be widely applied by States according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation.'

Het voorzorgbeginsel voor milieuzaken wordt voor de EU verder uitgewerkt in een notitie van de Commissie (COM(2000) 1; zie eindnoot 8).

In de context van richtlijn 2001/18 en in de geest van COM(2000) 1 krijgt het voorzorgbeginsel concreet invulling in de milieurisicoanalyse [zie eindnoot 9]. Daarmee ligt de manier waarop het voorzorgbeginsel moet worden toegepast bij de beoordeling van een ggo vast [zie hiervoor het amendement op richtlijn 2001/18 dat wordt gegeven in de richtlijn van de Commissie 2018/350 en eindnoot 10]. In het kort loopt de risicoanalyse als volgt: er wordt op basis van een karakterisering van de eigenschappen van het ggo en van de omstandigheden van de introductie in het milieu een 'probleembeschrijving' (beter bekend als 'problem formulation') gemaakt waarin mogelijke negatieve effecten ('hazards', gedefinieerd als 'adverse effects') van het ggo worden geïdentificeerd, voor zover die worden gevonden. De volgende stappen zijn 'gevaarenkarakterisering' ('hazard characterisation'), 'blootstellingskarakterisering', 'risicokarakterisering en het vaststellen van 'risicobeheerstrategieën'. Op basis van al deze gegevens wordt dan vastgesteld wat het 'algehele risico' is en wordt de conclusie getrokken of de introductie kan plaatsvinden met in achtneming van risicobeheersingsmaatregelen.

Deze milieurisicoanalyse is, geheel in lijn met principle 15 van de Rio Declaration, 'science based'; zo leidt de probleembeschrijving tot het formuleren van 'toetsbare hypotheses', en het definiëren van 'relevante metingseindpunten' ('relevant measurement endpoints') worden bepaald om, waar mogelijk, een kwantitatieve beoordeling van het mogelijke schadelijke effect of de mogelijke schadelijke effecten mogelijk te maken'. De procedure is zo ingericht dat de risicoanalyse per geval ['on a case-by-case basis'] wordt uitgevoerd [zie eindnoot 11]. Dit is nodig vanwege de eerder genoemde premisse in de recombinant DNA discussie dat een organisme door ingebracht recombinant DNA nieuwe, niet eerder in die combinatie geziene, eigenschappen kan verkrijgen die de oorzaak kunnen zijn van schadelijke effecten, waarbij dan rekening wordt gehouden met het specifieke geval: de omstandigheden van de toepassing en de interactie met het ontvangende milieu.

In de Hofuitspraak wordt ervan uitgegaan dat de nieuwe, gerichte mutagenesetechnieken, in ieder geval deels, vergelijkbaar zijn met de technieken van genetische modificatie die leiden tot een ggo dat onder de regels van richtlijn 2001/18 valt (verderop wordt ingegaan op de vraag in hoeverre deze visie houdbaar is). Mutanten verkregen met deze technieken zouden dan, case-by-case, in een risicoanalyse bekeken moeten worden. Maar hoe zit dat bij producten van conventionele mutagenese? Het is opmerkelijk dat die worden geacht veilig te zijn zonder dat ze aan een risicoanalyse zijn onderworpen.

(Conventionele) mutagenese kan leiden tot verandering van iedere base in het genetisch materiaal van een organisme. Eerder is al gesteld dat mutaties niet inherent 'veilig' of 'onveilig' zijn. Het overgrote deel van de mutaties zal niet leiden tot enige verandering in de eigenschappen van het organisme, allereerst doordat niet iedere mutatie leidt tot verandering in de coderende eigenschappen van DNA en ook doordat niet iedere aminozuurverandering in een eiwit leidt tot (grote) verandering in zijn functie. Bij mutaties die wél leiden tot een merkbare verandering kan het effect (onder andere door het gestelde doel van de mutagenese) gunstig zijn, neutraal, of ongunstig of zelfs schadelijk. Wat dat betreft is er geen fundamenteel verschil in de 'veiligheid' tussen producten van conventionele mutagenese en die van recombinant DNA technieken. Het zou dan in lijn zijn met het voorzorgbeginsel zoals dat wordt toegepast in 2001/18, om ook de producten van conventionele mutagenese te onderwerpen aan een risicoanalyse. Maar dat gebeurt niet, in tegendeel, producten van mutagenese worden in 2001/18 zonder verdere verklaring vrijgesteld, en dat is kennelijk niet strijdig met het voorzorgbeginsel.

De reden om producten van mutagenese anders te behandelen dan producten van recombinant DNA technieken kan liggen in hun 'familiarity'. Producten van mutagenese dragen alleen modificaties van de al aanwezige genetische codering en kunnen al eens eerder in vergelijkbare vorm voorgekomen zijn, terwijl recombinant DNA technieken, of dat is in ieder geval de premisse, zouden kunnen leiden tot producten die nog niet eerder hebben bestaan.

De reden kan onmogelijk zijn dat mutanten allemaal veilig zijn in de termen van 2001/18, in de zin dat ze geen effecten zullen hebben die als nadelig worden beschouwd. Er zullen altijd mutanten tussen kunnen zitten waarvan dat niet gezegd kan worden.

De conclusie moet zijn dat conventionele mutagenese niet kan worden gezien als een techniek met een 'long safety record' en dat overweging 17 niet zomaar zonder uitleg van toepassing kan zijn op mutagenese. De reden om mutagenese vrij te stellen moet ergens anders liggen dan

in de veiligheid van de techniek als zodanig. Zoals gezegd, kennelijk bestaat er genoeg ‘familiarity’ met mutagenese om de ‘onveilige’ producten tijdig te herkennen. En kennelijk is dat voor mutanten al goed genoeg geregeld, door andere wet- en regelgeving of door bestaande gewoonten (zie ook het tekstkader aan het begin van deze paragraaf).

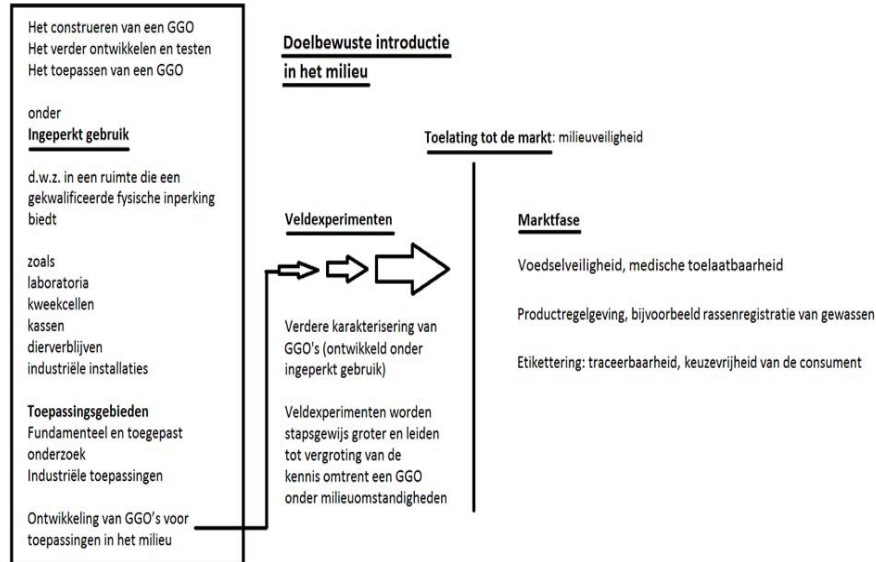
Gerichte mutagenesetechnieken leiden tot de producten die ook met conventionele mutagenese verkregen zouden kunnen worden en ze zijn daarvan niet te onderscheiden. Logischerwijze zouden die producten dan dus ook vallen onder het beginsel van ‘familiarity’ en overweging 17 zou ook op hen van toepassing moeten zijn³³.

Als de producten van mutagenese niet zonder verdere overwegingen als ‘veilig’ kunnen worden beschouwd, dan geldt dat ook voor mutagenese als techniek. Het is veeleer de ervaring dat de voorzorgsmaatregelen die op basis van wet of gewoonte worden genomen voldoende zijn om eventuele nadelige effecten te onderkennen die de veiligheid van een product van mutagenese bepalen. In dit kader van de ‘voorzorgsmaatregelen die op basis van wet of gewoonte’ worden genomen is het goed om nog eens te kijken naar de opvatting die is weergegeven in het COGEM rapport ‘Analyse van de Europese wet- en regelgeving over genetisch gemodificeerde organismen’ (CGM 2016-05): de ggo-regelgeving is *aanvullend* op andere reeds bestaande regelgeving, en die aanvulling is nodig vanwege de specifieke onbekendheid die we hebben met ggo’s (organismen die soortvreemd DNA dragen), althans met de ggo’s die niet vrijgesteld zijn van de richtlijn 2001/18. Dat vereist dan een zorgvuldig opgestelde definitie van het begrip ggo in de regelgeving.

Het idee van de ggo regelgeving als aanvullend op de bestaande regelgeving wordt schematisch weergegeven in figuur 1 (afkomstig uit het COGEM rapport CGM 2016-05).

³³ De omgekeerde redenering: producten van de nieuwe technieken voldoen niet aan overweging 17 omdat ze bewust zijn gekozen op grond van een verwachting van hun eigenschappen en makkelijker zijn verkregen doordat de nieuwe technieken de kans verhogen om de producten in handen te krijgen. Dat zou om dezelfde redenen ook van toepassing moeten zijn op conventionele mutagenese, waar het product ook bewust wordt gezocht en waar het praktisch haalbaar is om het te verkrijgen, bijvoorbeeld een goed selecteerbare of herkenbare eigenschap.

Figuur 1 De uitvoering van de milieuveiligheidsbeoordeling van een ggo
Toepassingsgebieden



Regelgeving

EU: Richtlijn 2009/41/EG

Nederland:
Besluit en Regeling genetisch gemodificeerde organismen

EU: Richtlijn 2001/18/EG, deel B

Nederland:
Besluit en Regeling genetisch gemodificeerde organismen

EU:

Richtlijn 2001/18/EG deel C (overgenomen in verordeningen (EG) Nr. 1829/2003 en (EEG) 2309/2003)

Verordening (EG) Nr. 1829/2003, voedsel- en veevoederveiligheid
Verordening (EEG) Nr. 2309/93, toelating geneesmiddelen
Verordening (EG) Nr. 1830/2003, traceerbaarheid en etikettering

Toelichting:

In de ggo regelgeving wordt de veiligheid van een ggo onderzocht in een fase van ingeperkt gebruik en daarna in veldexperimenten. De ggo regelgeving eindigt met het op de markt brengen van het ggo (en een daarna nog uit te voeren monitoring), maar op dat moment wordt het ggo onderhevig aan allerlei productregelgeving. Voor andere producten, bijvoorbeeld voor nieuwe variëteiten van gewassen gelden geen voorschriften, althans geen voorschriften op basis van de techniek die gebruikt is om de producten te verkrijgen, in de laboratoriumfase en bij veldproeven. Er kan wel productregelgeving van kracht zijn.

3.1.2 Hoe raakt de Hofuitspraak aan gerichte mutagenese?

De Hofuitspraak heeft tot gevolg dat (producten van) gerichte mutagenese niet zijn vrijgesteld van de verplichtingen van richtlijn 2001/18 voor zover die technieken niet voldoen aan overweging 17. Het Hof geeft twee criteria voor de technieken van gerichte mutagenese waarvoor de vrijstelling niet geldt: het moet gaan om technieken die pas bestaan sinds 2001/18, of die grotendeels daarna zijn ontwikkeld; en het moet gaan om technieken waarvan de risico's tot dusver niet met zekerheid zijn vastgesteld.

Bij beide criteria kunnen kanttekeningen worden geplaatst.

Vroege voorbeelden van gerichte mutagenese

De wens om mutagenese te kunnen toepassen op een klein deel van het genoom van een organisme om zo de kans te vergroten om een bepaalde mutatie te vinden wordt al lang gekoesterd door moleculair biologen. In 1971 hebben Hong en Ames al een methode beschreven om 'any small region of the bacterial chromosome' te mutageniseren. Daarbij maakten zij gebruik van de bacteriofaag P22, die algemene transductie van het *Salmonella* chromosoom kan bewerkstelligen. Het lukte hen om kleine stukjes van het bacteriegenoom te mutageniseren en over te brengen naar een bacterie met een verder onbehandeld chromosoom door de bacteriofaag suspensie te behandelen met een mutageen agens en daarna de ontstane mutaties via co-transductie naar verschillende *Salmonella* mutanten over te dragen. Als men voor deze techniek geen 'long safety record' zou erkennen dan zou de techniek nu dus leiden tot een ggo dat valt onder de richtlijn 2001/18.

De mogelijkheden van gerichte mutagenese die worden geopend door de steeds groter wordende kennis in 'genomics', gekoppeld aan de mogelijkheden om genen gekloneerd in handen te krijgen, werden al vroeg bediscussieerd, bijvoorbeeld door Botstein en Shortle (1985), die ook al ingaan op de mogelijkheid om via oligonucleotide directed mutagenesis (ODM) plaatsge-lokalisierde mutaties te maken. Zij wijzen erop dat daarbij al snel gebruik zal worden gemaakt van recombinant DNA technieken. In zulke situaties vallen de producten van de mutagenese in principe onder de ggo richtlijnen. Het is inmiddels een gangbare techniek om in micro-organismen mutaties op gekloneerd DNA aan te brengen en deze daarna via recombinatie terug te brengen in het genoom waaruit ze afkomstig zijn. Daarbij kan ervoor worden gezorgd dat aan het eind van de procedure alle soortvreemd DNA uit het organisme is verdwenen. Onder ingeperkt gebruik vallen dergelijke organismen al onder de vrijstelling³⁴ van de richtlijn 2009/41 omdat het zelfklonering betreft.

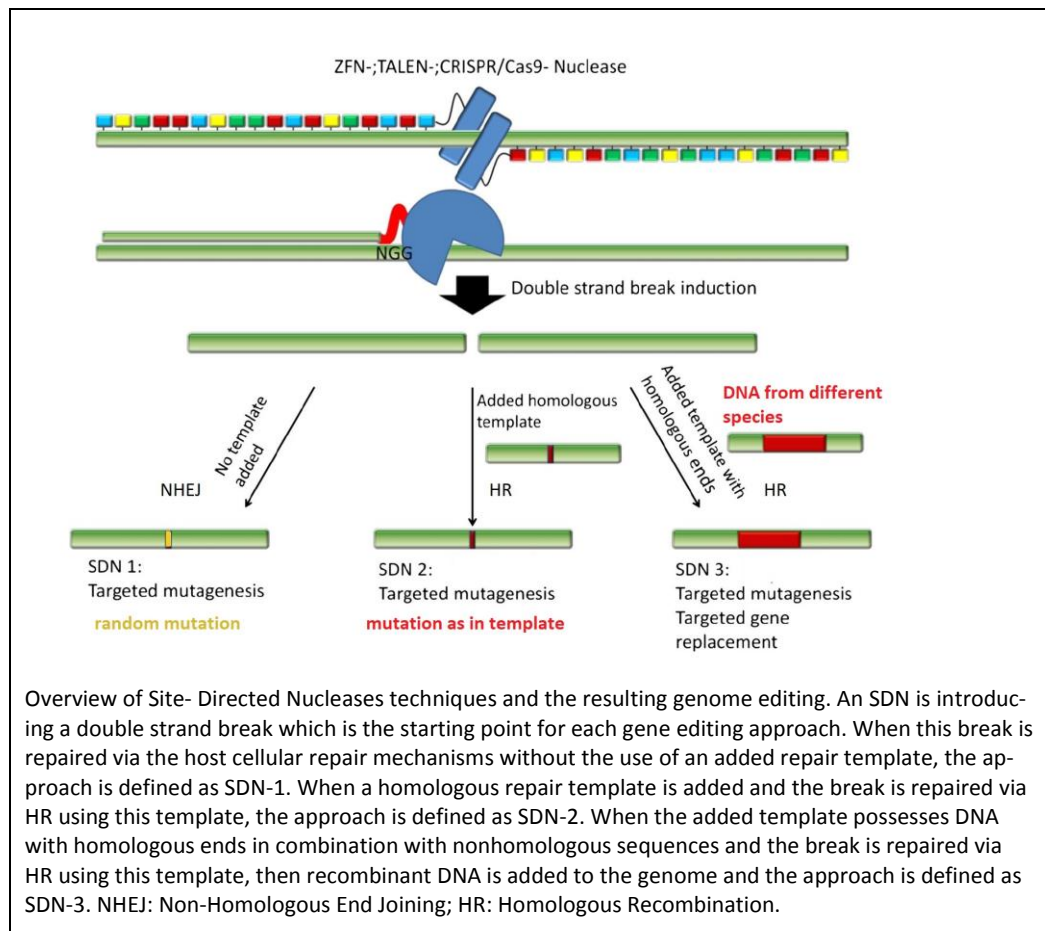
De A-G heeft dus gelijk dat de Europese wetgever in 2001 op de hoogte geweest kan zijn van het gebruik van gerichte mutagenese, en de te verwachten vlucht die de technieken zouden nemen. Feit is dat richtlijn 2001/18, om welke reden dan ook, geen definitie geeft van het begrip mutagenese en ook de ontwikkelingen die indertijd op het gebied van mutagenese plaatsvonden niet verdisconteert. Dat is nu een voorname oorzaak dat het moeilijk is om de richtlijn op het gebied van mutagenese te interpreteren.

Beschouwingen over de nieuwe technieken voor gerichte mutagenese

Van de technieken die bijvoorbeeld door het EU Joint Research Centre worden aangemerkt als Novel Breeding Techniques (zie een [briefing](#) van de European Parliamentary Research Service, mei 2016) zijn de gerichte mutagenesetechnieken relevant in relatie tot de Hofuitspraak, in het bijzonder het gebruik van site-directed nucleases (SDN) zoals Zinc Finger Nucleases (ZFN), TALE nucleases (TALEN) en CRISPR/Cas9-nuclease.

Deze technieken berusten op reparatie van een dubbelstrengs (DS) DNA op een van tevoren bepaalde plaats in het genomische DNA. Bij de SDN-1 techniek wordt bij de reparatie geen template DNA gebruikt. Bij SDN-2 en SDN-3 technieken wordt wel donor DNA als template gebruikt

³⁴ De vrijstelling onder 2009/41 betreft alleen niet-pathogene organismen.



Figuur 2, naar Sprink et al. (2016) Regulatory hurdles for genome editing

voor de reparatie van de DS breuk. De template is dan ofwel vrijwel homogloog aan het reeds in de cel aanwezige DNA (SDN-2, leidt tot kleine DNA veranderingen die aanwezig op de template), of hij draagt een langer insert van DNA afkomstig uit een niet verwant organisme (SDN-3, leidt tot inbouw van dit insert in het gastheer genoom; zie figuur 2).

Er zijn globaal twee manieren om de eiwitten en de oligonucleotiden die nodig zijn voor de SDN technieken in de te mutageniseren cel te brengen: de componenten worden als zodanig in de cel gebracht, of er wordt een DNA construct in de cel gebracht dat codeert voor de aanmaak van de componenten. In het tweede geval zal er sprake zijn van (al dan niet tijdelijke) genetische modificatie omdat er gebruik wordt gemaakt van recombinant DNA. Als het recombinant DNA na afloop van de mutagenese niet in het organisme aanwezig blijft, is het resultaat van de technieken identiek aan het resultaat van de technieken zonder gebruik van recombinant DNA.

Al deze SDN technieken maken gebruik van van nature voorkomende processen die leiden tot reparatie van DS breuken in het DNA. Voor SDN-1 geldt dat identieke resultaten verkregen worden met het van nature voorkomende non-homologous end joining NHEJ proces. SDN-2 en -3 maken gebruik van een van nature voorkomend recombinatie proces, waarbij bij SDN-2 in

de homologe template een mutatie is aangebracht die van de zelfde aard is als een van nature voorkomende mutatie. Als bij SDN-3 gebruik wordt gemaakt van soortvreemd DNA in de template is het proces direct vergelijkbaar met recombinant DNA technologie zoals bedoeld in bijlage I A deel 1 van 2001/18.

Dit leidt tot de conclusie dat in ieder geval de SDN-1 en -2 technieken een DS breuk wordt gerepareerd op een manier die van nature door recombinatie optreedt.

Nieuw is dat de DS breuk die gerepareerd moet worden wordt aangebracht op een specifieke plaats in het gen waarin men een mutatie wil aanbrengen. Daarmee wordt het verkrijgen van een gewenste mutant in grote mate vereenvoudigd in vergelijking tot het vinden van een spontane of geïnduceerde mutant in het zelfde gen.

Omdat SDN-1 en SDN-2 technieken zijn waarbij gebruik wordt gemaakt van van nature optredende recombinatieprocessen, is de conclusie verdedigbaar dat de producten geen ggo's zijn. In ieder geval leiden de bovenstaande overwegingen tot de vraag of de SDN-1 en -2 technieken niet kunnen worden gebracht onder de uitzondering van Bijlage I B van 2001/18.

De COGEM heeft in CGM/190321-02 een voorstel gedaan om Bijlage I B in die zin aan te passen (zie tekst in het kader) ³⁵.

Annex I B Techniques referred to in Article 3

- I. Techniques of genetic modification as referred to in article 3, to which this Directive shall not apply, shall only yield organisms resulting from the use thereof in as far as these organisms no longer contain recombinant nucleic acid molecules* that are used for or during modification and do not contain genetically modified organisms other than those produced by one or more of the techniques, methods or applications referred to in this annex.
- II. As regards the non-applicability of this Directive to the techniques referred to in this annex, any person deliberately releasing a genetically modified organism obtained with these techniques, shall, at the request of the Commission or a competent authority of a Member State, provide without undue delay a written justification as regards the fulfilment of the provisions of this annex.
- III. Without prejudice to the above conditions, techniques referred to in article 3 are:
 - A) the following techniques, methods or applications thereof:
 - (1) conventional random mutagenesis methods using ionising radiation or mutagenic chemical agents;
 - (2) cell fusion (including protoplast fusion) of plant cells of organisms which can exchange genetic material through traditional breeding methods;
 - B) techniques, methods or applications thereof resulting in plants, provided that:
 - (1) no other genetic material is introduced into the resulting plant than genetic material from the same plant species or from a plant species with which it can exchange genetic material through traditional breeding methods, and

³⁵ Deze test is in COGEM advies CGM/190321-02 in het Engels opgesteld, ten behoeve van de discussie met andere lidstaten.

(2) recombinant nucleic acid molecules* that are used for or during modification are no longer present in the resulting plant that is meant for deliberate introduction into the environment.

IV. Every five years the Commission, following consultation with relevant stakeholders and in collaboration with the competent authorities of the Member States, shall review this annex. The first review shall be completed by 1 January 2023.

* recombinant nucleic acid molecule: a molecule that is not generated by natural recombination and is generated by joining two or more nucleic acid molecules and which can replicate after its transfer into a living cell. It is created outside the cells through the formation of a new combination of genetic material or nucleic acid molecules.

Deze tekstbeschrijft de technieken van genetische modificatie die vrijgesteld kunnen worden, aan de hand van de eigenschappen van hun producten: die moeten vrij zijn van 'recombinant DNA'. Bij de uitvoering van de technieken mag in een eerder stadium wél gebruik gemaakt zijn van recombinant DNA, maar die situatie moet in het product zijn opgeheven doordat het eventueel gebruikte recombinant DNA niet langer aanwezig is. Deze formulering dekt de technieken van SDN-1 en SDN-2, en ook andere vormen van 'zelfklonering' (en ook vormen van cis-genese als daarvoor dezelfde voorwaarden gelden).

De formulering brengt een nieuwe verplichting binnen, namelijk dat wanneer producten verkregen met deze technieken in het milieu worden gebracht, aan de Commissie of een nationale competente autoriteit desgewenst een onderbouwing verstrekt moet worden waarin wordt beargumenteerd waarom het betreffende organisme onder de vrijstelling valt (punt II van het voorstel). Hiervoor zal nog wel een procedure uitgewerkt moeten worden; het is bijvoorbeeld onduidelijk hoe de Commissie of een lidstaat vragen om de onderbouwing als er geen meldingsplicht bestaat. Maar het is in principe een elegante manier om nog een 'vinger aan de pols' te kunnen houden zonder overdreven bureaucratische maatregelen (afhankelijk van de nog op te stellen procedure).

Het Hof volgt de verwijzende rechter in de opvatting dat de nieuwe mutagenesetechnieken 'anders' zijn dan conventionele mutagenese en daardoor 'andere' risico's meebrengen. En inderdaad: gerichte mutagenese staat in de belangstelling omdat er verschil is met conventionele mutagenese: met behulp van gerichte mutagenese wordt het vinden van mutaties in een bepaald gen vereenvoudigd. Het is met name eenvoudiger om een gewenste mutatie te vinden die niet direct geselecteerd kan worden, maar herkend moet worden tussen een grote hoeveelheid individuen waarin de mutatie niet heeft plaatsgevonden. Bij geïnduceerde mutagenese wordt dat proces vergemakkelijkt door de mutatiefrequentie te verhogen. De moderne mutagenesetechnieken geven de mogelijkheid om een gewenste mutant (veel) gericht(er) in handen te krijgen.

Het Hof volgt de verwijzende rechter in zijn opvatting dat met de 'rechtstreekse [bedoeld zal zijn: gerichte] 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 voorts dat de ontwikkeling van die nieuwe technieken of methoden het

mogelijk maakt genetisch gemodificeerde rassen te produceren met een snelheid en in hoeveelheden die niet in verhouding staan tot die welke het resultaat zijn van de toepassing van traditionele methoden van willekeurige mutagenese' [punt 48].

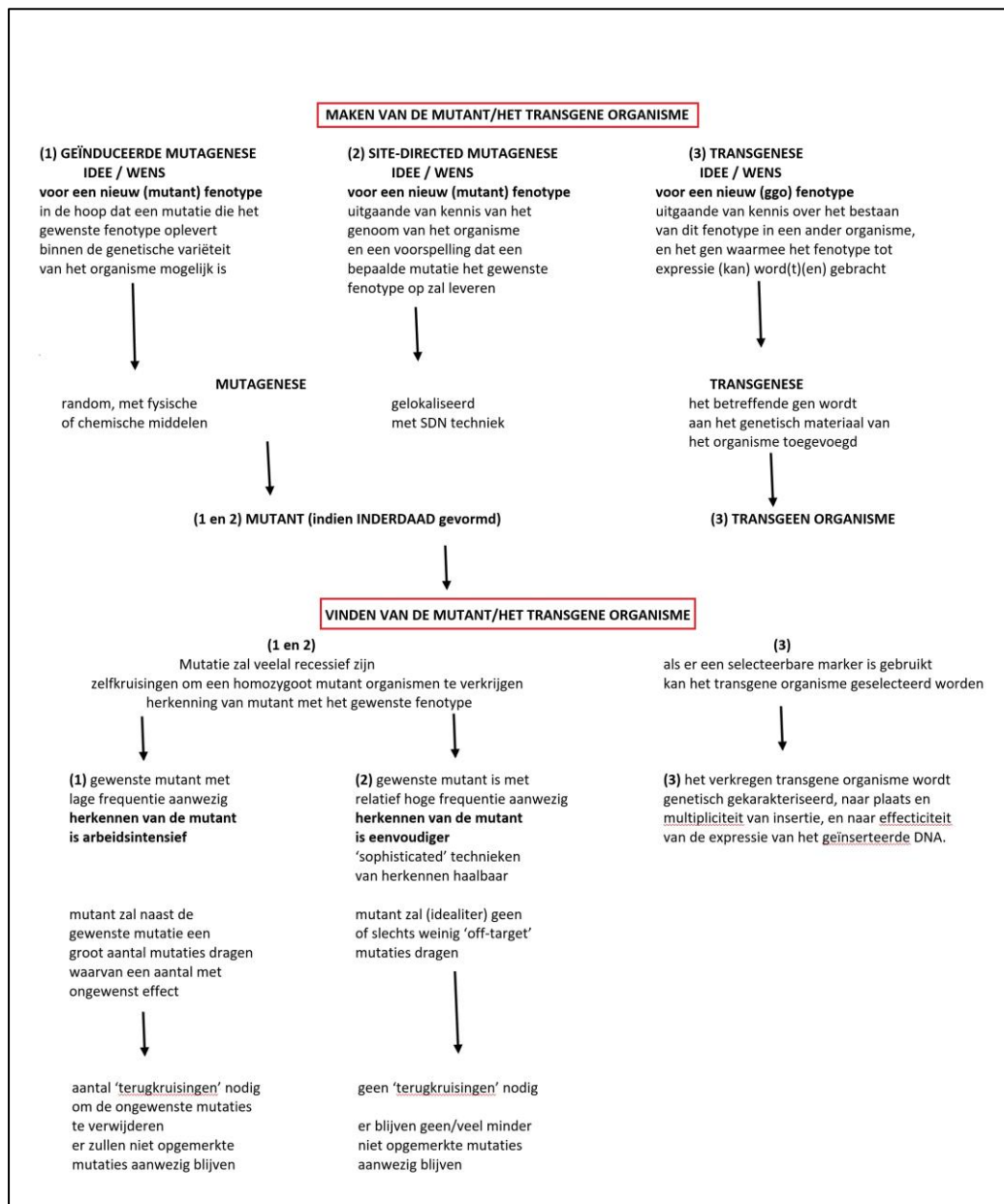
Het proces van mutagenese wordt inderdaad vergemakkelijkt, maar het wordt niet principieel veranderd: een mutant gemaakt met SDN-1 of SDN-2 technieken kan wellicht via transgenese worden verkregen, maar dan wel met een 'vreemd' gen dat een zelfde fenotype veroorzaakt als de mutatie. Maar iedere mutant die met SDN-1 of SDN-2 technieken wordt gemaakt kan ook het gevolg zijn van conventionele mutagenese. De mate van (on)veiligheid van de producten die in deze processen worden gevormd is niet anders, of het product nu wordt verkregen als spontane mutant, met behulp van geïnduceerde mutagenese of met moderne mutagenese technieken. En zelfs als een product met hetzelfde fenotype wordt verkregen via transgenese met een 'vreemd' gen, dan zal de mate van (on)veiligheid niet anders zijn. Uit deze vergelijking kan dus geen conclusie worden getrokken over de veiligheid van het met de verschillende technieken verkregen product. Als daarvoor geen milieurisicoanalyse hoeft te worden gedaan als het gaat om producten van (geïnduceerde) conventionele mutagenese dan is het op zijn minst opmerkelijk om een dergelijke risicoanalyse wél te vragen als het gaat om een product van gerichte mutagenese, of zelfs van transgenese.

In een productbenadering zou een dergelijke risicoanalyse wellicht niet worden gevraagd. Daarbij moet worden aangetekend dat 2001/18 als zodanig een procesbenadering volgt, maar dat de risicoanalyse die wordt gevraagd de vorm van een productbenadering heeft.

Geïnduceerde mutagenese vergemakkelijkt inderdaad het vinden van een mutant. Die versnelling wordt niet als bezwaarlijk gevoeld bij geïnduceerde mutagenese in vergelijking tot spontane mutagenese. Aan beide vormen van mutagenese wordt een 'long safety record' toegedicht. Moderne mutagenese technieken maken het nog makkelijker om de mutant te vinden en zijn in die zin nog 'sneller'. Maar het valt moeilijk in te zien hoe dat de veiligheid van het product anders en negatiever zou beïnvloeden dan geïnduceerde mutagenese in vergelijking tot spontane mutagenese. Gerichte mutagenese is, net als spontane en geïnduceerde mutagenese, een proces waarover geen conclusies wat betreft de *algemene* veiligheid zijn te trekken.

Dit wordt nog eens geïllustreerd in figuur 3, waarin een vergelijking wordt gemaakt tussen de technieken om een organisme met bepaalde gewenste eigenschappen te verkrijgen met geïnduceerde mutagenese, met gerichte mutagenese of met transgenese.

In de figuur is te zien dat gerichte mutagenese net als geïnduceerde mutagenese uitgaat van een mogelijkheid om een verandering aan te brengen in het genetisch materiaal van het organisme zelf. De mogelijkheid om veranderingen aan te brengen wordt beperkt door het al in het organisme aanwezige genetisch materiaal. Bij transgenese kan in één keer een grote verandering worden verkregen met genetisch materiaal van buiten de soort.



Figuur 3 Maken en vinden van een mutant / transgeen organisme

Er is één aspect waarin de snelheid van het proces wél een rol speelt. Door gerichte mutagenese een groot aantal keren, desnoods meerdere honderden keren, te herhalen zouden grote veranderingen kunnen worden verkregen. Als de conclusie zou zijn dat dergelijke producten van gerichte mutagenese nader moeten worden bekeken, dan wordt de mogelijkheid daartoe gegeven in het voorstel voor herformulering van Bijlage I B, door de informatieverstrekking aan het bevoegd gezag die daarin is voorzien.

3.2 Mutagenese in de ggo regelgeving in de EU en in Nederland

Het Hof oordeelt dat de richtlijn zo gelezen moet worden dat een organisme dat is ontstaan door mutagenese een ggo is, maar dat dat ggo wordt vrijgesteld van de bepalingen van de richtlijn in artikel 3 en Bijlage I B [zie eindnoot 1]. Hoe deze visie kan worden begrepen is hierboven uitgelegd, maar het idee dat een mutant een ggo is, wordt met name in wetenschappelijke kringen als niet passend gevoeld. In het Nederlandse Besluit ggo wordt de visie niet gevolgd. Bijlage 2 bij het Besluit stelt 'Organismen worden niet aangemerkt als genetisch gemodificeerd organisme indien zij zijn verkregen door middel van (...) mutagenese (...)'. In de Nota van toelichting bij het Besluit wordt daarvoor een argumentatie gegeven [zie eindnoot 12], die er kort gezegd op neerkomt dat het Besluit de definitie van een ggo volgt zoals die is vastgelegd in de verordeningen (EU) 1829/2003 (genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders), 1830/2003 (traceerbaarheid en etikettering van ggo-levensmiddelen en diervoeders) en 1946/2003 (implementatie van bepalingen van het Cartagena Protocol on Biosafety). Onder een ggo wordt daar verstaan: 'een ggo zoals omschreven in artikel 2, lid 2, van Richtlijn 2001/18/EG, met uitzondering van organismen die zijn verkregen door middel van de genetische modificatietechnieken opgesomd in Bijlage I B van richtlijn 2001/18/EG'. 'Met uitzondering van' wordt in de opvatting van Bijlage 2 van het Besluit uitgelegd als dat de organismen genoemd in Bijlage I B *geen* ggo's zijn, wat overigens waarschijnlijk ook de intentie van de verordeningen was. De verordeningen 1829/2003 en 1830/2003 zijn van toepassing op ggo's die in de handel worden gebracht als of in voedsel, en dan ook traceerbaar moeten zijn en moeten worden geëtiketteerd. In dat verband was het onwenselijk dat mutanten ggo's zouden zijn. Immers, iedere nieuwe variëteit van een gewas is een mutant, ook een nieuwe variëteit in de biologische teelt. Dit probleem kan worden opgelost door mutanten bij de toepassing van deze verordeningen niet tot de ggo's te rekenen. Iets vergelijkbaars geldt voor verordening 1946/2003, aangezien in het Cartagena Protocol niet wordt gesproken over mutanten.

De nota van toelichting bij het Nederlandse Besluit stelt dat de verordeningen een mutant niet langer zien als een ggo op grond van inzichten die zijn ontstaan in de loop van de discussie over het, lastige, begrip 'genetisch gemodificeerd organisme'. Dit nieuwe inzicht, dat een mutant niet hoeft te worden gezien als vallend onder de definitie van een ggo, vervangt dan het idee van de richtlijn 2001/18 dat de definitie van een ggo van toepassing is op een mutant en dat een dergelijk ggo moet worden vrijgesteld.

De nota van toelichting bij het Besluit refereert ook aan de discussie die wordt gevoerd over gerichte mutagenesetechnieken, en stelt dat bij beide mogelijke uitkomsten van de discussie, gerichte mutagenese leidt al dan niet tot een ggo, geen aanpassing van het Besluit nodig zal zijn.

Het Hof neemt de definities zoals die in de verordeningen worden gegeven, niet in beschouwing. De A-G maakt er overigens wél een opmerking over, maar Het Hof heeft geen aanleiding zo'n opmerking te maken: de gestelde vragen betreffen immers alleen richtlijn 2001/18.

De visie van de Nederlandse wetgever dat producten van mutagenese sinds de verordeningen niet meer als ggo worden gezien is aanvechtbaar, en gaat, gezien de Hofuitspraak, dus niet op voor richtlijn 2001/18. Het lijkt erop dat het verschil tussen de definities in de richtlijn en in de

verordeningen is ingegeven door pragmatische overwegingen. Juristen spreken daarom van ‘ggo in de zin van richtlijn 2001/18’ of ‘ggo in de zin van verordening 1829/2003’.

Overigens is de definitie van een ggo in 1946/2003 anders dan de definitie die wordt gebruikt in het Cartagena Protocol. De EU heeft (evenals Nederland) het protocol geratificeerd en geïmplementeerd in deze verordening. De definitie van het protocol luidt: ‘Living modified organism’ means any living organism that possesses a novel combination of genetic material obtained through the use of modern biotechnology’ [zie ook eindnoot 13]. Deze definitie vangt het idee dat het bij een ggo (‘LMO’ in de taal van het protocol) moet gaan over een ‘novel combination’ van genetisch materiaal, waarbij ‘novel’ kan worden geïnterpreteerd als ‘niet eerder in de natuur bestaand’. Deze definitie pakt dus het idee op wat een ggo is, zoals dat was in de oorspronkelijke recombinant DNA discussie. In de definitie van het Cartagena Protocol zijn mutanten (evenals organismen verkregen door zelfklonering of cis-genese) dan ook geen ggo’s.

3.3 Mogelijkheden en gevolgen van (geen) vrijstelling

Betekenis van de nieuwe mutagenesetechnieken en aanverwante technieken

Doordat het hoofdgeding van de zaak die het Europees Hof behandelt gaat over plantenveredeling ligt de nadruk in dit rapport op de mogelijkheden die de nieuwe mutagenesetechnieken geven voor de plantenveredeling. Dit rapport beperkt zich daarom in principe tot de rol van de regelgeving en die van de nieuwe mutagenesetechnieken in de plantenwetenschappen en de plantenveredeling. De invloed die de nieuwe technieken hebben op de ontwikkeling van de wetenschap in het algemeen gaat echter veel verder.

Shah et al. (2019) geven een overzicht van de terreinen waar grote vorderingen worden gemaakt met behulp van de nieuwe technieken. Het gaat dan op de eerste plaats om ‘genome editing’ bij mens, dier en plant, en bij eukaryote micro-organismen, met het doel om gedetailleerd genetisch onderzoek te kunnen doen. Daarbij kunnen de functies van genen die tot nog toe nog onbekend waren worden onderzocht. De technieken bieden ook de mogelijkheid voor het inbrengen van specifieke allelen (verschillende vormen van een gen) bijvoorbeeld bij dierveredeling, en de mogelijkheid van therapeutische gencorrecties, ook bij de mens.

Op deze ontwikkelingen wordt in dit rapport niet dieper ingegaan, maar het ligt voor de hand dat er nog een uitgebreide discussie zal volgen over de betekenis van deze ontwikkelingen, die breder zal zijn dan alleen hun plaats in de richtlijn 2001/18.

Wat betreft de plantenveredeling heeft Nederland van oudsher een bijzonder sterke positie. Een groot deel van pootgoed en zaden die wereldwijd worden gebruikt voor de landbouw is afkomstig uit Nederland. Er is wereldwijd behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe plantensoorten die lokaal of op een breder areaal kunnen worden geteeld. Ook het beleid in Nederland is daarvan doordrongen (zie bijvoorbeeld de kamerbrief van minister Schouten dd. 22 mei 2019, nr. 1178).

De verwachting is dat nieuwe veredelings technieken een belangrijke rol kunnen spelen in de ontwikkeling van deze rassen, vooral bij verduurzaming en klimaatverandering.

De plantenveredeling maakt voor het vervaardigen van nieuwe variëteiten met bepaalde gewenste eigenschappen gebruik van kruisings technieken om de eigenschap binnen te halen uit een kruisbare verwant die de eigenschap vertoont. De eigenschap kan ook worden verkregen met mutatieveredeling, maar dat vereist wel dat de eigenschap al (latent) in de plant aanwezig is, dan wel kan worden verkregen door relatief geringe ingrepen in het genetisch materiaal van de plant.

Transgenese kan tot op zekere hoogte worden vergeleken met kruisingsveredeling, alleen is bij transgenese het beschikbare genetisch materiaal niet beperkt tot kruisbare verwanten, het kan nu uit ieder organisme worden gehaald en worden *toegevoegd* aan het genetisch materiaal van de plant.

Gerichte mutagenese is een vorm van mutatieveredeling waarbij de kans op efficiëntere productie van een gewenste mutant is verhoogd. Dat geeft de mogelijkheid om bij de mutagenese gebruik te maken van allerlei inzichten die zijn verkregen uit moleculairbiologisch onderzoek en ‘-omics’ onderzoek, zoals genomics, transcriptomics, metabolomics.

Mutatieveredeling heeft een groot aantal nieuwe rassen opgeleverd, getuige de [Joint FAO/IAEA Mutant Variety Database](#), die details geeft over ruim 3.000 variëteiten. Daaruit blijkt dat Nederland tussen de jaren 1954 en 1988 een aandeel heeft geleverd van 176 variëteiten, vrijwel allemaal siergewassen. Wereldwijd is er sinds 2000 een 500-tal mutant variëteiten geregistreerd. Het Joint FAO/IAEA programma heeft ook een overzicht gegeven van de mogelijkheden van mutatieveredeling in het boek *Plant Mutation Breeding and Biotechnology* (2011).

De techniek van gerichte mutagenese die bij het van kracht worden van 2001/18 nog aan het begin stond heeft zich sindsdien snel ontwikkeld, en kan de mogelijkheden van mutatieveredeling geweldig vergroten. Er zijn meerdere reviews beschikbaar die een overzicht presenteren van gewassen die nu al met deze technieken zijn gemutageniseerd. Tabel 1 (volgende pagina) geeft een samenvatting van de soorten en gewassen die in drie van deze reviews genoemd worden.

Uit de verscheidenheid van gewassen die in de tabel worden genoemd kan wel worden geconcludeerd dat er geen principiële belemmering is om een willekeurig gewas met behulp van de nieuwe mutagenesetechnieken te behandelen. Voor een effectieve behandeling is wel uitgebreide kennis van het genoom van een plant nodig; hierop wordt verderop ingegaan.

In de bespreking van de implicaties van het arrest van het Hof ligt de nadruk op het herstel van DS breuken veroorzaakt door een nuclease dat een specifieke plek op het genoom herkent, waarbij mutaties optreden. Er is geen bijzondere aandacht gegeven aan ‘off-target’ activiteit van de nucleases. Off-target mutaties zijn vergelijkbaar met de onvermijdbare nevenmutaties die bij andere vormen van mutagenese optreden naast de ‘gewenste’ mutatie waarnaar wordt gezocht.

De toepassingsmogelijkheden voor de nieuwe technieken in de plantenveredeling reiken ver (voor een review zie Scheben et al., 2017).

Tabel 1 Planten waarvan met behulp van gerichte mutagenese nieuwe variëteiten zijn verkregen

zie Jaganathan et al. (2018), Malzahn et al. (2017) en Liu et al. (2017)

Aardappel
 Alfalfa
Arabidopsis thaliana
 Banaan
 Cacao
Camelina sativa
 Cassave
Citrus sinensis
 Druif
 Gerst
Ipomoea sp. (bataat)
 Katoen
 Kers
 Komkommer
 Kool
Lotus japonicus
 Maïs
Medicago truncatula
Petunia hybrida
 Populier
 Rijst
Salvia miltiorrhiza
 Sla
 Sojaboon
 Sorghum
 Tabak (*N. oceanica, attenuate, benthamiana, tabacum*)
Taraxacum officinale
 Tarwe
 Tomaat
 Vlas
 Watermeloen
 Wortel

Een sleutel is de koppeling van de nieuwe technieken aan kennis van het genoom van de plant. Bij *in silico* analyse van het genoom van een plant wordt altijd een groot aantal 'putative genes' gevonden waarvoor geen functie bekend is, en waarvan de functie vaak slechts vermoed kan worden. Gerichte mutagenese biedt de mogelijkheid om de functie van deze genen te achterhalen door de genen gericht uit te schakelen. Deze methode van 'reverse genetics' verhoogt het wetenschappelijk inzicht in de genetica en de fysiologische processen van een plant. Die nieuwe inzichten kunnen ook een basis zijn voor (verdere) veredeling van een gewas. Gerichte mutagenese wordt dan ingebed in een strategie om nieuwe genen en hun functie te vinden en vervolgens hun functie aan te passen voor een bepaald veredelingsdoel. De mutagenese hoeft ook niet beperkt te zijn tot één gen. Het Cas nuclease dat bij gerichte mutagenese de DS breuken veroorzaakt kan naar verschillende herkenningsplaatsen worden gemanoeuvreerd door gelijktijdig gebruik te maken van verschillende sgRNAs die het Cas nuclease naar de gewenste

plaats leiden. Gerichte mutagenese kan zelfs worden ingezet in de aanpassing van *Quantitative Trait Loci* (QTLs), groepen van genen die gezamenlijk een bepaald kwantitatief kenmerk beïnvloeden. Zo hebben Soyk et al. (2017) in een systematische aanpak het kenmerk van vroege opbrengst in een tomatenvariëteit effectief kunnen beïnvloeden met behulp van meervoudige gene editing.

Al deze toepassingen zijn vergelijkbaar met conventionele mutagenese: steeds worden er kleine veranderingen in het genoom aangebracht, waardoor functies ontstaan die in principe al tot de genetische variatie van het organisme behoren. Ze zijn in ieder geval wezenlijk anders dan de veranderingen aangebracht door transgenese, waarbij de mogelijkheid bestaat om een geheel nieuw gen, coderend voor een geheel nieuwe eigenschap, in een organisme binnen te brengen.

Het belangrijke vernieuwende aspect van gerichte mutagenese is de mogelijkheid om een eiwit met een bepaalde functie te leiden naar een geselecteerde plaats op het genoom van een organisme. Eerder in dit rapport is de situatie behandeld waarbij het gaat om een nuclease dat DS DNA breuken veroorzaakt. Het proces is dan direct vergelijkbaar met 'conventionele' mutagenese. Maar er kunnen ook andere eiwitten naar een gewenste plaats worden gestuurd. Een voorbeeld is het enzym cytidine deaminase dat bepaalde specifieke puntmutaties veroorzaakt op de plaats waar het zich bevindt (Li et al., 2017, eveneens vergelijkbaar met conventionele mutagenese met chemische agentia). Een ander voorbeeld is de mogelijkheid om een geïnactiveerd Cas eiwit, dat geen nuclease functie meer heeft, te koppelen aan een transcriptionele activator of repressor, die dan gebracht kan worden naar een bepaalde plaats op het genoom en daar zijn functie kan uitoefenen (Gilbert et al., 2013). Deze situatie is niet zomaar te vergelijken met conventionele mutagenese. Dit soort van toepassingen valt buiten het kader van dit rapport. Er kan worden verwacht dat ook andere enzymen die modificaties aanbrengen in het DNA op deze wijze naar een specifieke plaats zullen worden geloodst.

De conclusie is gerechtvaardigd dat de nieuwe technieken waarbij enzymen gericht worden geleid naar specifieke plaatsen op het DNA van een organisme om daar een specifieke functie uit te oefenen, een groot effect zullen hebben op de ontwikkeling van de moleculair biologische wetenschappen en hun praktische toepassingen. De opvatting dat de SDN-1 en SDN-2 technieken een geweldige bijdrage kunnen leveren aan de genetische wetenschap en aan de toegepaste genetica, bijvoorbeeld in de plantenveredeling, is zeker gerechtvaardigd.

Gevolgen van de Hofuitspraak voor de toepassing van de nieuwe technieken

De hierboven beschreven ontwikkelingen kunnen van groot belang zijn voor de ontwikkeling van de fundamentele en toegepaste genetica in Nederland en in de EU.

In wetenschappelijke kringen is men er echter van overtuigd dat dergelijke ontwikkelingen ernstig bedreigd worden door de uitspraak van het Hof. Het is niet juist dat de ontwikkelingen een halt wordt toegevoegd, zoals wel wordt beweerd. Maar het is zeker zo dat fundamenteel onderzoek om allerlei redenen kan worden bemoeilijkt als de producten van de SDN-1 en SDN-2 technieken worden gezien als ggo's. Onderzoeks- en ontwikkelingswerk kan worden bemoeilijkt en zal wellicht in het geheel niet geëntameerd worden als er geen uitzicht is dat de producten op de markt kunnen komen.

Om een goed beeld te krijgen van de daadwerkelijke consequenties van de uitspraak van het Hof voor wetenschappelijke ontwikkelingen is het nodig om kennis te nemen van de mening van experts die zich bezighouden met gerichte mutagenese.

Hierop en op andere aspecten die van belang zijn voor een bredere beeldvorming, zoals de bredere beeldvorming bij andere wetenschappers, wordt nader ingegaan in hoofdstuk 4.

4 (De)regulering van gerichte mutagenese

In de uitspraak van 25 juli 2018 maakt het Hof een onderscheid tussen mutagenesetechnieken op grond van een criterium dat zij conventioneel ‘in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en ... hun veiligheid reeds hebben bewezen’, en technieken van gerichte mutagenese die niet aan dit criterium voldoen. De laatste zijn onderhevig aan de verplichtingen van richtlijn 2001/18. In hoofdstuk 3 is uitgebreid stilgestaan bij de vraag wat onder ‘bewezen veiligheid’ zou moeten worden verstaan. In dit hoofdstuk wordt eerst ingegaan op de mogelijke ruimte die de Hofuitspraak biedt om de regulering van producten van gerichte mutagenese te vereenvoudigen. Daarna wordt ingegaan op de perceptie van de mogelijke consequenties van de uitspraak die bestaat bij ervaringsdeskundigen, vertegenwoordigers van de wetenschap, de veredelingssector en de overheid.

In een Kamerbrief van minister Van Nieuwenhuizen van 20 juni 2019 is de Nederlandse ambitie uitgesproken gericht op herziening van de Europese regelgeving en om uitzonderingsmogelijkheden voor nieuwe plantveredelings technieken, met name de toepassing van CRISPR/Cas, te kunnen realiseren. In dat kader wordt in paragraaf 4.1 ingegaan op de juridische mogelijkheden die de Nederlandse wetgever heeft, in lijn van de ‘ja, mits’-benadering die het Nederlandse beleid kenmerkt, om de ontwikkeling van deze technieken mogelijk te maken. Anderzijds worden ook routes verkend die juridisch gezien open liggen om de vergunningverlening voor ingeperkt gebruik van of voor veldproeven met (producten verkregen met behulp van) technieken van gerichte mutagenese, SDN-1 en SDN-2,³⁶ te faciliteren.

In een eerdere Kamerbrief van minister Schouten van 22 mei 2019 wordt gesteld dat ‘voor een duurzame land- en tuinbouw robuuste gewassen nodig zijn die bestand zijn tegen ziektes, droogte, hitte en verzilting. (...) De ontwikkeling van deze robuustere gewassen kan met nieuwe veredelings technieken worden versneld.’ De brief stelt dat voor die ontwikkeling aanpassing van de regelgeving noodzakelijk is.

In paragraaf 4.2 wordt de heersende mening over de wenselijkheid van de ontwikkeling van de nieuwe veredelings technieken en over de problemen die de huidige regelgeving oplevert voor de ontwikkeling en de toepassing van de technieken geïllustreerd door middel van semi-gestructureerde diepte-interviews met betrokken wetenschappers en plantenveredelaars.

³⁶ SDN-1: technieken van gerichte mutagenese waarbij gebruik wordt gemaakt van het herstelproces van breuken in het DNA om, op de plaats van een breuk, ongericht mutaties te verkrijgen; SDN-2: technieken van gerichte mutagenese waarbij meer gestuurd wordt om te bepalen welke specifieke verandering in het herstelproces optreedt. Zie ook paragraaf 3.1.2.

4.1 Zijn er oplossingen voor (de)regulering van gerichte mutagenese?

4.1.1 Toelating tot de markt via de procedures van richtlijn 2001/18

De meest voor de hand liggende conclusie die uit het arrest van het Hof over mutagenese getrokken kan worden, is dat organismen verkregen via moderne mutagenesetechnieken onderhevig zijn aan de verplichtingen van richtlijn 2001/18, zowel voor veldproeven (deel B van richtlijn 2001/18) als voor toelating tot de markt (deel C van richtlijn 2001/18).

De ervaring van de achterliggende jaren is dat ggo's nauwelijks kans hebben op een (voorspoedige) toelating tot de markt via de EU-brede procedures van richtlijn 2001/18 (en van verordening 1829/2003), omdat ggo-sceptische lidstaten hun invloed gebruiken om toelating van ggo's te belemmeren. Het is waarschijnlijk, maar niet zeker, dat ook organismen verkregen via moderne vormen van mutagenese op dergelijke belemmeringen in de toelatingsprocedures zullen stuiten.

Hierbij moet worden opgemerkt dat de meeste toelatingen alleen betrekking hebben op import van ggo's (voedsel of diervoeders). Die procedures verlopen via de verordening 1829/2003. In die verordening hebben producten van conventionele mutagenese niet de status van ggo; zij vallen niet onder de verordening. De Hofuitspraak heeft weliswaar alleen betrekking op de richtlijn 2001/18, maar de uitleg die het Hof nu geeft aan de vrijstelling onder richtlijn 2001/18 zal toch consequenties hebben voor hoe (producten van) 'mutagenese' word(t)(en) behandeld in verordening 1829/2003. De consequenties zijn niet gemakkelijk te overzien, ook omdat bij een vergunningaanvraag onder 1829/2003 mede gekeken kan worden naar een toelating voor teelt in de EU.

4.1.2 Benutten van de ruimte van ingeperkt gebruik

Ingeperkt gebruik van micro-organismen wordt geregeld door de richtlijn 2009/41. De uitvoering van deze richtlijn is een nationale bevoegdheid. In de huidige praktijk in Nederland leidt dat al tot vrijstelling van producten van vormen van gerichte mutagenese, dit op grond van de vrijstelling van producten van zelfklonering bij apathogene micro-organismen in 2009/41. Producten van gerichte mutagenese bij (eukaryote) micro-organismen zouden eenvoudig onder een dergelijke vrijstelling kunnen vallen.

Voor ingeperkt gebruik van genetisch gemodificeerde (hogere) planten en dieren bestaat geen EU regelgeving. De in Nederland geldende regelgeving is vastgelegd in het Besluit ggo en verder uitgewerkt in de Regeling ggo. Een vrijstelling van producten van moderne mutagenesetechnieken zou slechts een aanpassing van deze nationale regelgeving vergen.

Dergelijke vrijstellingen kunnen bijvoorbeeld ruimte bieden wanneer het gaat om fundamenteel genetisch onderzoek. Ook de verdere ontwikkeling van nieuwe mutagenesetechnieken gestoeld op gerichte mutagenese zou hierdoor gefaciliteerd kunnen worden.

Ook de toepassing van gemuteerde organismen onder ingeperkt gebruik, bijvoorbeeld in de fermentatieindustrie, zou dan zijn vrijgesteld.

Instellingen en bedrijven die zich met de ontwikkeling en toepassing van moderne mutagenesetechnieken bezighouden, zouden daarom de ruimte kunnen verkennen die wordt geboden aan lidstaten die de ontwikkeling van gerichte mutagenese willen bevorderen.

4.1.3 Benutten van de ruimte van introductie in het milieu

Ook het nakomen van de verplichtingen van deel B van de richtlijn 2001/18 over de doelbewuste introductie in het milieu van ggo's, is een verantwoordelijkheid van de individuele lidstaten. Daarbij zijn zij wel gehouden aan de bepalingen van 2001/18. Door het arrest moeten producten van moderne mutagenese daardoor in ieder geval gezien worden als ggo's die vergunningplichtig zijn onder 2001/18.

Producten van moderne mutagenesetechnieken zouden mogelijk wel via een vereenvoudigde procedure kunnen worden toegelaten voor introductie in het milieu door een milieurisicoanalyse op te stellen die algemeen geldig is voor producten van moderne mutagenesetechnieken, en die kan worden toegepast op alle gevallen van introductie in het milieu van deze producten, bijvoorbeeld door middel van een procedure voor een vergunning onder vaste voorschriften (VOV-procedure).³⁷

Het toepassen van de VOV voor introductie in het milieu van producten van een bepaalde techniek zou wel een novum zijn. Maar het zou wel de geest van de regelgeving volgen: als er voor een groep van ggo's een vaste risicoanalyse kan worden opgesteld die onveranderlijk van toepassing is, ongeacht details van het ggo, dan is het niet redelijk om voor ieder ggo dat tot de groep behoort een procedure te volgen waarin de zelfde risicoanalyse moet worden beoordeeld.

De risicoanalyse is in feite al beschikbaar in de vorm van de argumentatie die heeft geleid tot het opstellen van een nieuwe formulering voor Bijlage I B, die beschikbaar is in het COGEM-advies CGM/190321-02 (zie paragraaf 3.1.2). Het COGEM-advies geeft ook een aantal voorschriften die zouden kunnen worden toegevoegd aan een VOV.

4.1.4 Verkrijgen van de status 'bewezen veilig' onder deel B van 2001/18

In hoofdstuk 3 is al behandeld dat met zekerheid gesteld kan worden dat conventionele mutagenese niet in ieder (denkbaar) geval leidt tot een product dat als 'veilig' beschouwd kan worden. Als overweging 17 dan stelt dat conventionele mutagenese over een 'long safety record' beschikt, moet dat zo geïnterpreteerd worden dat er voldoende ervaring is met conventionele mutagenese om te zorgen dat producten van die mutagenese in hun gebruik hebben laten zien dat zij geen onaanvaardbaar risico vormen voor de veiligheid van mens en milieu.

De Hofuitspraak stelt dat technieken van gerichte mutagenese (nog) niet voldoen aan de eis dat zij een bewezen veiligheid hebben, dan wel dat zij beschikken over een 'long safety record', maar geeft geen aanwijzingen ten aanzien van de criteria op grond waarvan deze technieken die status zouden kunnen krijgen.

De vraag is daarom gerechtvaardigd in hoeverre het mogelijk is zo'n 'long safety record' op te bouwen voor gerichte mutagenese, als de producten van deze mutagenese worden gezien als ggo's en de daarvoor benodigde ervaring dus moet worden opgebouwd door doelbewuste introductie in het milieu onder 2001/18 deel B (voor veldexperimenten) of C (toelating tot de markt).

³⁷ De VOV procedure wordt geregeld in artikel 3.24 van het Besluit ggo, zie ook de uitleg over de Vergunning onder vaste voorschriften (VOV) op de website van [Bureau GGO](#).

Voor het verkrijgen van een vergunning onder deel B van 2001/18 moet van tevoren een risicoanalyse zijn uitgevoerd die heeft geleid tot de conclusie dat de verwachte risico's van de introductie in het milieu niet hoger zullen zijn dan wat aanvaardbaar wordt geacht. Voor toelating onder deel C moet er ervaring zijn opgedaan in veldexperimenten die informatie geven die relevant is voor het ontvangende milieu in de EU.

De risicoanalyse moet geval per geval worden uitgevoerd (overweging 18: 'Er moeten geharmoniseerde procedures en criteria komen voor de evaluatie geval per geval van de potentiële risico's die voortvloeien uit de doelbewuste introductie van GGO's in het milieu.')

Langs deze weg kan dus informatie worden verkregen over specifieke ggo's, in dit geval producten van gerichte mutagenese, waarvoor een probleembeschrijving is gemaakt waaruit een inschatting kan worden gemaakt van de ernst van eventuele risico's, en van de risicobeheersingsmaatregelen die nodig zijn.

Kan met dergelijke experimenten ook informatie worden verkregen die kan bijdragen aan de opbouw van een 'safety record' voor de techniek(en) van gerichte mutagenese?

Om die vraag te kunnen beantwoorden moet er eerst antwoord zijn op de vraag wat nu precies de risicovraag is bij de *techniek* van gerichte mutagenese.

Ter vergelijking: bij genetische modificatie is de risicovraag (in ieder geval van oorsprong) of het soortvreemde DNA dat door genetische modificatie in het gastheerorganisme wordt gebracht een eigenschap kan toevoegen aan de gastheer die schadelijk kan zijn voor mens en milieu.

Bij die vraag gaat het er niet zozeer om of de techniek veilig is: de veiligheid hangt af van het specifieke geval. In de risicoanalyse gaat het daarom altijd over het geval ('case-by-case'). Een risicoanalyse van het geval voegt slechts beperkt kennis toe ten aanzien van het gebruikte proces, zolang er geen specifieke risicovragen worden gesteld over het proces.

Wat zijn de vragen over ongewenste effecten die het proces van genetische modificatie als techniek zou kunnen hebben? In de praktijk gaat het dan om afwijkingen die voorkomen in het product, daar waar de techniek anders heeft gewerkt dan verwacht. Een veel besproken voorbeeld is de overdracht van DNA door middel van *Agrobacterium tumefaciens*, waarbij het voorkomt dat de 'borders' van het DNA-fragment dat men wilde overdragen niet zijn gerespecteerd. Er komt dan DNA van (het overgedragen plasmide van) *Agrobacterium* mee, wat eventueel tot ongewenste effecten kan leiden. Uiteindelijk gaat ook die vraag over het overgedragen soortvreemde DNA. De andere meer algemene vragen over onverwachte effecten van de techniek zijn experimenteel niet gericht aan te pakken, omdat zij per definitie gaan over onverwachte effecten, die niet zijn te voorspellen en waarvoor geen risicoanalyse kan worden gemaakt. Hun optreden kan alleen worden vastgesteld via monitoring tijdens een veldexperiment en na toelating tot de markt van het ggo (Bijlage VII van 2001/18, over het controleplan).

Stel nu dat dezelfde situatie zich voordoet bij een product van gerichte mutagenese: door monitoring wordt een ontstane risicovolle situatie vastgesteld. Hoe is die situatie dan anders dan bij een conventionele mutant? We hebben gezien dat er voorbeelden zijn van risicovolle situaties die kunnen ontstaan door conventionele mutagenese. Die constatering leidt er niet toe dat de techniek op zich nog als onveilig gezien. Integendeel, de techniek van conventionele mutagenese wordt als veilig gezien (binnen de eerdergenoemde interpretatie van het begrip 'veilig'). Zolang het gaat om veranderingen van het DNA via SDN-1 en SDN-2 technieken zal het gaan om veranderingen van het DNA die liggen binnen de mogelijkheden van variatie die het DNA van

het organisme biedt, zonder gebruik van soortvreemd DNA. Die veranderingen zouden ook kunnen optreden als resultaat van conventionele mutagenese, en het valt vanuit biologisch perspectief niet in te zien waarom daarvoor niet dezelfde redenering kan worden gevolgd.

Punt 48 van de Hofuitspraak geeft overigens wel een zekere aanduiding van de risico's die verbonden zijn aan het gebruik van gerichte mutagenese.

Volgens de uitspraak kunnen met gerichte mutagenese dezelfde effecten worden bereikt als met het inbrengen van een vreemd gen in dat organisme. Dat is waar voor de SDN-3 techniek, die hier om die reden buiten beschouwing wordt gelaten. Bij SDN-2 zal het gaan om het inbrengen van een homoloog gen dat via recombinatie wordt ingebouwd in het genoom, wat een proces is dat ook van nature kan verlopen. Als dit zou worden gezien als genetische modificatie dan is het te vergelijken met zelfklonering, die in de regelgeving voor ingeperkt gebruik niet wordt gezien als risicovol (als het niet gaat om organismen die van zichzelf al als risicovol worden gezien).

Verder constateert de uitspraak dat gerichte mutagenese het mogelijk maakt genetisch gomodificeerde rassen te produceren met een snelheid en in hoeveelheden die niet in verhouding staan tot die welke het resultaat zijn van de toepassing van traditionele methoden van willekeurige mutagenese. Dat is waar zolang de technieken om specifieke mutanten te (s)electeren uit een mengsel van mutanten nog tijdrovend en duur zijn. Naarmate de technieken om een gewenste mutant te herkennen beter worden zal dat verschil kleiner worden. Kern van de zaak is dat het feit dat het makkelijker is om een mutant te verkrijgen geen principiële risicofactor is.

Hoe dat alles ook zij, in het voorstel voor de nieuwe formulering van Bijlage I B zijn controlemogelijkheden ingebouwd die het mogelijk maken om nog een vinger aan de pols te houden bij de verdere ontwikkeling van technieken van gerichte mutagenese. Een VOV zou een dergelijke controle en daarnaast ook monitoringsverplichtingen (die in de plantenveredeling gemeengoed zijn) kunnen opleggen.

Langs deze weg zouden in Nederland in elk geval de barrières voor veldproeven zo beperkt mogelijk kunnen blijven. Voor het op de markt brengen van producten van gerichte mutagenese is een bredere consensus tussen de EU-lidstaten nodig. Daarop wordt hieronder ingegaan.

4.1.5 Moderne mutagenese maar geen ggo

De A-G laat in zijn conclusie bij het arrest de mogelijkheid open dat sommige organismen verkregen via mutagenese zich niet kwalificeren als ggo in de zin van art. 2 punt 2 van richtlijn 2001/18, namelijk als zij niet voldoen aan de criteria van die definitie: het moet gaan om een organisme 'waarin het DNA is veranderd op een manier die van nature ook (kan) voorkomen door 'voortplanting' *en/of* natuurlijke recombinatie.' Dus als organismen verkregen door een bepaalde mutagenesetechniek genetisch veranderd zijn op een manier die ook voorkomt bij natuurlijke voortplanting (i.e., bij kruisingen) of door van nature voorkomende recombinatie, dan is geen sprake van een ggo, en gelden de verplichtingen van richtlijn 2001/18 niet voor deze organismen. Bij de A-G is het een hypothetische mogelijkheid dat producten van mutagenesetechnieken mogelijk geen ggo zijn als uitkomst van een puur juridische redenering, dus het is de vraag of er daadwerkelijk mutagenesetechnieken bestaan waarvan de producten niet als

ggo hoeven te worden gezien. Het Hof lijkt deze mogelijkheid uit te sluiten door *sec* te oordelen dat organismen verkregen door mutagenese ggo's in de zin van richtlijn 2001/18 zijn, enerzijds op basis van een systematische en letterlijke interpretatie van de richtlijn en anderzijds op basis van een summieri verwijzing naar empirische informatie over moderne vormen van mutagenese die door de Franse rechter is verstrekt. Gezien die deels empirische onderbouwing van het oordeel van het Hof en het summieri karakter ervan, kan worden geredeneerd dat dit oordeel ontvankelijk is voor nadere nuancering als op basis van concrete overwegingen hard kan worden gemaakt dat er daadwerkelijk mutagenesetechnieken bestaan die organismen opleveren die zich niet kwalificeren als ggo in de zin van art. 2 punt 2 van richtlijn 2001/18.

Wellicht zit een opening in de definitie. De definitie van organismen die zich *niet* kwalificeren als ggo is namelijk onduidelijk. Bij kruising (als onderdeel van voortplanting) ontstaan weliswaar nieuwe combinaties van chromosomen, maar het DNA zelf verandert er niet door, het is dus geen 'genetische modificatie'. Veranderingen treden alleen op als bij de kruising recombinatie optreedt, waarbij verschillende vormen van een gen (allelen, i.e., gemuteerde genen) worden uitgewisseld. Daarnaast wordt recombinatie op zich genoemd als een proces dat niet leidt tot een ggo. Nu is 'recombinatie' wetenschappelijk gezien niet één proces. Er zijn veel vormen van recombinatie, bijvoorbeeld bij de reparatie van DS DNA breuken, die plaats moet vinden om de cel in leven te houden als zo'n breuk is ontstaan. De recombinatieprocessen die daarbij een rol spelen zijn homologe recombinatie en non-homologous end joining (NHEJ), die in de literatuur eveneens een recombinatieproces worden genoemd. Deze vormen van DNA repair worden gebruikt in de moderne mutagenesetechnieken, maar leiden van nature dus al tot mutaties door middel van recombinatieprocessen. Reparatie van DS DNA schade verloopt dus via van nature voorkomende processen, en zou daarom niet gekwalificeerd moeten worden als mutagenese die leidt tot een ggo. Echter dit gebeurt onder de huidige richtlijn wel. Een aanpassing van de definitie en dus van richtlijn 2001/18 is dan nodig. In 4.1.6 worden de mogelijke juridische obstakels hiervan besproken.

4.1.6 Aanpassen richtlijn 2001/18

De meest ingrijpende en meest politieke route die gekozen kan worden, is streven naar aanpassing van de richtlijn (zie ook 4.1.4 en 4.1.5). Dit is wellicht de meest wenselijke route, omdat de Uniewetgever daarmee zelf verantwoordelijkheid neemt voor actualisering van de richtlijn in het licht van de technologische ontwikkeling. Tegelijkertijd is het gezien het politiek omstreden karakter van de te reguleren materie zeer onzeker of er voldoende animo is onder de lidstaten en in het Europees Parlement om de richtlijn aan te passen en of er overeenstemming bereikt zou kunnen worden over de benodigde wijzigingen.

Wanneer overwogen wordt om de bepalingen die mutagenese thans uitzonderen van de verplichtingen van richtlijn 2001/18 aan te passen, dan kan het volgende in overweging worden genomen.

- De SDN-1 en SDN-2 technieken maken geen gebruik van DNA dat niet van nature in het organisme of in bestaande mutanten van het betreffende organisme voorkomt of voor kan komen.

- Beide technieken maken gebruik van processen die van nature in het organisme voorkomen. Deze technieken zouden als veilig moeten worden beschouwd conform de regels die, naar moet worden aangenomen, daarvoor gelden overeenkomstig overweging 17 van 2001/18.
- Beide technieken berusten op van nature voorkomende processen, waaronder recombinatieprocessen, reden waarom zij niet onder de definitie van een ggo in 2001/18 zouden moeten vallen.

4.2 Consequenties van en reacties op de Hofuitspraak

In deze paragraaf worden de geschetste routes uit paragraaf 4.1 in een bredere context geplaatst door op basis van interviews in kaart te brengen hoe de aard en omvang van de consequenties van de uitspraak voor onderzoek en voor de plantenveredelingssector worden ingeschat in de plantenveredelingssector en de biologische landbouwsector, alsmede vanuit de plantenwetenschappen en de landbouweconomie. Daarnaast wordt aandacht besteed aan beeldvorming onder experts in de plantenveredeling over de handhaafbaarheid van de regelgeving, en aan beeldvorming bij het publiek over moderne biotechnologie in de plantenveredeling. Tot slot wordt op basis van documenten kort ingegaan op de inspanningen van de Nederlandse overheid in EU-verband om de ggo-regelgeving aan te passen.

4.2.1 Aanpak interviews

In het kader van dit onderzoek is een aantal te interviewen personen benaderd van wie bekend is dat zij een vooraanstaande functie hebben in onderzoeks- en ontwikkelingswerk in de plantenwetenschappen en de veredeling, en van wie verwacht wordt dat zij vanuit hun expertise goed inzicht hebben in de materie. Hen is een aantal vragen voorgelegd, die zij beantwoord hebben ofwel in een interview in persoon dan wel via de telefoon, ofwel via e-mail.

De interviews waren vooral gericht op het verkrijgen van inzichten uit de praktijk over de consequenties van deze uitspraak van het Hof. Daarnaast is de respondenten gevraagd naar hun gedachten over de uitspraak en mogelijke adviezen die zij hebben voor beleidsmakers. De interviews zijn ook gebruikt ter controle van de bevindingen zoals weergegeven in hoofdstuk 2 en 3 en paragraaf 4.1. Dit heeft in enkele gevallen geleid tot aanvullingen op of nadere uitwerking van bevindingen. De vragen voor alle actoren hadden een vergelijkbare kern, maar zijn waar nodig aangepast aan de achtergrond van de geïnterviewden.

De vragen hadden betrekking op:

- De manier waarop danwel de mate waarin de geïnterviewde kennis heeft genomen van de Hofuitspraak.
- Een visie op danwel een inschatting van de mogelijke consequenties van de uitspraak voor de landbouw in het algemeen.

- Een inschatting van de mogelijke consequenties op de korte of lange termijn voor het werkveld van de geïnterviewde en voor haar/zijn instituut, bijvoorbeeld met betrekking tot de keuze van onderzoeksthema's.
- De mate van consensus over de visies binnen het betreffende instituut met betrekking tot de uitspraak.
- De mate van feitelijke zorgen en van emoties over het functioneren van de verschillende 'rechtsvormen' (universiteiten, veredelaars, productiebedrijven).
- Suggesties voor advies aan Nederlandse beleidsmakers/ politici in Den Haag om geuite zorgen of verwachte consequenties te adresseren.
- De mening over publicaties over de uitspraak en over CRISPR-CAS in de media.

De mondelinge interviews verliepen, gestructureerd door deze vragen, als interactieve gesprekken waarbij de verschillende onderwerpen in hun context besproken werden. De antwoorden en overige reacties konden daardoor worden gestructureerd rond de thema's die in paragraaf 4.2.2 aan de orde komen. De reacties lieten in grote lijnen een hoge mate van consensus zien tussen de geïnterviewden, maar er waren ook nuanceverschillen, die in de tekst hieronder benoemd zijn. In een aantal gevallen belichtte een geïnterviewde een specifiek punt vanuit de eigen expertise.

Tegen die achtergrond is de keuze gemaakt om in de volgende sub-paragraaf de antwoorden niet per respondent te presenteren, maar aan de hand van de overkoepelende onderwerpen, waarbij nuanceverschillen worden toegelicht. De resultaten van de interviews zijn daarbij geanonimiseerd, en de resulterende tekst is aan de geïnterviewden voorgelegd voor commentaar; commentaren zijn, waar daartoe aanleiding was, verwerkt in de tekst. In Bijlage 2 is een lijst van de geïnterviewde personen opgenomen.

De reacties van landbouweconomen zijn meegenomen om de reacties vanuit de plantenwetenschap en plantenveredelingssector in een breder perspectief te plaatsen. Daarnaast is ook contact gezocht met experts en vertegenwoordigers uit de biologische sector en/of het maatschappelijk veld dat overwegend kritisch is over het gebruik van ggo's. Als het een visie vanuit de biologische sector of het maatschappelijk veld betreft, is dat expliciet in paragraaf 4.2.2 vermeld.

Vanuit het ministerie van I&W werd met name gewezen op een aantal openbare bronnen, waaraan het standpunt en de inzet van de overheid kan worden afgelezen. Deze bronnen zijn gebruikt bij het opstellen van paragraaf 4.3.

4.2.2 Overzicht van de resultaten van de interviews

Kennisname van de uitspraak en algemene inschatting van de consequenties

De geïnterviewden delen de mening dat werd uitgekeken naar de uitspraak van het Hof. Onder de wetenschappers en binnen de niet-biologische veredelingssector bestond een brede verwachting dat de uitspraak zou betekenen dat producten van gerichte mutagenese (in het algemeen: gene editing) niet als ggo hoefden te worden gezien. De Volkskrant wordt geciteerd, die sprak van 'de dag dat de wereld zou veranderen'. (Dat moest later worden geredificeerd naar een 'gemiste kans'.) De uitspraak leidde bij degenen die anders verwacht hadden tot een schok, 'ik was er echt een week fysiek van aangedaan', aldus een van de geïnterviewden.

De uitspraak wordt over het algemeen gezien als ingewikkeld en lastig leesbaar; men heeft vooral samenvattingen en analyses van de uitspraak gelezen. Enkele betrokkenen hebben de tekst wel in detail bekeken. Enkelen geven aan ‘diagonaal’ door de uitspraak heen gelezen te hebben om de belangrijkste punten op te pikken. Een geïnterviewde geeft aan de uitspraak diepgaand geanalyseerd te hebben, en concludeert dat de gebruikte argumenten weinig ruimte laten voor een meer product-geörienteerde interpretatie van de ggo-regelgeving, een van de wegen waarlangs, zo hoopte men althans, naar een oplossing kon worden gezocht.

De verwachtingen van de consequenties zijn breed, en worden door al deze geïnterviewden wel in enige vorm gedeeld, van een verwacht verlies van interesse bij studenten en promovendi om een onderwerp in de plantenwetenschappen te gaan bewerken tot het verwachte gevaar dat de leidende positie van Nederland in de know-how van de plantenveredeling verloren raakt (‘The EU will become the “Museum of Agriculture”’³⁸, wordt als uitspraak geciteerd). Een geïnterviewde geeft zelfs aan dat de consequenties van de uitspraak voor de Europese agrosector zeer schadelijk (‘quite devastating’) kunnen zijn.

Een aantal geïnterviewden vindt de uitspraak echter, juridisch gezien, minder verrassend. In hun visie geeft de uitleg van 2001/18 door het Hof de juridische status quo weer van dit moment, gebaseerd op de (niet overal duidelijke) tekst van 2001/18. De uitspraak gaat volgens hen niet in op beleidsvragen, zoals aanpassing van de richtlijn. Dat is niet de rol van de rechter, maar van de wetgever. Toch was bij hen ‘meer inleving van het Hof’ verwacht ten aanzien van de consequenties van de uitspraak. De verwarring komt mede door het advies van de A-G, dat door geïnterviewden wordt geïnterpreteerd als dat hij het kennelijk wel aandurfde om meer beleidsmatige oplossingen te formuleren voor onduidelijkheden in de regelgeving. Er is door enkele geïnterviewden op gewezen dat de uitspraak van het Hof een aantal bestaande onduidelijkheden in richtlijn 2001/18 niet heeft opgelost. Genoemd worden de definitie van een ggo, het feit dat mutagenese in het geheel niet gedefinieerd is en onduidelijkheden over het begrip ‘veiligheid’.

Dat alles betekent dat volgens geïnterviewden de oplossing gezocht moet worden in aanpassing en verduidelijking van de tekst van 2001/18. Daarbij moet volgens hen lering worden getrokken uit de opgedane ervaring sinds het begin van de regelgeving, in 1990. Voor de kortere termijn wordt aangegeven dat het een idee zou zijn om de formulering van Bijlage I B aan te passen, conform het COGEM-advies CGM/190321-02 (zie paragraaf 3.1.2). Maar er wordt door enkele geïnterviewden ook gewezen op de mogelijkheid om Bijlage I A aan te passen.

De algemene inschatting onder geïnterviewden is dat gerichte mutagenese een belangrijke danwel onmisbare techniek is. Over de toepassing van de techniek wordt genuanceerd gedacht. Er is geen ‘+ of – CRISPR/Cas’ kamp, dat wordt in ieder geval als onwenselijk gezien. De techniek is meer en meer een van de hulpmiddelen in de ‘tool box’ van de veredelaar en de fundamentele onderzoeker, en wordt gebruikt om fundamentele kennis te verkrijgen en ook om daadwerkelijk nieuwe rassen te maken.

³⁸ [Robert Saik](#), Canadese agri-tech ondernemer

Het belang van de techniek: welke mogelijkheden worden geboden?

Het belang van de CRISPR/Cas techniek voor de fundamentele wetenschap wordt door de ondervraagden onderkend. De techniek wordt als onmisbaar beschouwd in de kennisontwikkeling in de plantenwetenschappen. Aangegeven wordt dat de techniek breed inzetbaar is, van betrekkelijk eenvoudige toepassingen waarbij genfuncties via silencing worden onderzocht tot ingewikkeldere toepassingen van 'reverse genetics', het voorspellen en testen van de functie van een (gen)product in de fysiologie van een organisme aan de hand van de fenotypische effecten van specifieke mutaties gemaakt in een specifiek gen. Geïnterviewden geven aan dat deze technieken onmisbaar zijn voor het onderzoek, en gerichte mutagenese wordt door velen gezien als cruciaal bij de toepassing van onderzoeksresultaten.

In het tekstkader hieronder volgen enkele voorbeelden die genoemd zijn ter illustratie van maatschappelijk gewenste eigenschappen die verkregen kunnen worden door toepassingen van gerichte mutagenese.

Het belang van gerichte mutagenese in het (planten)onderzoek en praktische toepassingen

De techniek van gerichte mutagenese speelt een essentiële rol in reverse genetics, een aanpak van genetisch onderzoek die rust op drie pijlers: 1) kennis uit genomics onderzoek: het vaststellen van de code in het DNA en het voorspellen van genen en hun functies vanuit die sequentie, 2) een techniek waarmee gericht de gewenste mutaties in het genoom kunnen worden aangebracht (zoals CRISPR/Cas) en 3) de studie van de effecten van de mutaties op de fysiologie van het organisme.

De mogelijkheden die deze aanpak biedt kunnen worden geïllustreerd aan de hand van drie voorbeelden: *Phytophthora* resistentie in aardappel, *Xanthomonas* resistentie in rijst en de aanpassing van gluten in granen om negatieve effecten ten gevolge van coeliakie (gluten intolerantie) tegen te gaan.

***Phytophthora* resistentie in aardappel**

De schimmel (eigenlijk: oömyceet) *Phytophthora* is een van de belangrijkste plantpathogenen die geweldige schade berokkent in de aardappelteelt. De schade wordt beperkt door intensief gebruik van bestrijdingsmiddelen (10-20 keer spuiten per seizoen). Het kweken van *Phytophthora* resistente rassen kan uitkomst brengen. Maar als die resistentie berust op slechts één factor in de aardappel dan zal hij zeker doorbroken worden door aanpassing van de schimmel.

Er kan nu gebruik worden gemaakt van een aantal genen, 'gevoeligheidsgenen', van de aardappel die coderen voor processen die de schimmel nodig heeft om zich te ontwikkelen.

Het uitschakelen van deze planteigen genen door gerichte mutagenese leidt tot schimmelresistentie, en door meerdere genen uit te schakelen in één zelfde aardappelras is het moeilijker voor de schimmel om de resistentie te doorbreken.

Bij het volledig uitschakelen van een gevoeligheidsgen gaat zijn functie geheel verloren, wat in de regel zal resulteren in het slechter presteren van de aardappelplant. Door gedetailleerde analyse van de gevoeligheidsgenen kunnen mutaties worden gevonden die wél de interactie

met *Pytophthora* beïnvloeden, maar die geen (of minder) effect hebben op het algemene functioneren van de plant.

Voor zo'n analyse is gerichte mutagenese de aangewezen weg. Het aanbrengen van meerdere mutaties in een polyploïed aardappelras kan snel gebeuren met behulp van gerichte mutagenese.

***Xanthomonas* resistentie in rijst**

Xanthomonas is een belangrijke bacterieziekte in rijst die geweldige schade kan aanrichten. Bij de bacterie-plant interactie spelen activatiefactoren, geproduceerd door de bacterie, een rol, die een 'gevoeligheidsgeen' in de plant aanschakelen waardoor de bacterie wordt geholpen bij de infectie van de plant. De activatiefactor heeft een interactie met de regulatiesequentie van het geen en bepaalt of het regulatieproces vanaf die sequentie kan verlopen. Bij verschillende *Xanthomonas* stammen is een aantal activatiefactoren gevonden die een interactie hebben met verschillende leden van een genfamilie in de plant. Deze puzzel is met behulp van sequencing onderzoek en gerichte mutagenese opgelost. Er kunnen nu gericht mutaties worden aangebracht in de regulatiesequenties van een rijstlijn, zodanig dat een bepaalde *Xanthomonas* stam de plant niet meer kan aantasten. Bovendien kon een diagnostische kit ontwikkeld worden waarmee kan worden vastgesteld welke *Xanthomonas* stammen in een rijstveld aanwezig zijn, zodat bepaald kan worden welke resistentie in een aan te planten rijstvariëteit aanwezig moet zijn.

Coeliakie veroorzakende epitopen in granen

Coeliakie is een auto-immuun reactie die wordt opgeroepen doordat na consumptie van producten met gluten een bepaald deel van het gluteneiwit (epitop) op het oppervlak van antigeen presenterende cellen wordt geëxposeerd. Als een dergelijke antigeen presenterende cel in contact komt met een immuuncel (T-cel) die dat epitop kan herkennen, kan dat leiden tot een (in dit geval ongewenste) immunologische reactie waardoor de geactiveerde T-cellen gezonde cellen gaan doden. De interactie tussen de T-cel en de antigeen presenterende cel is geheel 3-D gemodelleerd, waardoor precies bekend is welke aminozuren een rol spelen bij de ongewenste interactie.

Die aminozuren kunnen nu met behulp van gerichte mutagenese worden verwijderd uit het gluteneiwit, zodanig dat de interactie met de T-cel niet meer plaatsvindt, maar ook zodanig dat de functie van het gluten in het bakproces waarvoor het graan wordt gebruikt, niet verloren gaat.

Opvattingen met betrekking tot de mogelijke consequenties van de uitspraak

De algemene inschatting van de geïnterviewden is dat door middel van gerichte mutagenese innovatie kan worden bereikt, niet alleen in toepassingen in de plantenveredeling voor innovatie in de landbouw (waar het in dit rapport voornamelijk om draait) maar in alle toepassingen waarbij het gaat om processen in de plant die ontrafeld moeten worden. Zoals reeds aangegeven zijn de experts uit de sector en de wetenschap over het algemeen negatief over de effecten van de uitspraak. Ook vanuit ecologisch oogpunt en vanuit het perspectief van duurzaamheid dichten zij de gerichte mutagenese een belangrijke rol toe in de ontwikkeling van gewassen die

maatschappelijke vragen kunnen helpen oplossen. Daarbij wordt verwezen naar de wereldvoedselvoorziening, het terugdringen van het gebruik van gewasbeschermingsmiddelen, de aanpassing van gewassen aan klimaatverandering, en het in standhouden van (agro)biodiversiteit binnen een gewas, in het algemeen: bijdragen aan duurzame ontwikkeling (waarbij wordt opgemerkt dat het maken van winst ook een aspect van duurzaamheid is: 'People, Planet, Profit / Prosperity').

Door de meeste geïnterviewden wordt de zorg geuit dat deze ontwikkelingen als consequentie van de Hofuitspraak in de EU in de knel zullen komen.

Een aantal geïnterviewden merkte op dat een deel van de biologische sector afwijzend zou staan ten opzichte van deze nieuwe veredelings technieken. Sommige geïnterviewden stellen echter dat het belang van de kennisontwikkeling met behulp van deze technieken in ieder geval ook wordt onderkend in de biologische plantenveredeling en teelt. Ook daar leeft volgens hen de wens om robuuste, 'weerbare' rassen te maken en daarvoor wil men kennis hebben van de werking van genen om te weten in welke richting men de veredeling kan sturen om gewenste resultaten te behalen. In het kader van de bestaande interesse bij de biologische veredelaars voor andere technieken (in dat geval: cisgenese) wordt het DuRPh project als voorbeeld genoemd. In dat project ging het om toepassing van cisgenese voor het verkrijgen van duurzame *Phytophthora* resistentie in aardappel, een techniek die ook met belangstelling is bekeken door biologische veredelaars.

Juridische overwegingen betreffende de consequenties van de uitspraak

Een geïnterviewde benadrukt dat de Hofuitspraak alleen betrekking heeft op de uitleg van de vrijstelling die in artikel 3 van de richtlijn 2001/18 wordt verleend aan mutanten. De uitspraak concludeert dan dat die vrijstelling niet geldt voor producten van gerichte mutagenese, maar dat betekent volgens deze geïnterviewde nog niet zonder meer dat die producten voldoen aan de definitie van een ggo; daarover spreekt het Hof zich niet uit. Niettemin zijn de meeste geïnterviewden ervan overtuigd dat de uitspraak betekent dat producten van gerichte mutagenese vergunningplichtig zijn onder 2001/18. Ze zijn daarmee nog niet verboden (zoals in sommige publicaties in de media vaak wordt geconcludeerd). Maar een algemene tendens in de reacties is wel dat de uitspraak de facto het *perspectief* aantast dat technieken van gerichte mutagenese tot nieuwe producten zullen kunnen leiden die de markt zullen kunnen bereiken. Zo is door sommige geïnterviewden ook benoemd dat door de onzekere situatie waarschijnlijk geen nieuwe vergunningaanvragen meer zullen worden gedaan.

In paragraaf 4.1.1 is erop gewezen dat de uitspraak in beginsel alleen de interpretatie van de vrijstelling van de bepalingen van de richtlijn 2001/18 betreft, zoals die geldt voor door mutagenese verkregen ggo's. Bij die interpretatie wordt door het Hof in het bijzonder uitgegaan van vragen over de *milieuveiligheid*. Tegelijkertijd raakt de uitspraak van het Hof ook aan verordening 1829/2003 (zie hierover ook paragraaf 4.1.1) en daarmee aan vragen over *voedselveiligheid*.

In dit verband wordt door geïnterviewden gewezen op de (on)mogelijkheid om producten van gerichte mutagenese specifiek aan te tonen en te onderscheiden van producten die een zelfde mutatie langs conventionele weg hebben verkregen. Geïnterviewden wijzen erop dat voor toe-

lating tot de markt onder de verordening 1829/2003 geëist wordt dat voor het product een methode beschikbaar is waarmee de wijze van totstandkoming ondubbelzinnig kan worden aangetoond. De methode moet ook kunnen aantonen dat het niet gaat om een product dat een zelfde mutatie draagt maar met conventionele technieken is verkregen. Zij wijzen erop dat zulke methoden niet bestaan voor producten van (conventionele of gerichte) mutagenese. De inzichten over de aantoonbaarheid van producten van gerichte mutagenese zijn neergelegd in een consensusdocument van het European Network of GMO Laboratories, waaraan is meegewerkt door laboratoria van alle EU-lidstaten. Dit document stelt dat het voor het herkennen en aantonen van een bekend product in theorie niet onmogelijk is om een methode te ontwikkelen die het 'event' (de specifieke mutatie) aantoont, maar aangezien zo'n mutatie ook langs andere weg kan zijn ontstaan heeft de aantoningsmethode weinig tot geen bewijskracht. Met andere woorden, de vraag of een bepaalde lijn van een gewas waarover verder geen gegevens over de herkomst beschikbaar zijn, een product is van gerichte mutagenese, kan niet experimenteel worden beantwoord.

Een aantal geïnterviewden suggereert dat de kwestie opgelost zou kunnen worden door een 'barcode' aan te brengen in het DNA van het product van gerichte mutagenese. Maar, stellen anderen, door een dergelijke ingreep bezit de plant een stuk soortvreemd DNA, wat er op zich al toe zou leiden dat het product voldoet aan de definitie van een ggo (en dus valt onder de ggo regelgeving), ongeacht de toepassing van gerichte mutagenese. Een aspect van gerichte mutagenese is nu juist dat er gericht en betrouwbaar wijzigingen aan worden gebracht in een plant zonder gebruik van soortvreemd DNA.

De voedselveiligheid is een belangrijk punt dat genoemd is tijdens de interviews. De veiligheid van (niet-ggo of niet van een ggo afgeleid) nieuw voedsel wordt geregeld in de verordening 2015/2283, over nieuwe voedingsmiddelen, die stelt dat nieuwe voedingsmiddelen worden toegelaten als zij 'volgens de beschikbare wetenschappelijke bewijzen geen veiligheidsrisico voor de menselijke gezondheid' vormen. Voor conventionele mutanten is dat geen probleem, die worden als 'veilig' gezien, en zij worden afgeleid van rassen die hun bruikbaarheid al hebben bewezen. Geïnterviewden vragen zich dan wel af wat precies bepaald zou moeten worden, gesteld dat nieuwe rassen, gemaakt vanuit zulk veilig uitgangsmateriaal met behulp van gerichte mutagenese, worden gezien als 'nieuwe voedingsmiddelen' (wat overigens alleen het geval zal zijn als de planten substantieel gewijzigd zijn wat betreft hun aan voeding gerelateerde eigenschappen). De mogelijkheid wordt genoemd om aan de hand van resultaten van, bijvoorbeeld, transcriptomics of metabolomics te onderzoeken of er niet-verklaarde afwijkingen zijn ten opzichte van wat in de breedte wordt gezien bij verschillende lijnen van het niet-gemuteerde gewas. Daarbij wordt gesteld dat dit soort van karakterisering al in de praktijk wordt gedaan door veredelaars, in ieder geval voor de 'grote' gewassen en daarom naar verwachting geen (grote) verzwaring van de eisen zal zijn. Maar door andere geïnterviewden wordt de waarde van zo'n aantoningsmethode in twijfel getrokken, omdat de gegevens zouden moeten worden verzameld voor materiaal dat onder zorgvuldig geconditioneerde omstandigheden wordt gekweekt, wat niet de omstandigheden hoeven te zijn waaronder eventuele afwijkingen optreden. Met deze methode verkregen resultaten missen dan bewijskracht voor voedselveiligheid.

De geïnterviewden onderkennen dat de overheid conform de wet garant moet staan voor de veiligheid van voedsel, ook van 'nieuw' voedsel. Maar daarbij moet volgens hen dan wel de

vraag gesteld worden: ‘maar wat is nieuw’? Geldt dat ook ten opzichte van nieuwe lijnen die met conventionele technieken zijn verkregen, waarvan onbekend is welke veranderingen daar (op genomisch niveau) ingebracht zijn?

In de discussie over de Hofuitspraak die op andere plaatsen wordt gevoerd is wel gesuggereerd om een internationaal documentatiesysteem van rassen op te zetten, waarin wordt bijgehouden welke technieken zijn gebruikt bij de vervaardiging van het ras. De gebruikte technieken moeten dan worden gespecificeerd door de aanmelder. Over de vraag of zo’n aanpak haalbaar is wordt door de geïnterviewden verschillend gedacht. Sommigen verwachten dat de bereidheid om mee te doen hoog zou kunnen zijn, maar dat wordt door anderen in twijfel getrokken, gezien het huidige klimaat in de internationale handelspolitiek en de problemen die zouden bestaan omtrent concurrentiegevoelige informatie.

Verschillende geïnterviewden uiten hun bezorgdheid over het behoud van de verworvenheden van het kwekersrecht. De bestaande trend om alle nieuwe producten van gerichte mutagenese te patenteren vormt daarbij een bedreiging. Het verkrijgen van licenties voor het gebruik van nieuwe rassen kan een ingewikkelde en kostbare zaak worden. Onder het kwekersrecht kan een geregistreerd ras worden gebruikt als basis-ras voor verdere ontwikkeling; het wordt door onderzoekers in die sector als wenselijk gezien dat die situatie blijft bestaan.

Geïnterviewden wijzen erop dat er ook andere kanten zitten aan licenties. Zo kunnen bijvoorbeeld expliciete voorwaarden gelden voor het gebruik van een licentie, zoals zorgvuldig gebruik van de techniek en toepassing van goed ‘rentmeesterschap’ om het doorbreken van resistenties (zo veel mogelijk) te voorkomen.

Een aantal geïnterviewden wijst op de mogelijkheid dat het ontwikkelingsproces van een bepaald nieuw ras gedeeltelijk plaats kan vinden onder ingeperkt gebruik, waarbij de regels van richtlijn 2009/41 in acht genomen worden. Plantmateriaal dat zo vervaardigd is, kan dan voor vervolgonderzoek en verdere toepassingen worden overgebracht naar andere landen, waar het materiaal onder de daar heersende regelgeving kan worden gebruikt in veldexperimenten en op de markt kan worden gebracht. Deze geïnterviewden stellen dat dit nu al in praktijk wordt gebracht, bijvoorbeeld voor plantmateriaal dat, met inachtneming van de regels van het Cartagena Protocol on Biosafety en verordening 1946/2003, is overgebracht naar Canada om daar verder te worden ontwikkeld. De know-how, in ieder geval die van de eerste ontwikkelingstappen van een ras, wordt zo in Nederland behouden.

Consequenties bezien vanuit het perspectief van onderzoek en ontwikkeling

Op dit moment worden door de meeste geïnterviewden geen problemen ondervonden bij toepassingen van gerichte mutagenese in onderzoek onder ingeperkt gebruik. Een belangrijke rol van het fundamentele onderzoek is het bieden van een ‘proof of concept’ van een genetische aanpak voor verdere toepassing in de veredeling.

Voor een aantal gewassen, zoals groentegewassen die in kassen worden geteeld, kan de ontwikkeling van een nieuw ras onder ingeperkt gebruik plaatsvinden.

Het precieze belang van de techniek kan per gewas verschillen. Zo wijst een geïnterviewde erop dat aardappel een voorbeeld is van een gewas dat lastig met andere technieken dan gerichte mutagenese is aan te pakken. Het gewas wordt van eminent belang genoemd voor de wereldvoedselvoorziening, waarvoor dan, sneller en directer dan met klassieke veredeling, aan verschillende regio's aangepaste rassen moeten worden gemaakt. Voor andere gewassen kunnen de mogelijkheden en beperkingen per geval anders liggen. In ieder geval stelt ieder gewas zijn eigen eisen aan de toepassing van de techniek, met name aan de omstandigheden rondom de toepassing van de mutagenese: de kennis van de genomics, de technieken die nodig zijn om de gerichte mutagenese uit te voeren, de regeneratie van een behandeld(e) cel of weefsel van de plant tot een nieuwe plant. Deze know-how wordt momenteel ontwikkeld in universitaire instituten en toepassingsgerichte onderzoeksgroepen. Geïnterviewden benadrukken het belang om de brede know-how die nodig is voor de toepassing van gerichte mutagenese vast te houden binnen Nederland en de EU, ook als de toepassing gefrustreerd wordt door de realiteit na de Hofuitspraak. Zij wijzen erop dat zoiets niet alleen van belang is voor de grote ondernemingen, ook kleinere ondernemingen willen hier de vinger aan de pols houden, ook als de know-how in de praktijk niet toegepast kan worden. Zij kunnen voor het vasthouden van de kennis ook leunen op de WUR, of op gespecialiseerde startups die hun diensten aanbieden.

De geïnterviewden zien, zoals eerder gezegd, de belangrijkste belemmering in het gebrek aan perspectief of de nieuw ontwikkelde rassen de markt kunnen bereiken. Vergunningen voor markttoelating kunnen nog steeds worden aangevraagd voor deze nieuw ontwikkelde rassen, maar de verwachtingen van deze route zijn laag. Dat wordt volgens hen veroorzaakt door de aarzelende of zelfs negatieve houding die heerst in de EU bij het op de markt brengen van ggo's, die nu ook afstraalt op de producten van gerichte mutagenese. Sommige geïnterviewden spreken de verwachting uit dat dit gebrek aan perspectief zal leiden tot vermindering van subsidiëring van het onderzoek. Bij de beoordeling in het kader van verdeling van onderzoeksgelden is bijvoorbeeld een zekere negatieve stemming waargenomen: als de resultaten niet toegepast kunnen worden voor innovatie wat is dan het nut van het financieren van onderzoek? Die overweging heeft overigens (nog) geen rol gespeeld bij de uiteindelijke toekenning van de onderzoeksgelden.

Tegen deze achtergrond wordt door geïnterviewden benadrukt dat het belangrijk is dat Nederland een positieve houding uitstraalt ten opzichte van het belang van de nieuwe technieken voor gene editing.

Simultaan aan het voorgaande wordt er in de interviews op gewezen dat deze visie niet altijd wordt gedeeld binnen de biologische veredelings- en landbouwsector, waar de mening over de (on)wenselijkheid van het gebruik van gerichte mutagenese eerder wordt bepaald op grond van principiële dan van technisch-inhoudelijke overwegingen. De EU-regelgeving staat biologische veredelaars niet toe gebruik te maken van technieken die leiden tot de vorming van een *gereguleerd* ggo. Dat geldt niet voor *niet-gereguleerde* ggo's, zoals conventionele mutanten. Als producten van gerichte mutagenese zouden vallen onder de vrijstelling van artikel 3 van de richtlijn 2001/18, dan zouden, volgens enkele geïnterviewden (niet uit de biologische sector), ook deze mutanten gebruikt kunnen worden in de biologische veredeling. Maar zij wijzen er ook op dat over het gebruik van mutanten die verkregen zijn met mutagenese verschillend wordt gedacht in de biologische sector. Er zijn ook biologische veredelaars die het gebruik van

mutanten, ook als zij zijn vrijgesteld van de ggo regelgeving, afwijzen. Voor hen zal een eventuele aanpassing van de regelgeving waardoor producten van gerichte mutagenese niet langer worden gezien als een gereguleerd ggo, geen verschil maken.

Een in de media veel gehoorde eerste reactie is de verwachting dat de Hofuitspraak zal leiden tot verplaatsen van (delen van) bedrijven naar het buitenland. De geïnterviewden oordelen genuanceerd over dit risico. Het belang om de know-how voor Europa te behouden wordt algemeen onderschreven. Men geeft wel aan dat in een aantal gevallen de techniek vanuit Nederland nu reeds of in de toekomst wordt overgedragen naar bedrijfsonderdelen buiten de EU (bijvoorbeeld de VS), ook omdat zo aangesloten kan worden bij de daar vigerende wet- en regelgeving.

Een belangrijk punt voor geïnterviewden is dat bij het eventueel verplaatsen van onderzoek en ontwikkeling meetelt of men vertrouwen heeft in de houding op de lange termijn van de overheid elders. Alleen maar dreigen met het verplaatsen van onderzoek en ontwikkeling naar elders wordt als onwenselijk aangemerkt.

Consequenties bezien vanuit een economische invalshoek

Door geïnterviewden wordt gesteld dat het economisch belang van de agrisector in Nederland groot is: ongeveer 8% van het bruto nationaal product. Nederland is wereldwijd een grote speler voor het leveren van plantmateriaal: zaden, pootgoed en andere uitgangsmaterialen. De veredelingssector wordt genoemd als zeer innovatief: zo'n 15% van het budget wordt gebruikt voor innovatie.

Nederland wordt beschreven als een wereldwijd 'powerhouse' voor de zaadveredeling, vooral voor groentezaden.

Als belangrijke slagen die gemaakt kunnen worden met behulp van gene editing worden door geïnterviewden vooral de snelheid en betrouwbaarheid genoemd waarmee nieuwe rassen kunnen worden gemaakt, die kunnen voldoen aan de eisen die wereldwijd worden gesteld: robuustere planten die aangepast zijn aan nieuwe omstandigheden en nieuwe waarden van duurzaamheid. De verwachting wordt uitgesproken dat, als de toepassing van die technieken wegvalt door een gebrek aan economische mogelijkheden, Nederland (en de EU) overvleugeld zal worden door andere landen en regio's waar de technieken wél kunnen leiden tot praktische toepassingen. Daarbij geldt dat, omdat er vele jaren nodig voor het de ontwikkeling van nieuwe variëteiten, de impact op de veredelingssector niet op de korte termijn wordt verwacht. Maar op de langere termijn zal het, als de genome editing niet effectief kan worden toegepast om variëteiten te verbeteren of nieuwe variëteiten te ontwikkelen, betekenen dat de marktpositie van de veredelaars zal worden aangetast. Het algemene gevoel is dat het verschil in regulering van nieuwe veredelings technieken tussen landen een ongelijk speelveld zal veroorzaken. De technologische ontwikkeling, de toepassing en het in de handel brengen van de producten zullen zich uiteindelijk verplaatsen naar landen/regio's waar de technologie wordt geaccepteerd. In dat verband worden genoemd: Argentinië, Brazilië en andere Zuid-Amerikaanse landen, Noord-Amerika, en Aziatische landen (India en met name ook China) vanwaar grote activiteit op de markt wordt verwacht.

Enkele van de geïnterviewden wijzen erop dat het op de markt brengen van een nieuw ras dat als ggo wordt gezien, veel meer kosten met zich meebrengt dan van een conventioneel veredeld ras. Zij wijzen erop dat de sterke nadruk die wordt gelegd op veiligheidsonderzoek dat moet worden gedaan wanneer een product wordt gezien als ggo, maar niet als het gaat om een conventioneel verkregen ras, de grote spelers in het veld bevoordeelt die als enigen dergelijke kosten kunnen opbrengen. Daardoor wordt het voor kleine bedrijven, die soms nichemarkten bedienen, erg moeilijk gemaakt om gebruik te maken van de nieuwe technieken. In dat verband wordt ook gewezen op een machtsaspect. De grote spelers beschikken in feite over een monopoliepositie, die een (ongewenst) neveneffect is van de vraag naar grotere zekerheid omtrent de veiligheid van producten van nieuwe technieken.

Bovendien wordt door geïnterviewden gewezen op de trend om allerlei onderdelen van de technieken, maar ook producten die verkregen zijn op basis van een specifiek inzicht, te patenteren. Dit levert een ingewikkelde, niet-transparante praktijk van patentering en licentiëring op, die naast de eerdergenoemde aspecten ook economische gevolgen zal hebben.

Het verschil in juridische behandeling van eenzelfde gewas binnen verschillende regelgeving zal volgens geïnterviewden leiden tot grote verwarring. Vermenging van rassen met (sporen van) andere rassen die, bijvoorbeeld, in de VS niet maar ergens anders wél als ggo worden gezien zal leiden tot ingewikkelde rechtszaken, mogelijk gevolgd door kostbare schikkingen. Het is de vraag hoe onder de WTO zal worden omgegaan met de verschillende waardering van eenzelfde ras op basis van zijn status als wel of geen ggo [zie bijvoorbeeld eindnoot 14].

De verwachting is uitgesproken dat acceptatie van de producten door het brede publiek een belangrijke factor zal zijn bij verbetering van de markt.

Verbeterde communicatie over de positieve aspecten van de techniek, waarop hieronder wordt ingegaan, wordt door geïnterviewden uit de sector daarom ook in dit opzicht van belang geacht.

De rol van de media en de rol van verbeterde informatieverstrekking

Over het algemeen reageren de geïnterviewden positief op de wijze waarop in de media (met name in de wetenschapsrubrieken van naam en faam) wordt gesproken over CRISPR/Cas: er wordt goede en zakelijke uitleg gegeven. Acceptatie van de producten door het publiek zal volgens hen een belangrijke economische factor zijn. Naast alle vragen over regelgeving moet daar ook vooral aandacht aan worden gegeven. Als voorbeeld wordt gegeven een goed georganiseerde communicatie en informatieverstrekking over hoe genome editing zal bijdragen aan de oplossing van maatschappelijke vraagstukken, bijvoorbeeld het bevorderen van duurzaamheid in de landbouw, het terugdringen van pesticiden gebruik en het tegengaan van voedselallergieën. De wijze waarop die verbeterde informatieverstrekking wordt opgepakt is echter van groot belang voor de mate van succes. Een van de geïnterviewden geeft bijvoorbeeld aan dat het moeilijk was om het onderwerp inhoudelijk aan de orde te stellen op televisie. Daarvoor zijn initiatieven genomen, maar die zijn gestrand omdat de indruk bestaat dat het onderwerp in die media niet 'sexy' genoeg is. Meer aandacht voor aansprekende toepassingen (zie kader boven) zou hier verandering in kunnen brengen. Dat is van belang voor een goed begrip bij het publiek van de mogelijkheden van de technologie.

De verbeterde informatieverstrekking moet volgens de geïnterviewden niet alleen uit de media komen. Onderzoekers en veredelaars zijn van mening dat zij ook zelf naar buiten moeten treden en de discussie moeten aangaan. Het eerder genoemde DuRPh project wordt in dat verband aangehaald: daar was 10% van het budget gereserveerd voor communicatie. Over de communicatie is gerapporteerd [zie eindnoot 15] dat deze heeft geresulteerd in bekendheid van het project, dat veelal werd gezien als een goed voorbeeld van een bijdrage aan duurzame aardappelteelt door verminderde afhankelijkheid van bestrijdingsmiddelen. De bekendheid en de mogelijk positieve effecten van dit soort van veredeling werden daarmee onderkend.

Wat wordt verwacht van de overheid

Wat de geïnterviewden vooral van de overheid verwachten, is dat zij haar beleidsinspanningen baseert op het besef dat het hier gaat om een ontwikkeling die van groot wetenschappelijk, socio-economisch en maatschappelijk belang is. Een slagvaardige uitstraling van de overheid is nodig voor het realiseren van beleidsmatige oplossingen.

Daarbij laten geïnterviewden blijken te beseffen dat de herziening van de regelgeving veel tijd zal vragen; een periode van 10 jaar wordt algemeen genoemd. Tegelijkertijd wordt de hoop uitgesproken dat bijvoorbeeld een aanpassing van de tekst van Bijlage I B sneller kan worden gerealiseerd.

Een groot probleem dat door geïnterviewden wordt benoemd is dat richtlijn 2001/18 niet 'future proof' is. De richtlijn bevat volgens hen geen goed werkend mechanisme om van de in 30 jaar opgedane ervaringen te leren. De ontwikkelingen gaan nu zo snel dat het begrip van wat mogelijk is met 'gerichte mutagenese' voortdurend moet worden bijgesteld. Een strakke regelgeving zoals de richtlijn 2001/18 kan daar onvoldoende op inspelen. Bovendien verliest de regelgeving door de ontwikkelingen zijn handhaafbaarheid.

Een van de geïnterviewden stelt voor dat voor beleidsthema's als deze, die onderhevig zijn aan voortdurende nieuwe inzichten als resultaat van wetenschappelijk onderzoek, regelgeving zou moeten worden ontwikkeld waarin een 'evaluatie- en herijkingsdatum' is ingebouwd. De regelgeving kan dan directer inspelen op veranderingen waarvan de maatschappelijke relevantie en meerwaarde is vastgesteld.

Kortom: de geïnterviewden spreken de hoop uit dat beleidsmakers op nationaal en Europees niveau bereid zijn meer proactief en communicatief in te spelen op belangrijke ontwikkelingen binnen deze sector die gehinderd worden als gevolg van overregulering.

Volgens geïnterviewden ligt het voor de hand om te gaan naar een meer 'product based' regelgeving, maar ook daar moet geleerd worden van hoe dat in de praktijk uitpakt, bijvoorbeeld in Canada. De geïnterviewden stellen dat regelgeving consistent moet zijn en geen regels op zou moeten leggen aan één product op basis van de wijze van productie, terwijl datzelfde product, maar dan verkregen via een andere productiewijze, niet aan die regels onderhevig is.

De geïnterviewden leggen veel nadruk op de vraag hoe de lidstaten en het Europees Parlement staan ten opzichte van de consequenties van de Hofuitspraak en welke initiatieven worden genomen in Brussel.

Zij wijzen op het besluit van de Raad op 8 november 2019 (2019/1904) 'waarbij de Commissie wordt verzocht een studie voor te leggen in het licht van het arrest van het Hof van Justitie in

zaak C-528/16 betreffende de status van nieuwe genomische technieken in het Unierecht, als ook een voorstel, indien passend in het licht van het resultaat van de studie'. Er wordt op gewezen dat dit besluit is genomen met unanimititeit. Voor de praktische consequenties van de Hofuitspraak zal veel afhangen van de inhoud van deze studie.

Bij de geïnterviewden bestaat het idee dat de gevoelens bij de lidstaten zeer divers zijn. De indruk is dat het Nederlandse voorstel tot wijziging van Bijlage I B zeker niet voor iedereen aanvaardbaar is. Het wordt verstandig geacht om ook te kijken naar andere opties zoals het aanpassen van de definitie van een ggo, en wellicht kan die aanpassing worden gezocht in de formulering van artikel 3 en Bijlage I A.

De geïnterviewden geven aan dat de ontwikkelingen snel gaan, en dat de vragen rond gene editing passen in het grotere geheel van de vragen die er al vele jaren liggen rondom Novel Breeding Techniques. Men geeft echter aan dat het verstandig zou zijn de procesgang in kleine stappen aan te pakken, waarbij eerst de discussie wordt gevoerd over eenvoudige aanpassingen die kunnen worden gemaakt in regelgeving en beleid. Daarbij wordt het belang onderstreept om te opereren vanuit een groep van 'likeminded member states'.

Als belangrijke vraag wordt genoemd hoe de Franse Conseil d'État zal reageren op de Hofuitspraak. Daarover is nog niets bekend. De verwachting is dat daarbij aanpassingen van de Franse wetgeving nodig zullen zijn. Iets vergelijkbaars zal waarschijnlijk gelden voor de Nederlandse regelgeving.

Bij navraag reageren enkele geïnterviewden positief op mogelijkheden om de procedure voor veldexperimenten eventueel te stroomlijnen via een vorm van VOV (zie paragraaf 4.1.3). Een dergelijke aanpak zou bij belanghebbenden worden opgepikt als een signaal dat de overheid bij wil dragen aan de oplossing van de door de Hofuitspraak gerezen problemen. Maar men is zich ook bewust dat dat wel moet gebeuren binnen de mogelijkheden van de regelgeving: een situatie als in Duitsland waar verstrekte vergunningen na de Hofuitspraak moesten worden ingetrokken moet worden voorkomen.

4.2.3 Inzet van de overheid

Het regeerakkoord 2017-2021 vermeldt onder 'Inzet in de Europese unie': 'Nederland zal zich in Europa inzetten voor de toepassing en toelating van nieuwe veredelings technieken, zoals Crispr Cas9, mits daarbij geen soortengrenzen worden overschreden'. (p. 45) In een brief van de minister van I&W aan de Tweede Kamer van 20 juni 2019 wordt hierover opgemerkt: 'Om de Nederlandse ambitie gericht op herziening van de Europese regelgeving en uitzonderingsmogelijkheden voor nieuwe plantveredelings technieken te kunnen realiseren, is Europese actie nodig omdat in de uitspraak van het Europese Hof van Justitie is bevestigd dat daarvoor op nationaal niveau geen beleidsruimte bestaat.' (p. 4) In dezelfde brief wordt vermeld dat een oproep op dit punt van Nederland aan de Europese Commissie breed is gesteund in de Landbouw- en Visserijraad op 14 mei 2019.

Recenter steunde Nederland het besluit van de Raad van de EU van 8 november 2019 (Besluit (EU) 2019/1904) om de Europese Commissie te verzoeken om een studie uit te voeren naar de status van nieuwe genomische technieken in de EU regelgeving en om, afhankelijk van de uitkomst van de studie, met een voorstel voor wetgeving te komen. In een gezamenlijke verklaring met Spanje spreekt de Nederlandse regering uit: 'We cannot afford any delay in achieving a comprehensive way forward and a review that takes into account the efficacy of the GMO legislation is therefore urgently needed.'

Voor het stroomlijnen van procedures voor vergunningverlening onder deel B van de richtlijn 2001/18 is een Kamerbrief van de minister van I&W van 14 oktober 2019 relevant. In die brief gaat het over stroomlijning van procedures voor introductie in het milieu, in dat geval voor toepassingen van gentherapie. Voor toepassing van bepaalde virale vectoren wordt het mogelijk om gebruik te maken van generieke milieuriscoboordelingen, als een van de middelen om de aanvraagprocedure te vereenvoudigen en versnellen. In paragraaf 4.1.3 is een dergelijke mogelijkheid ook geopperd voor producten van gerichte mutagenese.

4.2.4 Conclusie

Inzichten over het belang van de technieken van gerichte mutagenese worden breed gedeeld, ook door degenen die de techniek niet in hun veredeling willen toepassen, maar wel geïnteresseerd zijn in de wetenschappelijke resultaten. Zorgen over de Hofuitspraak worden algemeen gedeeld door degenen die de technieken willen toepassen.

Op dit moment zijn de mogelijkheden om de technieken toe te passen onder ingeperkt gebruik toereikend. Maar aanvragen voor markttoelating van producten van gerichte mutagenese zullen, naar verwachting, leiden tot grote problemen op verschillende vlakken.

De uitstraling van het gebrek aan toepassingsmogelijkheden kan een negatieve invloed hebben op de financiering én op de uitvoering van het onderzoek, als de interesse voor het onderzoek minder wordt bij gebrek aan toepassingsmogelijkheden.

Verplaatsing van het onderzoek naar gebieden buiten de EU wordt wel genoemd, maar daar spelen veel, politieke en marktgerichte, vragen; de mogelijkheid ligt echter zeker wel open. De mogelijkheden om de technieken van gerichte mutagenese in te zetten voor het verkrijgen van nieuwe, duurzame gewassen worden onderschreven. De verwachting is dat langs die weg oplossingen kunnen worden gecreëerd voor grote maatschappelijke problemen.

Daarnaast komt de visie van de biologische landbouw, waar de toepassing van deze technieken niet wenselijk wordt geacht, niet zozeer voort uit technisch-wetenschappelijke maar eerder uit principiële overwegingen. Weliswaar wordt ook daar met belangstelling gekeken naar nieuwe inzichten in de plantenwetenschappen die met nieuwe mutagenesetechnieken worden verworven, maar de technieken zouden alleen kunnen worden toegepast als zij volgens de regelgeving niet leiden tot een gereguleerd ggo. Daarnaast zijn er ook biologische veredelaars die in het geheel geen gebruik willen maken van producten van geïnduceerde mutagenese.

Door degenen die de techniek ook in de praktijk willen toepassen wordt van de overheid vooral een uitstraling verwacht van bereidheid om zich sterk te maken voor aanpassing van de regelgeving, dit omwille van innovatie en ter bescherming van de marktpositie van Nederland in de veredelingssector. Maar daar moeten strategische overwegingen worden gemaakt langs welke weg de invloed het beste kan worden aangewend. Voorstanders van verandering van de regelgeving raden aan om daarbij te opereren vanuit een groep van 'likeminded member states', die de mogelijkheden aftast en op de juiste wijze haalbare voorstellen voor verandering van de regelgeving inbrengt.

Uit de verslaglegging van de activiteiten van de overheid kan worden opgemaakt dat er in EU-verband alert wordt gereageerd en dat daarbij samenwerking wordt gezocht met andere lidstaten. Op het punt van vereenvoudiging van procedures voor introductie in het milieu zijn, in het kader van de vergunningverlening voor gentherapie, initiatieven genomen die ter inspiratie zouden kunnen dienen voor de vereenvoudiging van procedures met betrekking tot toepassingen van gerichte mutagenese in de veredelingssector.

5 Slotconclusies

De juridische analyse van de Hofuitspraak in hoofdstuk 2 leidt tot stellige conclusies. Conventionele mutagenese moet conform de uitspraak worden gezien als een techniek die leidt tot producten die vallen onder de definitie van een ggo, maar die zijn vrijgesteld van de verplichtingen van 2001/18.

Dat geldt voor alle mutanten die gemaakt zijn met technieken die bij het van kracht worden van de richtlijn in 2001 over een 'long safety record' beschikten. Producten van mutagenesetechnieken die niet over zo'n record beschikken zijn eveneens ggo's in de zin van de definitie in 2001/18, waardoor hun vervaardiging en toepassing alleen mag plaatsvinden als aan de voorwaarden van de richtlijn is voldaan en daarvoor vergunning is verleend. In de uitspraak gaat het dan in het bijzonder over technieken van gerichte mutagenese.

Het staat lidstaten vrij om aan de toepassing van producten van conventionele mutagenese, die dus zijn vrijgesteld van de bepalingen van de richtlijn, alsnog nadere regels te stellen. Maar die regels zijn dan additioneel en vallen, vanzelfsprekend, buiten de richtlijn. Daarbij moeten wel de algemene Verdragsbepalingen van de EU, waaronder die van vrije toegang tot de gemeenschappelijke markt, in acht worden genomen. De ruimte om nadere regels te stellen is waarschijnlijk tamelijk beperkt. De regels voor vrij verkeer van goederen zullen het maken van extra restricties, bijvoorbeeld aan vrijgestelde ggo's, waarschijnlijk in de weg staan. Aan de andere kant hebben lidstaten in ieder geval niet de bevoegdheid om producten van mutagenese die wél onder de richtlijn vallen vrij te stellen.

De Hofuitspraak betreft richtlijn 2001/18, over doelbewuste introductie in het milieu, niet 2009/41, voor ingeperkt gebruik van micro-organismen. Maar redelijkerwijs moet worden verondersteld dat de vrijstelling van mutagenese daar op dezelfde wijze moet worden geïnterpreteerd als in 2001/18. Wel is het zo dat 2009/41 geen werking heeft op handelingen onder ingeperkt gebruik met planten en dieren. Daar zou in principe een terrein liggen waarop de Hofuitspraak geen werking heeft en waar de nationale wetgever zijn eigen regels kan stellen.

De nationale wetgever heeft ook enige speelruimte voor het regelen van de introductie in het milieu voor veldexperimenten, die geen EU brede toelatingsprocedure vergen. Daar bestaat een mogelijkheid om in ieder geval de vergunningverlening voor producten van gerichte mutagenese te stroomlijnen.

De Hofuitspraak laat veel vragen open, die hun oorsprong vinden in onduidelijkheden in 2001/18. De vraag blijft: wat is 'bewezen veiligheid'? Welke interpretatieruimte is er? En de belangrijkste vraag: bij wie ligt de bevoegdheid om bewezen veiligheid nader uit te leggen? De crux van de Hofuitspraak ligt in het verschil dat wordt gemaakt tussen de aangetoonde veiligheid van producten van conventionele mutagenese en de onbewezen staat van veiligheid van producten van gerichte mutagenese. Een uitgebreide natuurwetenschappelijke analyse van beide soorten van mutagenese laat zien dat bewezen veiligheid, of een 'long safety record', geen reden is om dat onderscheid te maken. Op de eerste plaats moet erop gewezen worden dat 'veiligheid' principieel in geen enkel geval bewezen kan worden, alleen de waarschijnlijke

afwezigheid van een specifiek genoemd veiligheidsrisico kan aannemelijk worden gemaakt. Maar juist dan blijkt dat ook conventionele mutagenese niet voldoet aan de eis dat er geen specifieke veiligheidsvragen open staan. In tegendeel, het is bekend dat mutaties kunnen leiden tot het ontstaan van mogelijk schadelijke eigenschappen, maar die worden (kennelijk) opgemerkt en tegengegaan door de tests waaraan mutanten tijdens hun ontwikkeling tot een aanvaard ras worden onderworpen. Op natuurwetenschappelijke gronden is er dus geen reden om vanwege veiligheid onderscheid te maken in de behandeling van beide soorten mutagenese in de regelgeving: wat geldt voor de één zou, wetenschappelijk gezien, moeten gelden voor de ander.

De Hofuitspraak heeft ook consequenties voor de verordeningen over voedsel- en veevoederveiligheid, etikettering en grensoverschrijdend verkeer (1829/2003, 1830/2003 en 1946/2003), waarin producten van (conventionele) mutagenese niet worden gezien als ggo's. Hoe daarmee omgegaan gaat worden zal wellicht in eerste instantie blijken uit de uitspraak die de Franse Conseil d'État zal moeten doen op basis van de Hofuitspraak. Het is nog niet bekend wanneer die uitspraak verwacht kan worden en wat van de inhoud mag worden verwacht. Daarnaast brengen de procedures voor toelating tot de markt onder 1829/2003 en 1830/2003 ernstige problemen mee voor producten van gerichte mutagenese. Er wordt algemeen onderkend dat het niet mogelijk is om een dergelijk product te onderscheiden van een product met eenzelfde mutatie dat verkregen is op natuurlijke wijze of met conventionele mutagenese. Voor toelating tot de markt wordt in de EU echter zo'n methode wel geëist.

Er zullen ook verwarrende situaties ontstaan als producten van gerichte mutagenese van buiten de EU op de markt worden gebracht binnen de Unie. Als daarbij geen aanduiding van de gebruikte techniek wordt gegeven, zal het in de praktijk onmogelijk zijn om hun status als ggo juridisch sluitend te bewijzen.

SDN-1 en SDN-2 technieken maken gebruik van processen die van nature in de cel verlopen. Dubbelstrengs DNA breuken treden op en moeten voor behoud van de cel langs natuurlijke weg gerepareerd worden. Een van de processen daarbij is recombinatie in de vorm van non-homologous end joining of van homologe recombinatie. Deze processen vormen de basis van gerichte mutagenese en zijn ook de basis van (een deel van) de conventionele mutagenese. Om deze reden zou de conclusie moeten worden getrokken dat de techniek van gerichte mutagenese leidt tot veranderingen in het DNA van een organisme die ook onder natuurlijke omstandigheden door recombinatie worden verkregen. Producten van die mutagenese zijn dan geen ggo volgens de definitie.

Producten van zowel conventionele als van gerichte mutagenese zijn niet inherent veilig, om dezelfde reden: niet elke verandering in het DNA leidt tot een wenselijk resultaat. Maar andere aspecten van mutagenese zijn wel wenselijk: het is de drijvende kracht van de evolutie, die op vergelijkbare wijze mogelijkheden biedt in verschillende vormen van veredeling, of bij het corrigeren van 'fouten' in het DNA bij genetisch bepaalde aandoeningen. Bij die verschillende toepassingen van mutagenese stelt de aard van de toepassing zijn eisen aan de manier waarop er toezicht wordt uitgeoefend op de uitvoering, ook reeds bij de toepassing van conventionele mutagenese.

Er zal dus wel degelijk sprake zijn van een vorm van toezicht na toepassing van gerichte mutagenese, ook als die is vrijgesteld van 2001/18. In de plantenveredeling kan dat gebeuren volgens de staande praktijk die nu geldt voor de conventionele mutagenese. Voor gerichte mutagenese via SDN-1 en SDN-2, waarbij gebruik wordt gemaakt van variaties op (binnen één soort) bestaande genetische informatie, is zo'n vorm van toezicht een meer realistische insteek dan die van de ggo-regelgeving die, door haar aard, ieder geval langs dezelfde meetlat legt.

De Hofuitspraak heeft geleid tot veel reacties in de wetenschappelijke wereld. De boventoon wordt daarbij gevoerd door onbegrip over de regelgeving. De uitspraak versterkt dit onbegrip en maakt duidelijk dat de ggo-regelgeving niet 'future-proof' is en in toenemende mate uit de pas loopt met de realiteit. De opvatting dat een mutant een ggo is valt in wetenschappelijke termen al lastig in te zien. Het (oorspronkelijke) idee was immers dat het bij ggo's gaat over producten van uitwisseling met genetisch materiaal van *buiten* de soortgrens.

Onder de voor dit rapport geïnterviewde wetenschappers en betrokkenen uit de plantenveredelingssector bestaat brede overeenstemming dat het onwenselijk is om producten van gerichte mutagenese onder de ggo-regelgeving te laten vallen. Gerichte mutagenese maakt het mogelijk om snel(ler) en efficiënt(er) nieuwe rassen te vervaardigen die tegemoetkomen aan problemen die in de maatschappij leven. Experts en wetenschappers vrezen dat Nederland en de EU kansen mislopen in de ontwikkeling van deze nieuwe rassen. Er is veel vraag naar deze gewassen, en zij worden op meerdere plaatsen ontwikkeld. Bij de toelating van ggo's tot de markt is een impasse ontstaan die door de uitspraak niet is doorbroken. De facto kunnen deze gewassen daardoor niet op de markt worden gebracht.

Daarnaast bestaat de mening van de biologische sector dat gerichte mutagenese geen optie is voor de biologische veredeling, in ieder geval niet zolang de producten van de techniek worden gezien als gereguleerde ggo's. Maar ook als producten van gerichte mutagenese niet (langer) worden gezien als gereguleerde ggo's zal dat deel van de biologische sector dat alle (geïnduceerde) mutagenese afwijst geen gebruik maken van de technieken.

De overheid heeft aangegeven dat zij het van belang vindt dat technieken van gerichte mutagenese worden ingezet voor de vervaardiging van nieuwe plantenrassen, en dat daarvoor herziening van de richtlijn 2001/18 gewenst is. Er wordt onderkend dat dat een lang proces kan zijn. Daarom wordt het door de (potentiële) gebruikers van de technieken van groot belang gevonden dat de overheid een duidelijk toekomstperspectief creëert, en zich inzet om de technische know-how te behouden en het onderzoek te stimuleren, ook al liggen de toepassingsmogelijkheden misschien pas in de verdere toekomst.

Referenties

- Albors-Llorens, A. (2014). Judicial protection before the Court of Justice of the European Union. In Barnard, C., & Peers, S. (eds.), *European Union Law*. Oxford: Oxford University Press, p. 251-264.
- Antenbrink, F., & Vedder, H.H.B. (2017). *Recht van de Europese Unie*. Den Haag: Boom juridisch.
- Barents, R., & Brinkhorst, L.J. (2012). *Grondlijnen van Europees recht*. Deventer: Kluwer.
- Berg, P., Baltimore, D., Brenner, S. et al. (1975) Summary Statement of the Asilomar Conference on Recombinant DNA Molecules Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72, 1981-1984.
- Botstein, D. en Shortle, D. (1985) Strategies and applications of in vitro mutagenesis. Science, 229, 1193-1201.
- Brown, L.N., & Kennedy, T. (2000). *The Court of Justice of the European Communities*. London: Sweet & Maxwell.
- Committee on Recombinant DNA Molecules, Washington DC, USA (1974) Potential Biohazards of Recombinant DNA Molecules Proc. Nat. Acad. Sci. USA 71, 2593-2594.
- Flint, A.P.F. en Woolliams, J.A. (2008) Precision animal breeding. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 363, 573–590.
- Gilbert, L.A., Larson, M.H., Morsut, L. et al. (2013) CRISPR-mediated modular RNA-guided regulation of transcription in eukaryotes. Cell 154: 442–451.
- Haverkort, A.J., Boonekamp, P.M., Hutten, R. et al. (2016) Durable Late Blight Resistance in Potato Through Dynamic Varieties Obtained by Cisgenesis: Scientific and Societal Advances in the DuRPh Project. Potato Research 59, 35–66. doi: 10.1007/s11540-015-9312-6
- Hong, J-S en Ames, B.N. (1971) Localized Mutagenesis of Any Specific Small Region of the Bacterial Chromosome. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 68, 3158-3162,
- Jaganathan, D., Ramasamy, K., Sellamuthu, G. et al. (2018) CRISPR for Crop Improvement: An Update Review. Front. Plant Sci. 9, article 985, doi: 10.3389/fpls.2018.00985
- Klimas, T., & Vaičiukaitė, J. (2008). The law of recitals in European Community legislation. *ILSA Journal of International Comparative Law*, 15(1), p. 61-94.
- Li, J., Sun, Y., Du, J. et al. (2017) Generation of Targeted Point Mutations in Rice by a Modified CRISPR/Cas9 System. Molecular Plant 10, 526–529
- Liu, X., Wu, S., Xu, J. et al. (2017) Application of CRISPR/Cas9 in plant biology. Acta Pharmaceutica Sinica 7, 292–302
- Malzahn, A., Lowder, L. en Qi, Y (2017) Plant genome editing with TALEN and CRISPR. Cell Biosci) 7, article 21 DOI 10.1186/s13578-017-0148-4

- Mampuy, R. & Poort, L. (2019). Controversy first: factors limiting the success of Directive (EU) 2015/412 for national decision-making on the cultivation of GM crops. *Law, Innovation and Technology*, p. 1-28.
- Mba, C., Afza, R., Bado et al. (2010) Induced Mutagenesis in Plants Using Physical and Chemical Agents. pp. 111-130 in: Davey, M.R. and Anthony, P. *Plant Cell Culture: Essential Methods*. John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 978-0-470-68648-5.
- McAuliffe, K. (2013). The limitations of a multilingual legal system. *International Journal for the Semiotics of Law*, 26, p. 861-882.
- Scheben, A., Wolter, F., Batley, J. et al. (2017) Towards CRISPR/Cas crops – bringing together genomics and genome editing. *New Phytologist* 216, 682–698. doi: 10.1111/nph.14702
- Schutze, R. (2018). *European Union Law*, Cambridge: Cambridge University Press 2018.
- Shah, S.Z., Rehman, A., Nasir, H, Bakhtawar, A.A. et al. (2019) Advances In Research On Genome Editing Crispr-Cas9 Technology. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 31, 108-122.
- Somsen, J. (2018a). *Confédération Paysannes*: grensoverschrijdend jurisprudentieel actualiseren van de Richtlijn inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu? *Nederland tijdschrift voor Europees recht*, 7/8, p. 282-290.
- Somsen, J. (2018b). Scientists edit genes, courts edit directives: Is the Court of Justice fighting uncertain scientific risk with certain constitutional risk? *European Journal of Risk Regulation*, 9, p. 701-718.
- Soyk, S., Muller, N.A., Park, S.J. et al. (2017) Variation in the flowering gene SELF PRUNING 5G promotes day-neutrality and early yield in tomato. *Nature Genetics* 49:,162–168.
- Sprink, T., Eriksson, D., Schiemann, J. et al. (2016) Regulatory hurdles for genome editing: process- vs. product-based approaches in different regulatory contexts. *Plant Cell Rep* 35, 1493 doi: 10.1007/s00299-016-1990-2
- Vauchez, A. (2012). Keeping the dream alive: The European Court of Justice and the transnational fabric of integrationist jurisprudence. *European Political Science Review*, 4(1), p. 51-71.
- Waters, S. (2010). Globalization, the Confédération Paysanne, and symbolic power. *French Politics, Culture & Society*, 28(2), p. 96-117.

Eindnoten

Eindnoot 1:

Bepalingen in richtlijn 2001/18 omtrent de definitie van een ggo (artikel 2.2) en vrijstelling van ggo's van de bepalingen van de richtlijn (Artikel 3).

Artikel 2: Definities

In deze richtlijn wordt verstaan onder:

...

2. genetisch gemodificeerd organisme (GGO): een organisme, met uitzondering van menselijke wezens, waarvan het genetische materiaal veranderd is op een wijze welke van nature door voortplanting en/of natuurlijke recombinitie niet mogelijk is.

Volgens deze definitie:

- a) vindt in elk geval genetische modificatie plaats indien een van de in bijlage I A, deel 1, genoemde technieken wordt toegepast;
- b) worden de in de bijlage I A, deel 2, genoemde technieken niet beschouwd als technieken die tot genetische modificatie leiden;

Bijlage I A, deel 1

De in artikel 2, lid 2, onder a), bedoelde genetische modificatietechnieken zijn onder andere:

1. recombinant-nucleïnezuurtechnieken waarbij nieuwe combinaties van genetisch materiaal worden gevormd door de invoeging van ongeacht op welke wijze buiten een organisme vervaardigde nucleïnezuurmoleculen in een virus, bacterieel plasmide of ander vectorsysteem en de opneming daarvan in een gastheerorganisme waarin ze van nature niet voorkomen maar waarin ze blijvend vermenigvuldigd kunnen worden;

...

Artikel 3 Vrijstellingen

1. Deze richtlijn is niet van toepassing op organismen die zijn verkregen door middel van de in bijlage I B vermelde genetische modificatietechnieken.

...

Bijlage I B In artikel 3 bedoelde technieken

Genetische modificatietechnieken/methoden waarbij organismen worden verkregen die van de richtlijn worden uitgesloten, mits daarbij geen andere recombinant-nucleïnezuurmoleculen of genetisch gemodificeerde organismen worden gebruikt dan met behulp van een of meer van de volgende technieken/methoden zijn vervaardigd, zijn:

1. mutagenese;

...

Opmerking:

Het begrip 'voortplanting' dat wordt gebruikt in artikel 2.2 is ongelukkig.

Wat wordt bedoeld is het proces waarbij genetisch materiaal wordt uitgewisseld, dat bijvoorbeeld onderdeel uit *kan* maken van het voortplantingsproces, als daarmee bedoeld wordt 'geslachtelijke voortplanting'. In inhoudelijke discussies over de regelgeving kan daarom beter het begrip 'kruising' worden gebruikt.

Het is opmerkelijk dat de versies van 2001/18 in verschillende talen op dit punt niet in lijn zijn.

De Duitse versie gebruikt 'Kreuzung', 'kruising' dus. De Engelse versie gebruikt 'mating' dat eveneens een geslachtelijk proces veronderstelt. Beide termen zijn van toepassing bij planten, dieren en bij micro-organismen.

De Spaanse en Italiaanse tekst gebruiken termen die vertaald 'paring' en 'copulatie' betekenen, termen die alleen worden gebruikt voor de geslachtelijke voortplanting van dieren. Slecht bruikbare begrippen zijn 'voortplanting', een niet-eenduidige term die wordt gebruikt in de Nederlandse en Deense tekst, en 'vermenigvuldiging' (in de Franse tekst), een term die nog minder eenduidig is.

In (internationale) discussies zal de Engelse tekst bij voorkeur worden gebruikt.

De Engelse tekst luidt:

Directive 2001/18/EC, Article 2: Definitions For the purposes of this Directive:

...

2. genetically modified organism (GMO) means an organism, with the exception of human beings, in which the genetic material has been altered in a way that does not occur naturally by mating and/or natural recombination;

Within the terms of this definition:

(a) genetic modification occurs at least through the use of the techniques listed in Annex I A, part 1;

(b) the techniques listed in Annex I A, part 2, are not considered to result in genetic modification;

Annex I A, Part 1:

Techniques of genetic modification referred to in Article 2(2)(a) are inter alia:

(1) recombinant nucleic acid techniques involving the formation of new combinations of genetic material by the insertion of nucleic acid molecules produced by whatever means outside an organism, into any virus, bacterial plasmid or other vector system and their incorporation into a host organism in which they do not naturally occur but in which they are capable of continued propagation;

(2) techniques involving the direct introduction into an organism of heritable material prepared outside the organism including micro-injection, macro-injection and micro-encapsulation;

...

Eindnoot 2:

De replicatie van DNA is op zichzelf nauwkeurig, maar er worden bij de replicatie onvermijdelijk foute basen, de bouwstenen van DNA, geïntroduceerd in het gerepliceerde DNA, met een frequentie van ongeveer 10^{-10} (frequentie van inbouw van een 'verkeerde' base is ongeveer 10^{-8} , waarvan 99% wordt gerepareerd, met name door 'proofreading' door DNA polymerase).

Mutagenese vindt ook plaats als gevolg van DNA-schade veroorzaakt door fysische of chemische inwerking op het DNA, bijvoorbeeld door straling en door stoffen die reageren met basen in het DNA. Deze vorm van mutagenese vindt plaats onder milieuomstandigheden, maar kan ook opzettelijk worden toegepast.

Er zijn verschillende systemen in de cel die DNA schade herkennen en repareren, waarbij de reparatie primair gericht is op het intact houden van de DNA structuur, niet per se het intact houden van de informatie in het DNA. Bij het herstel worden met relatief hoge frequentie fouten gemaakt, die leiden tot mutaties in het genetisch materiaal.

Eindnoot 3:

Bij de veredeling van hogere organismen wordt gestreefd naar het verkrijgen van een gewenste verandering van een individu. Voorbeelden zijn verandering van het uiterlijk, de bruikbaarheid

of het karakter van een dier, of bijvoorbeeld een verandering van het uiterlijk, de agronomische bruikbaarheid, de voedingswaarde of de verminderde giftigheid van een plant. Deze nieuwe eigenschappen kunnen al in principe aanwezig zijn in de genetische code van het individu. In dat geval moet er 'slechts' een mutatie worden gevonden die de eigenschap in de gewenste zin verandert. Men spreekt dan van mutatieveredeling. De eigenschap kan ook reeds voorkomen in kruisbare verwanten van het individu. In dat geval kan de eigenschap worden overgebracht in kruisingsprogramma's.

Eindnoot 4:

Enkele citaten uit de historische discussie over de mogelijke risico's van 'recombinant DNA':
'The new techniques, which permit combination of genetic information from very different organisms, place us in an area of biology with many unknowns. Even in the present, more limited conduct of research in this field, the evaluation of potential biohazards has proved to be extremely difficult. It is this ignorance that has compelled us to conclude that it would be wise to exercise considerable caution in performing this research.' (Berg et al., 1975)

'Several groups of scientists are now planning to use this technology to create recombinant DNAs from a variety of other viral, animal, and bacterial sources. Although such experiments are likely to facilitate the solution of important theoretical and practical biological problems, they would also result in the creation of novel types of infectious DNA elements whose biological properties cannot be completely predicted in advance. There is serious concern that some of these artificial recombinant DNA molecules could prove biologically hazardous.' (Committee on Recombinant DNA Molecules, 1975)

Eindnoot 5:

COM(88) 160, Definities:

Artikel 2. In deze richtlijn wordt verstaan onder:

...

2. *Genetisch gemodificeerd organisme* (hierna te noemen GMO [sic!]): een organisme waarvan het genetisch materiaal op een zodanige wijze is veranderd, dat de door geslachtelijke voortplanting en recombinatie gegeven natuurlijke grenzen worden overschreden. In bijlage I worden de onder deze definitie vallende technieken van genetische modificatie opgesomd.

[De Engelse tekst gebruikt in plaats van 'grenzen': 'barriers' dat de onmogelijkheid van het overschrijden beter weergeeft]

Bijlage I:

Onder genetisch gemodificeerde organismen worden organismen verstaan die kunnen worden verkregen met behulp van technieken zoals recombinant DNA, micro-injectie, macro-injectie, micro-encapsulatie, kerntransplantatie, organeltransplantatie, celfusie en genetische manipulatie van virussen.

De Engelse tekst luidt:

Article 2. For the purpose of this Directive:

...

2. Genetically modified organism (hereinafter referred to as GMO) is an organism in which the genetic material is altered in a way that passes the natural barriers of mating and recombination. Annex I indicates the techniques by which such genetic alterations can be obtained.

Annex I:

Genetically modified organisms are organisms which can be obtained by such techniques as recombinant DNA, micro-injection, macro-injection, micro-encapsulation, nuclear and organal transplantation or genetic manipulation of viruses.

Opmerkelijk is dat het Commissieontwerp voor 90/219, de ingeperkt gebruik richtlijn (eveneens in COM(88) 160), een veel duidelijkere definitie van een ggo geeft:

“genetisch gemodificeerd organisme”: elk organisme dat is afgeleid van een nieuw gevormde combinatie van genetisch materiaal door de invoeging van nucleïnezuurmoleculen die op welke manier dan ook buiten de cel zijn geproduceerd, in een virus, bacterieel plasmide of ander vectorsysteem, zodat zij kunnen worden opgenomen in een gastheerorganisme waarin zij van nature niet voorkomen, maar waarin zij in staat zijn zichzelf continu te reproduceren.’

Eindnoot 6:

Uit de overwegingen van COM(88) 160 (ontwerp voor de richtlijn 90/220):

Overwegende dat in artikel 2, punt 2, en bijlage I van deze richtlijn nieuwe technieken voor genetische modificatie worden omschreven;

dat technieken, waarvan de toepassing op gewassen ingeburgerd is en waarvan de veiligheid gebleken is, niet onder de definities van artikel 2, punt 2, of bijlage I vallen;

Opmerking:

‘... waarvan de toepassing op gewassen ingeburgerd is’:

Het ‘ingeburgerd zijn’ van een techniek heeft feitelijk geen betekenis. Vergelijking met de Engelse tekst leert dat bedoeld wordt dat ‘de technieken conventioneel gebruikt zijn’ op ... In deze tekst worden alleen ‘gewassen’ genoemd, de Engelse tekst noemt ‘crop plants and livestock’ (‘gewassen en vee’).

Een vergelijkbare overweging komt terug in overweging 17 van richtlijn 2001/18/EC (dezelfde overweging staat in de richtlijn 90/220):

(17) Deze richtlijn dient niet van toepassing te zijn op organismen die zijn verkregen door bepaalde technieken van genetische modificatie die bij wege van overeenkomst [bedoeld wordt: conventioneel] in een aantal toepassingsgevallen zijn gebruikt en die hun veiligheid reeds hebben bewezen.

Opmerking:

De Nederlandse versie is slecht bruikbaar door de formulering ‘technieken ... die hun veiligheid reeds hebben bewezen’. ‘Veiligheid’ van een proces of producten kan niet worden ‘bewezen’. De veiligheid hangt af van de eigenschappen van het product van een proces, in combinatie met het gebruik van het product.

De Engelse versies van overweging 17 spreekt dan ook van ‘a long safety record’ van de technieken, zonder overigens de eisen te definiëren waaraan zo’n record zou moeten voldoen.

Misschien geeft de Spaanse versie nog wel de duidelijkste omschrijving: technieken ‘waarvoor ruime ervaring is opgedaan met veilig gebruik’ (‘de los que se dispone de una amplia experiencia de utilización segura’. Maar ook dat roept vragen op: wat is precies ‘veilig gebruik’, en wat betekent ‘lang’. (Er kan bijvoorbeeld ruime ervaring zijn met het veilig gebruik van onveilige stoffen, als de goede veiligheidsmaatregelen maar zijn genomen.)

De Engelse teksten luiden:

COM(88) 160:

Whereas new techniques of genetic modification are defined in Article 2 (2) and Annex I of this Directive;

whereas those techniques which have conventionally been used with crop plants and livestock with an excellent safety record are not covered by the definition of Article 2 (2) or Annex I;

2001/18:

(17) This Directive should not apply to organisms obtained through certain techniques of genetic modification which have conventionally been used in a number of applications and have a long safety record.

Eindnoot 7:

2001/18/EG: Doel van de richtlijn en verplichtingen die eruit voortvloeien.

Artikel 1 Doel:

Overeenkomstig het voorzorgsbeginsel is het doel van deze richtlijn de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten en de bescherming van de [gezondheid van de mens] en het milieu bij: . de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu ...; [of] het in de handel brengen in de Gemeenschap van genetisch gemodificeerde organismen als product of in producten.

Opmerking:

De tekst geeft 'volksgezondheid' in plaats van 'gezondheid van de mens', zoals het staat in artikel 4 en ook in de Engelse tekst van artikel 1.

'Volksgezondheid' doet veronderstellen dat het zou gaan om de gezondheid in medische zin, maar dat is niet het geval. Daarom is hier gekozen voor '[gezondheid van de mens]' in artikel 1.

Artikel 4 Algemene verplichtingen

1. De lidstaten dragen er, overeenkomstig het voorzorgsbeginsel, zorg voor dat alle nodige maatregelen worden genomen ter voorkoming van negatieve effecten [die zouden kunnen voortkomen uit] de doelbewuste introductie en het in de handel brengen van GGO's op de gezondheid van mens en [het] milieu.

Opmerking:

'...die zouden kunnen voortkomen uit' staat wel in de Engelse tekst, niet in de Nederlandse versie.

De Engelse versie luidt:

Article 1, Objective:

In accordance with the precautionary principle, the objective of this Directive is to approximate the laws, regulations and administrative provisions of the Member States and to protect human health and the environment when: carrying out the deliberate release into the environment of genetically modified organisms ... [or] placing on the market genetically modified organisms as or in products within the Community.

Article 4, General Obligations, 1:

Member States shall, in accordance with the precautionary principle, ensure that all appropriate measures are taken to avoid adverse effects on human health and the environment which might arise from the deliberate release or the placing on the market of GMOs.

Eindnoot 8:

Omschrijving van de toepassing van het voorzorgsbeginsel in COM(2000) 1:

4. Het voorzorgsbeginsel moet gezien worden binnen een gestructureerde aanpak van een uit drie stappen bestaande risicoanalyse: risico-evaluatie, risicobeheer en risicomelding.

Het voorzorgsbeginsel dat hoofdzakelijk door besluitvormers bij risicobeheersing gehanteerd wordt, mag niet worden verward met het voorzichtigheidsbeginsel dat de wetenschappers bij hun evaluatie van wetenschappelijke gegevens toepassen.

Toepassing van het voorzorgsbeginsel veronderstelt dat potentieel gevaarlijke gevolgen van een verschijnsel, product of proces zijn vastgesteld en dat het risico door een wetenschappelijke evaluatie met onvoldoende zekerheid kan worden bepaald.

Toepassing van een beleid op basis van het voorzorgsbeginsel dient te beginnen met een zo volledig mogelijke wetenschappelijke evaluatie en, zo mogelijk, in iedere fase de onzekerheidsgraad vaststellen.

5. Besluitvormers moeten weten in hoeverre de resultaten van de evaluatie van de beschikbare wetenschappelijke informatie onzeker zijn. Het beoordelen van het voor de maatschappij 'aanvaardbare' risico is bij uitstek een politieke taak. Besluitvormers die met een onacceptabel risico, wetenschappelijke onzekerheid of verontrusting bij het publiek geconfronteerd worden, hebben de plicht om een antwoord te zoeken. Daarom moet met al deze factoren rekening worden gehouden.

In sommige gevallen kan het juiste antwoord zijn om niet te handelen of althans geen bindende maatregel in te voeren. Als besloten wordt om te handelen zijn er allerlei mogelijkheden: van een bindende maatregel tot een onderzoekproject of een aanbeveling.

De besluitvormingsprocedure moet transparant zijn en alle betreffende partijen moeten er zo vroeg en zo veel mogelijk bij worden betrokken.

6. Indien moet worden gehandeld, dienen maatregelen op grond van het voorzorgsbeginsel onder meer:
- in verhouding te staan tot het gekozen beschermingsniveau,
 - bij toepassing niet tot discriminatie te leiden,
 - samen te hangen met eerdere soortgelijke maatregelen,
 - te berusten op een onderzoek naar de mogelijke voordelen en kosten van wel of niet handelen (waaronder indien wenselijk en uitvoerbaar een economische kosten-batenanalyse),
 - in het licht van nieuwe wetenschappelijke gegevens opnieuw te worden bekeken en
 - aan te [kunnen] geven wie de taak heeft om het wetenschappelijk bewijs te verstrekken dat voor een vollediger risico-evaluatie nodig is.

Eindnoot 9:

Het 'precautionary principle' wordt in 2001/18 genoemd op de volgende plaatsen:

Overweging 8:

Bij het opstellen van deze richtlijn is rekening gehouden met het voorzorgsbeginsel, en daar moet ook rekening mee worden gehouden bij de uitvoering van deze richtlijn.

Artikel 1 Doel:

Overeenkomstig het voorzorgsbeginsel is het doel van deze richtlijn de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten en de bescherming van de [gezondheid van de mens] en het milieu ... [zie ook eindnoot 6].

Artikel 4 Algemene verplichtingen:

1. De lidstaten dragen er, overeenkomstig het voorzorgsbeginsel, zorg voor dat alle nodige maatregelen worden genomen ter voorkoming van negatieve effecten van de doelbewuste introductie en het in de handel brengen van GGO's op de gezondheid van mens en milieu. ...

Bijlage II B:

B Algemene beginselen:

Overeenkomstig het voorzorgsbeginsel moeten bij de uitvoering van de milieurisicobeoordeling de volgende algemene beginselen worden nageleefd: ...

Eindnoot 10:

De Richtlijn van de Commissie (EU) 2018/350 geeft nieuwe aanwijzingen over de stappen van de in richtlijn 2001/18 beschreven milieurisicoanalyse. Over de 'probleemformulering' wordt het volgende gezegd (in de bijlage, C3, stappen in de milieurisicoanalyse):

Probleembeschrijving, met inbegrip van gevarenidentificatie

In de probleembeschrijving:

- a) moeten alle met de genetische modificatie verband houdende wijzigingen in de kenmerken van het organisme worden geïdentificeerd, door de kenmerken van het ggo te vergelijken met die van de gekozen niet-genetisch gemodificeerde comparator onder vergelijkbare introductie- of gebruiksomstandigheden;
- b) moeten alle mogelijke schadelijke effecten op de menselijke gezondheid of het milieu die verband houden met de onder a) hierboven geïdentificeerde wijzigingen worden geïdentificeerd.
- ...
- c) moeten relevante beoordelingseindpunten worden geïdentificeerd. Die mogelijke schadelijke effecten op de geïdentificeerde beoordelingseindpunten worden in de volgende stappen van de risicobeoordeling behandeld;
- d) moeten de blootstellingsroutes of andere mechanismen waarlangs schadelijke effecten kunnen optreden, worden geïdentificeerd en beschreven.
- ...
- e) moeten toetsbare hypothesen worden geformuleerd en relevante metingseindpunten worden bepaald om, waar mogelijk, een kwantitatieve beoordeling van het mogelijke schadelijke effect of de mogelijke schadelijke effecten mogelijk te maken;
- f) moet met mogelijke onzekerheden, met inbegrip van hiaten in de kennis en methodologische beperkingen, rekening worden gehouden.

Om een goede vergelijking te kunnen maken met de internationale literatuur over de milieurisicoanalyse volgt hier ook de Engelse versie van deze tekst.

De Engelse tekst luidt:

'Problem formulation including hazard identification

The problem formulation shall:

- (a) identify any changes in the characteristics of the organism, linked to the genetic modification, by comparing the characteristics of the GMO with those of the chosen non-genetically modified comparator under corresponding conditions of release or use;
- (b) identify potential adverse effects on human health or the environment which are linked to the changes that have been identified under point (a) above;
- ...
- (c) identify relevant assessment endpoints. Those potential adverse effects that could impact the identified assessment endpoints shall be considered in the next steps of the risk assessment;
- (d) identify and describe the exposure pathways or other mechanisms through which adverse effects may occur.
- ...
- (e) formulate testable hypotheses, and define relevant measurement endpoints, to allow, where possible, a quantitative evaluation of the potential adverse effect(s);
- (f) consider possible uncertainties, including knowledge gaps and methodological limitations.'

Eindnoot 11:

Overweging 5 van de richtlijn 2018/350 stelt:

Ter aanpassing aan de technische vooruitgang en rekening houdend met de ervaring die is opgedaan op het gebied van de milieurisicobeoordeling van genetisch gemodificeerde planten, moeten de essentiële onderdelen van de richtsnoeren in richtlijn 2001/18/EG worden geïntegreerd. Daarbij moet het beginsel dat de milieurisicobeoordeling per geval [‘case-by-case’] worden verricht, in acht worden genomen.

Eindnoot 12:

Nota van toelichting bij het Besluit genetisch gemodificeerde organismen milieubeheer 2013.

5.2 Definitie ggo en ggo-verordeningen:

‘In dit besluit is bij de definitie van een *genetisch gemodificeerd organisme* gekozen om aan te sluiten bij de definitie van ggo als bepaald in de Europese verordeningen en niet bij de definitie van richtlijn 2001/18. De reden hiervoor is gelegen in het volgende. De definitie van een *genetisch gemodificeerd organisme* (zoals gehanteerd in richtlijn 2001/18 en richtlijn 2009/41) houdt in dat de gebruikte techniek – waarmee een wijziging in het genetisch materiaal van een organisme wordt aangebracht – tot gevolg heeft dat dat organisme *al dan niet* een genetisch gemodificeerd organisme is dat *al dan niet* vrijgesteld is van de bepalingen van de ggo-regelgeving. Deze ingewikkelde systematiek van richtlijn 2001/18 en richtlijn 2009/41 bepaalt voor een groot deel de werkingssfeer van de Europese ggo-regelgeving. De definitie van een genetisch gemodificeerd organisme met de verschillende technieken is echter op een andere wijze vormgegeven bij de verordeningen 1829/2003, 1830/2003 en 1946/2003. Bij deze verordeningen is de systematiek vereenvoudigd en worden er *geen* technieken meer onderscheiden die wel leiden tot een ggo maar zijn vrijgesteld van de ggo-regelgeving. Bij de verordeningen leidt slechts de gebruikte techniek tot een organisme dat *al dan niet* een genetisch gemodificeerd organisme is. Een en ander is in de verordeningen dus op een simpeler wijze uitgewerkt en dit kan worden gezien als de laatste stand der techniek met betrekking tot de ggo-definitie. De verordeningen zijn immers in 2003 tot stand gekomen terwijl richtlijn 2001/18 in 2001 is gemaakt, en ook richtlijn 2009/41 feitelijk van oudere datum is omdat het een herschikking betreft van richtlijn 90/219/EG die laatstelijk in 1998 ingrijpend gewijzigd was. Het uiteindelijke effect van de indeling van de technieken op de werkingssfeer is bij de richtlijnen en bij de verordeningen echter hetzelfde. De eenvoudiger vormgeving van de ggo-definitie in de verordeningen heeft daarbij als voordeel dat de definitie van de verordeningen aansluit bij het spraakgebruik met betrekking tot welke technieken tot ggo’s of niet ggo’s leiden. Volgens het spraakgebruik en de verordeningen leiden de technieken mutagenese en celfusie van plantencellen *niet* tot een ggo. Overeenkomstig richtlijn 2001/18 leiden mutagenese en celfusie van plantencellen wel tot een ggo maar is deze *niet* vergunningplichtig. In dit besluit is er derhalve voor gekozen om aan te sluiten bij de systematiek en de definitie van een ggo zoals gehanteerd in de ggo-verordeningen. De implementatie van de definitie ggo van de verordeningen leidt langs een andere weg tot hetzelfde resultaat als de implementatie van de ggo-definitie van richtlijn 2009/41 en richtlijn 2001/18 zou hebben gehad. Het Besluit ggo voldoet derhalve op dit punt ook aan deze richtlijnen.’

Eindnoot 13:

‘Living Modified Organism’ in het Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity

‘Article 3 Use of terms

For the purposes of this Protocol:

- (g) 'Living modified organism' means any living organism that possesses a novel combination of genetic material obtained through the use of modern biotechnology;
 - (h) 'Living organism' means any biological entity capable of transferring or replicating genetic material, including sterile organisms, viruses and viroids;
 - (i) 'Modern biotechnology' means the application of:
 - a. In vitro nucleic acid techniques, including recombinant deoxyribonucleic acid (DNA) and direct injection of nucleic acid into cells or organelles...
- Convention on Biological Diversity, Article 2. Use of Terms: 'Genetic material' means any material of plant, animal, microbial or other origin containing functional units of heredity.'

Eindnoot 14:

De WTO geeft de volgende uitleg bij het begrip '[precautionary principle](#)':
'Member countries are encouraged to use international standards, guidelines and recommendations where they exist. When they do, they are unlikely to be challenged legally in a WTO dispute. However, members may use measures which result in higher standards if there is scientific justification. They can also set higher standards based on appropriate assessment of risks so long as the approach is consistent, not arbitrary. And they can to some extent apply the 'precautionary principle', a kind of 'safety first' approach to deal with scientific uncertainty.'

Eindnoot 15:

Uit Haverkort et al. (2016):
'The contribution of the DuRPh project to the public debate and some impact can be summarised as follows. Policy views regarding 'innovative techniques in plant breeding' in the Netherlands can be traced back largely to the concrete DuRPh case. The project showed a concrete application which makes the benefits for sustainability less hypothetical The content of DuRPh—genotypes that need less spraying, cisgenesis with potato genes only and resistance management—received more and more attention in the media, and genetic modification itself moved to the background, although it remained a topic. Environmental groups reacted in various ways, ranging from positive criticism—mostly referring to the beneficial effects on the environment—to various types of negative feedback. A number of groups indicated that the DuRPh programme produced a well-documented case which is suitable as an input for a constructive discussion on the use of cisgenesis in potato breeding. The DuRPh project proved that in the Netherlands, field trials with GM plants with minimal protection—just provided with a sign 'no trespassing'—largely go undisturbed. A demonstration field was laid down and visited by hundreds of interested citizens with all kinds of background and observed with keen interest without any disturbance.'

Bijlage 1 Links naar vindplaatsen van geciteerde documenten

COGEM documenten kunnen worden gevonden door op de website van de COGEM (www.cogem.net) bij 'zoek door publicaties' het nummer van het document (CGM/...) in te vullen.

De onderstaande links verwijzen, waar van toepassing, naar de vindplaats voor documenten in de verschillende talen van de EU.

De Uitspraak van het Hof (Eurlex C528-16)

[Uitspraak Europees Hof van Justitie](#) van 25 juli 2018 in de zaak C528-16

[Conclusie van Advocaat-Generaal M. Bobeck](#) van 18 januari 2018 in de zaak C528-16

De EU ggo regelgeving

Richtlijnen betreffende doelbewuste introductie in het milieu

[COM\(88\) 168](#): Ontwerp van de Commissie voor de richtlijnen 90/219 en 90/220

[Advies van het EESC](#): 89 C 23/15, Advies van het EESC over het ontwerp van de Commissie COM(88) 160.

[90/220](#): eerste richtlijn inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu

[2001/18](#): richtlijn inzake de doelbewuste introductie van genetisch gemodificeerde organismen in het milieu

Een [geconsolideerde versie](#) van de richtlijn is beschikbaar, waarin onder andere Bijlage I B is opgenomen (als amendement op de oorspronkelijke Nederlandse versie).

[2018/350](#): richtlijn tot wijziging van richtlijn 2001/18/EG wat betreft de milieurisicobeoordeling van genetisch gemodificeerde organismen

Richtlijnen betreffende ingeperkt gebruik van micro-organismen

[90/219](#): eerste richtlijn inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen

[2009/41](#): geconsolideerde versie van de richtlijn inzake het ingeperkte gebruik van genetisch gemodificeerde micro-organismen

Verordeningen betreffende vodsels- en veevoederbeveiliging, traceerbaarheid en etikettering, en grensoverschrijdend verkeer van ggo's

[1829/2003](#): verordening betreffende genetisch gemodificeerde levensmiddelen en diervoeders

[1830/2003](#): verordening betreffende de traceerbaarheid en etikettering van genetisch gemodificeerde organismen en de traceerbaarheid van met genetisch gemodificeerde organismen geproduceerde levensmiddelen en diervoeders

[1946/2003](#): verordening betreffende de grensoverschrijdende verplaatsing van genetisch gemodificeerde organismen

[Besluit \(EU\) 2019/1904 van de Raad](#) waarbij de Commissie wordt verzocht een studie voor te leggen in het licht van het arrest van het Hof van Justitie in zaak C-528/16 betreffende de status van nieuwe genomische technieken in het Unierecht, alsook een voorstel, indien passend in het licht van het resultaat van de studie

Overige relevante documenten

[Cartagena Protocol on Biosafety](#)

[2015/2283](#): verordening (EU) 2015/2283 betreffende nieuwe voedingsmiddelen

[Joint statement by the Netherlands and Spain](#), vrijdag 8 november 2019

[Vertrouwen in de toekomst. Regeerakkoord 2017-2021 VVD, CDA, D66 en ChristenUnie](#). Bijlage bij *Kamerstukken II* 2017/18, 34700, nr. 34, p. 45.

[Brief aan de Tweede Kamer](#), 22 mei 2019, van de minister van LNV. *Kamerstukken II* 2018/19, 21501-32, nr. 1178.

[Brief aan de Tweede Kamer](#), 20 juni 2019, van de minister van I&W. *Kamerstukken II* 2018/19, 27428, nr. 358

[Brief aan de Tweede Kamer](#), 14 oktober 2019, van de minister van I&W. *Kamerstukken II* 2018/19, 27428, nr. 364

Bijlage 2 Geïnterviewde personen

In het kader van dit onderzoek zijn 17 inhoudelijk deskundige personen / organisaties benaderd met vragen over de mogelijke maatschappelijke consequenties van de uitspraak door het Europees Hof. De hieronder genoemde personen zagen kans om de voorgelegde vragen in behandeling te nemen en zij hebben hun opmerkingen gegeven in een gesprek, of in een schriftelijke reactie. De resultaten van de gevoerde gesprekken / schriftelijke reacties zijn verwerkt in paragraaf 4.2.

Prof.dr. M.G.M. Aarts	Wageningen Universiteit en Research
Dr. W.M. Aarts	Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
Dhr. G. Backx	HZPC
Ir. R. Custers	Vlaams Instituut voor Biotechnologie
Mw. A. Feekes	Nl. ambassade, Parijs, Landbouwrap
Dr. E. Kok	Wageningen Universiteit en Research
Prof.dr. E.T. Lammerts van Bueren	Wageningen Universiteit en Research
Dr. L.A.P. Lotz	Wageningen Universiteit en Research
Dr. N.P. Louwaars	Plantum
Ir. J. Mazereeuw	Enza Zaden
Prof.dr. J.C.M. Smeekens	Universiteit Utrecht
Dr. M.J.M. Smulders	Wageningen Universiteit en Research
Prof.dr. R.G.F. Visser	Wageningen Universiteit en Research
Dhr. J. van Wenum	LTO Nederland
Prof.dr. J.H.H. Wesseler	Wageningen Universiteit en Research