



Wrocław, 23 grudnia 2013 r.

OPINIA PRAWNA

na temat oceny prawnej projektu badawczo – wdrożeniowego

„Opracowanie sposobu indukcji zmian w metabolizmie roślin

na przykładzie lnu na drodze innej niż transgeneza”

Opinia została sporządzona na zlecenie:

Fundacji Linum z siedzibą we Wrocławiu.

I. Przedmiot opinii:

Opinia zajmuje się oceną prawną działań badawczych i wdrożeniowych opisanych w Projekcie pod tytułem „*Opracowanie sposobu indukcji zmian w metabolizmie roślin na przykładzie lnu na drodze innej niż transgeneza*” który stanowi załącznik do opinii (dalej jako „Projekt”). Przedmiotem oceny jest, czy działania opisane w Projekcie podlegają ograniczeniom prawa o organizmach genetycznie zmodyfikowanych. Szczegółowy cel opinii wyraża pytanie postawione w punkcie II poniżej.

1. Projekt opisuje technologię tworzenia roślin alternatywnych w stosunku do GMO (alterGMO) czyli roślin ze zmienioną ekspresją genów, natomiast z wykluczeniem transgenezy. Projekt zakłada, że zmiany wprowadzane w roślinach mają charakter epigenetyczny i następują głównie poprzez metylację DNA, bez znaczenia, jakimi czynnikami są indukowane. W aktualnym stanie wiedzy uznaje się, że metylacja stanowi sygnał wyłączenia funkcji genu i jest procesem odwracalnym. Dzięki metylacji i demetylacji możliwe jest włączanie i wyłączanie określonych sekwencji genów zgodnie z zaprogramowanym wzorcem¹. Wiadomo też, że proces ten odgrywa ważną rolę w różnicowaniu komórek organizmu. Celem Projektu jest więc regulacja i kontrola ekspresji genów, a w konsekwencji kontrola fenotypu lnu. Następuje to poprzez wywołanie odpowiedniej reakcji roślin na warunki stresu lub obecność fragmentów kodu genetycznego w ich organizmie.

2. Pierwsza metoda zasadza się na technice OLIGO – wyciszania genów z użyciem oligonukleotydów (ODN) - krótkich sekwencji jednoniciowego DNA lub RNA komplementarnych lub analogicznych do wybranej sekwencji modyfikowanego genu. Technika polega na włączeniu ODNów do organizmu rośliny wraz ze składnikami pokarmowymi (sacharoza). Roślina efektywnie

¹ G. Drewa, T. Ferenc (red.), Podstawy genetyki dla studentów i lekarzy, Wrocław 2010, 104 – 105.

pobiera ODNy z podłoża dzięki wcześniejszemu wygłodzeniu. Najpierw rośliny są hodowane 16 godzin na pożywce bez cukru w ciemności, a następnie przeniesione do roztworu oligonukleotydów z cukrem.² Drugi wariant tej metody, który także może być stosowany, polega na umieszczeniu rośliny w pożywce z ODNami w podciśnieniu (-1 atm.). Po wyssaniu powietrza, roślina w takich warunkach pobiera aktywniej OLIGO wraz z pożywką przez 15 minut, po czym, ciśnienie doprowadza się do stanu wyjściowego. Autorzy Projektu powołują się na możliwość spowodowania w ten sposób epigenetycznej modyfikacji lnu w pożądanym kierunku. Zakładają, że na zasadzie interferencji (najprawdopodobniej w procesie metylacji) ODNy wyciszają dany gen.³ Wytwarzany dupleks ODN-mRNA jest sygnałem dla uruchomienia poświadanych mechanizmów ekspresji genowej.⁴

3. Druga metoda wywoływania zmian epigenetycznych zasadza się na różnych technikach ekspozycji rośliny na różne czynniki środowiska. Poniżej ogół tych technik zostanie określony jako „Metoda stresu środowiskowego”. Czynniki opisanymi w literaturze cytowanej w Projekcie są: infekcja patogenna głównie roślinnymi wirusami, stres wysokiej oraz niskiej temperatury, promieniowanie UV-C, traktowanie kwasem jasmonowym i salicylowym.⁵ Autorzy Projektu wprowadzają też traktowanie patogennymi i niepatogennymi odmianami grzybów. Potraktowanie lnu tą techniką ma przyczynić się do dywersyfikacji metabolizmu roślin. Kolejne pokolenia tych roślin będą analizowane pod kątem poświadanych cech.

4. W celu utrwalenia poświadanych cech Projekt przewiduje stosowanie zabiegów agrotechnicznych takich jak odpowiednie nawożenie, odpowiednie nawadnianie, gęstość wysiewu i ochrona przed czynnikami patogennymi. Takie zabiegi

2 C. Sun, K. Ridderstra le, A. Hoglund, L. Larsson, C. Jansson, Sweet delivery – sugar translocators as ports of entry for antisense oligodeoxynucleotides in plant cells, *The Plant Journal* (2007) 52, 1192–1198 .

3 E. Luna, J. Ton, Transgenerational systemic acquired resistance, *Plant Signaling & Behavior* 7:6, 615-618; June 2012. L. M. Holeski, G. Jander, A.A. Agrawal, Transgenerational defense induction and epigenetic inheritance in plants , *Trends in Ecology and Evolution*, November 2012, Vol. 27, No. 11. C. Becker, D. Weigel , Epigenetic variation: origin and transgenerational inheritance , *Current Opinion in Plant Biology* 2012, 15:562–567.

4 N. Dias, C. A. Stein; Antisense Oligonucleotides: Basic Concepts and Mechanisms *Mol Cancer*, Ther March 2002 1, 347. C. Sun, A. Hoglund, H. Olsson, E. Mangelsen, C. Jansson, Antisense oligodeoxynucleotide inhibition as a potent strategy in plant biology: identification of SUSIBA2 as a transcriptional activator in plant sugar signalling, *The Plant Journal* (2005) 44, 128–138.

5 R. Gutzat, O. Mittelsten Scheid, Epigenetic responses to stress: triple defense? , *Current Opinion in Plant Biology* 2012, 15:568–573.

stosowane są w pierwszym roku wysiewu, po czym wybiera się, bazując na obserwacji fenotypu roślin: ich wyglądu i innych cech zbadanych w laboratorium, te rośliny, które odstają od pozostałych i posiadają założone cechy. Wybrane rośliny o pożądanym fenotypie są już ustabilizowanymi roślinami alterGMO. Tylko one mają stanowić materiał wyjściowy dla dalszych wysiewów.

II. Opinia odpowiada na następujące pytanie:

Czy rośliny uzyskane w wyniku zastosowania technik opisanych w Projekcie lub następne pokolenia z nich uzyskane, będą organizmami genetycznie zmodyfikowanymi w rozumieniu obowiązującego prawa?

III. Stan prawny:

Opinię sporządzono przy uwzględnieniu aktualnego stanu prawa polskiego i prawa Unii Europejskiej, a także zobowiązań międzynarodowych Polski, w szczególności na podstawie następujących aktów prawnych:

- Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r. (Dz. U. 1997. Nr 78, poz 483).
- Ustawa z dnia 22 czerwca 2001 r. o organizmach genetycznie zmodyfikowanych (tekst jednolity: Dz. U. 2007 r. Nr 36, poz. 233) z późniejszymi zmianami, wraz z aktami wykonawczymi (zwana dalej „Ustawą”).
- Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, (tekst jednolity: Dz. U. 2008 r. Nr 45, poz. 271) z późniejszymi zmianami, wraz z aktami wykonawczymi.
- Ustawa z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010 r. Nr 107, poz. 679) z późniejszymi zmianami, wraz z aktami wykonawczymi.
- Ustawa z dnia 9 listopada 2012 r. o nasiennictwie (Dz.U. z 2012, poz. 1512) z późniejszymi zmianami, wraz z aktami wykonawczymi.
- Protokół Kartageński o bezpieczeństwie biologicznym do Konwencji o różnorodności biologicznej z dnia 5 czerwca 1992 r., sporządzony w Montrealu dnia 29 stycznia 2000 r. (Dz.U. 2004 r. Nr 216, poz. 2201).
- Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/18/WE z dnia 12 marca 2001 r. w sprawie zamierzonego uwalniania do środowiska organizmów zmodyfikowanych genetycznie i uchylająca dyrektywę Rady 90/220/EWG (Dz. Urz. WE L 2001.106.1), (zwana dalej „Dyrektywą”).
- Rozporządzenie (WE) NR 1830/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 września 2003 r. dotyczące możliwości śledzenia i etykietowania organizmów zmodyfikowanych genetycznie oraz możliwości śledzenia żywności i produktów paszowych wyprodukowanych z organizmów zmodyfikowanych genetycznie i zmieniające dyrektywę 2001/18/WE (Dz. Urz. UE L 2003.268.24).
- Dyrektywa Rady 66/401/EWG z dnia 14 czerwca 1966 r. w sprawie obrotu materiałem siewnym roślin pastewnych (Dz. Urz. WE L 1966.125.2298).

IV. Wnioski:

1. Rośliny uzyskane w wyniku zastosowania metody OLIGO opisanej w Projekcie jak również następne pokolenia z nich uzyskane nie będą organizmami genetycznie zmodyfikowanymi w rozumieniu obowiązującego prawa.
2. Rośliny uzyskane w wyniku zastosowania metody stresu środowiskowego opisanej w Projekcie nie będą organizmami genetycznie zmodyfikowanymi w rozumieniu obowiązującego prawa za wyjątkiem takich, w których zmieniona zostałaby struktura ich DNA (co wydaje się możliwe tylko w przypadku infekcji wirusem), pod dodatkowym warunkiem, że do zmiany doszło w sposób niewystępujący w warunkach naturalnych wskutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji (np. stworzono sztucznego wirusa GMO lub wprowadzono go do rośliny technikami rekombinacji kwasów nukleinowych.)
3. Jednoznaczna odpowiedź w przedmiocie roślin zmienianych metodą stresu środowiskowego zależy więc od rozstrzygnięcia przez specjalistę, czy metoda wykorzystuje czynniki wywołujące zmianę w strukturze DNA (np. wirus), czy ten czynnik i mechanizm zmiany przez niego wywoływany może występować w warunkach naturalnych oraz czy metoda jego wprowadzenia odpowiada procesom zachodzącym w warunkach naturalnych.
4. Następne pokolenia uzyskane z roślin, w których materiał genetyczny został zmieniony w wyniku infekcji wirusem nie będą organizmami genetycznie zmodyfikowanymi, jeśli będą dziedziczyć jedynie zmiany o charakterze epigenetycznym, bez dziedziczenia zmiany w strukturze DNA.

V. Założenia biotechnologiczne Projektu:

Weryfikacja podstawowych założeń Projektu z zakresu biotechnologii i genetyki leży poza kompetencjami piszącego opinię i zarazem poza zakresem postawionych mu do rozstrzygnięcia pytań. Jednocześnie nie można pominąć tych kwestii przy ocenie prawnej Projektu, skoro Ustawa kwalifikuje organizmy jako GMO albo nie-GMO na podstawie kryteriów i pojęć biotechnologicznych i genetycznych. Dlatego założenia te zostały poniżej wyrażone, jednak w sposób rudymenarny, ograniczony do kwestii zrozumiałych w pewnym stopniu także dla laika, a niezbędnych do oceny prawnej. Ma to na celu umożliwienie czytelnikowi uszczegółowienie i weryfikację założeń Projektu w oparciu o literaturę fachową.

A. Metoda OLIGO: zasadza się na podaniu roślinie w pożywce, na której rośnie, do pobrania jej własnymi drogami odżywiania fragmentów kodu genetycznego w postaci ODN odpowiadających matrycy RNA tej rośliny. Podawane ODN są analogiczne do określonych sekwencji RNA tej rośliny albo komplementarne do określonych sekwencji jej RNA.

a) Włączenie ODN do organizmu rośliny następuje w procesie pobierania przez komórki rośliny pożywienia z podłoża, na którym roślina jest posadzona. Zjawisko pobierania przez odżywiająca się roślinę wraz z wodą i materiałami odżywczymi fragmentów kodu genetycznego odpowiadających fragmentom jej własnego materiału genetycznego (RNA) występuje w naturze. Rośliny mogą pobierać z podłoża fragmenty materiału genetycznego obumarłych roślin poprzednich pokoleń.⁶

b) Wariant tej metody zakładający umieszczenie rośliny przez 15 minut w pożywce z ODNami w podciśnieniu (-1 atm.) wykorzystuje te same naturalne mechanizmy odżywiania, ale stymuluje je w sposób, który jak należy założyć, nie występuje w warunkach naturalnych.

⁶ C. Paungfoo-Lonhienne, T. G.A. Lonhienne, S. R. Mudge, e. a., DNA Is Taken Up by Root Hairs and Pollen, and Stimulates Root and Pollen Tube Growth, *Plant Physiology*, June 2010, Vol. 153, pp. 799–805.

c) Występowanie w komórce rośliny dodatkowych kopii fragmentów jej własnego materiału genetycznego (oligonukleotydów) jest zjawiskiem naturalnym. RNA ulegają w komórkach degradacji do fragmentów takich jak ODN.⁷ Różnica między warunkami naturalnymi a określonymi w Projekcie polega na tym, że w Projekcie sekwencje ODN są celowo dobrane. Jednak również w naturze mogą w ten sposób znaleźć się w komórce takie same ODN jak wykorzystywane w Projekcie.

d) Włączenie ODN do organizmu rośliny jest bezpośrednie, bez udziału jakiegokolwiek wektora.

e) Włączane w ten sposób do rośliny ODNy są tworzone na matrycy mRNA rośliny zmienianej. Nie są one pozyskiwane z RNA rośliny, ale syntetyzowane laboratoryjnie według matrycy poznanego RNA.

f) Zmiany wywołane metodą OLIGO mają charakter epigenetyczny. Oznacza to, że nie dochodzi do zmiany sekwencji dziedzicznego DNA lub RNA rośliny. Wprowadzone do komórek rośliny ODNy, znajdując się w bliskości RNA, wywołują określone zmiany w ekspresji genomu, prowadzące do oczekiwanych cech.

g) Same włączane do komórki ODNy także nie są dziedziczone. Rośliny wyrastające z nasion zebranych z roślin poddanych metodzie OLIGO dziedziczą natomiast po pierwotnie zmienianej roślinie cechy wywołane obecnością ODNów w jej komórkach.

B. Metoda stresu środowiskowego: zasadza się na ekspozycji rośliny zmienianej na czynniki środowiskowe wywołujące stres.

a) Do możliwych czynników stresogennych, na które powołuje się Projekt, należą: infekcja patogenna wirusami, wysoka temperatura, niska temperatura, promieniowanie UV-C, ekspozycja na kwas jasmonowy i salicylowy, traktowanie patogennymi i niepatogennymi odmianami grzybów. Nie wiadomo, które z ww. czynników będą ostatecznie używane do indukcji zmian.

⁷ A. Mirowski, A. M. Duszewska, Mechanizmy degradacji RNA w komórkach drożdży i ssaków, Postępy Biologii Komórki, 37, 2010 Nr 4 (699-711). C. C. Mello (ed.), Animacja Nature przedstawiająca mechanizm interferencji RNA, Nature Reviews Genetics ISSN: 1471-0056, www.nature.com/nrg/multimedia/rnai/animation/index.html

b) Wymienione bakterie i wirusy nie mają być używane jako wektory do wprowadzenia do organizmu rośliny materiału genetycznego, a jedynie jako samoistny czynnik wywołujący zmiany w ekspresji własnego materiału genetycznego rośliny.

c) Zmiana ekspresji genów ma być wywołana zmianą wzoru metylacji genów.

d) Projekt nie określa ostatecznie, czy rośliny będą infekowane wirusami. Taka infekcja mogłaby prowadzić do włączenia do rośliny zmienianej materiału dziedzicznego wirusa, który to materiał następnie mógłby być replikowany i przekazywany innym organizmom. W szczególności mogłoby to doprowadzić do powstania zmienionych genetycznie komórek zdolnych do przekazywania materiału genetycznego komórkom potomnym.

e) Jednocześnie należy mieć na uwadze, że infekcja roślin wirusami prowadząca do rekombinacji genetycznej tych roślin zachodzi w warunkach naturalnych.

f) Rośliny wyrastające z nasion zebranych z roślin poddanych metodzie stresu środowiskowego dziedziczą wywołane tą metodą, pożądane cechy.

C . Założenia do Metod B. i C. *supra*:

a) Trwałość zmian epigenetycznych uzyskanych w Projekcie polega na utrzymywaniu się ich przez trzy kolejne generacje pochodzące ze zmienionych roślin. Cecha dziedziczona przez trzy generacje jest uznawana za stabilną. Dłuższe dziedziczenie cech w sposób epigenetyczny nie zostało doświadczalnie potwierdzone.

b) Wywoływane w Projekcie procesy oddziałujące na rośliny zmieniane mają odpowiedniki w procesach, które zachodzą lub mogą zachodzić w warunkach naturalnych.

c) Jest możliwe, by w warunkach naturalnych powstała taka sama roślina, jak rośliny uzyskane w wyniku zastosowanych w Projekcie metod.

VI. Prawne warunki zaliczenia zmienianych roślin do GMO:

1. Podstawowym kryterium przy pomocy którego Ustawa nakazuje odróżniać organizmy genetycznie zmodyfikowane (GMO) od organizmów nie będących GMO jest to, czy ich materiał genetyczny jest zmieniony i czy do zmiany doszło w sposób zachodzący w przyrodzie. Art. 3 pkt 2) Ustawy wyraża to kryterium w następujących słowach. Przez GMO rozumie się *„organizm inny niż organizm człowieka, w którym materiał genetyczny został zmieniony w sposób niezachodzący w warunkach naturalnych wskutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji”*.

2. W celu interpretacji znaczenia art. 2 Ustawy i zawartego w nim wyrażenia *„materiał genetyczny został zmieniony w sposób niezachodzący w warunkach naturalnych wskutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji”* należy odnieść się do całości systemu prawa obowiązującego w Polsce. Wpływ na jej wyniki będą miały nie tylko przepisy ustaw zwykłych krajowych i prawa UE, ale także zasady ogólne Konstytucji i prawa międzynarodowego wiążącego Polskę zgodnie z art. 9 Konstytucji.

3. Art. 20 Konstytucji potwierdza, że wolność działalności gospodarczej (będąca w istocie prawem naturalnym człowieka) jest fundamentem ustroju gospodarczego Rzeczypospolitej. Konsekwentnie art. 22 Ustawy Zasadniczej stanowi, że zasadą obowiązującą w polskim prawie jest wolność działalności gospodarczej, a wszelkie wyjątki od tej zasady muszą być wyraźnie wprowadzone ustawą. Art. 73 Konstytucji z kolei zapewnia wolność prowadzenia badań naukowych. Również wprowadzenie wyjątków od tej zasady wymaga wyraźnej normy ustawowej, która nie może sprzeciwiać się istocie wolności chronionej (art. 31 Konstytucji). Z przytoczonych zasad wynika, że ograniczenia prawne w badaniach biotechnologicznych i genetycznych na roślinach oraz w hodowli zmienionych odmian roślin, jak również w obrocie takimi roślinami i produktami z nich uzyskanymi, muszą być wprowadzone jednoznacznie normą prawną zapisaną w akcie prawnym rangi ustawy. Znaczy to, że ograniczenia w tym zakresie nie mogą być wywodzone z rozszerzającej interpretacji przepisów.

Przeciwnie, przepisy ustaw wprowadzających wyjątki od wymienionych zasad, muszą być interpretowane ściśle, w myśl zasady *exceptiones non sunt extendendae*.

4. Zdaniem opiniującego kryterium ustawowe należy interpretować jako pytanie, czy w warunkach naturalnych mogło dojść do takiej samej zmiany (w sensie mechanizmu tej zmiany, a nie tylko jej ostatecznego efektu) jak ta, którą wprowadzono w warunkach laboratoryjnych. Posługuje się ona jako kryterium „sposobem” wprowadzania zmian, a nie materiałem genetycznym rośliny. Zakwalifikowanie rośliny jako GMO nie zależy więc od tego, czy w naturze występuje roślina identyczna jak roślina zmieniona, ale od tego, czy w świetle aktualnego stanu nauk przyrodniczych w naturze może dojść do analogicznych przekształceń w materiale genetycznym rośliny jak te, których dokonano laboratoryjnie.

5. Ustawa wymaga więc sprawdzenia, czy w warunkach naturalnych zachodzą określone procesy prowadzące do zmiany materiału genetycznego. Nie wymaga natomiast wskazania konkretnego organizmu, który został w taki sam sposób zmieniony. Brzmienie przepisu, który mówi o „sposobie zachodzącym w warunkach naturalnych, a nie o „procesie, który wystąpił w warunkach naturalnych” na to jednoznacznie wskazuje. Wykazanie, jak doszło do ukształtowania materiału genetycznego konkretnego organizmu, nie jest zresztą możliwe w warunkach naturalnych. Takie kryterium faktycznego przypadku byłoby więc niemożliwe do zastosowania. Za przyjętym rozumieniem ustawowego kryterium testu GMO – nie GMO przemawia też sformułowanie art. 3 pkt 2) w związku z lit. c) tego przepisu, w którym jest mowa o „metodach niewystępujących w przyrodzie”. Z tego sformułowania wynika, że sama Ustawa zakłada istnienie czegoś na kształt „metod występujących w przyrodzie”. O ile jest to oczywista niezgrabność językowa, bowiem w przyrodzie nie występują metody, ale procesy naturalne (metoda jest procesem celowym, prowadzonym w celu osiągnięcia określonego rezultatu), to sens sformułowania pozostaje czytelny. Intencją prawodawcy było pozostawienie poza regulacją Ustawy takich metod, które odwzorowują procesy naturalne.

6. Dyrektywa 2001/18/WE nie obowiązuje bezpośrednio i została wdrożona Ustawą. Jednak ponieważ Dyrektywa jest aktem szerszym, wciąż obowiązującym Polskę co do wyrażonego w niej celu, sięgnięcie do jej tekstu jest potrzebne aby właściwie zrozumieć samą Ustawę. Dyrektywę uchwalono, mając na uwadze, że *„Organizmy żywe uwolnione do środowiska naturalnego zarówno w dużej, jak i w małej liczbie w celach doświadczalnych albo jako produkty dostępne w handlu, mogą rozmnażać się w środowisku naturalnym i przekraczać granice państwowe, tym samym wywierając wpływ na inne Państwa Członkowskie. Skutki takiego uwolnienia dla środowiska naturalnego mogą być nieodwracalne.”* (motyw 4)

7. W art. 2 Dyrektywy „organizm” jest definiowany jako jakikolwiek byt biologiczny zdolny do replikacji lub przenoszenia materiału genetycznego, a „organizm zmodyfikowany genetycznie (GMO)” oznacza organizm z wyjątkiem istoty ludzkiej, w którym materiał genetyczny został zmieniony w sposób, nie zachodzący w warunkach naturalnych w skutek krzyżowania i/lub naturalnej rekombinacji. Definicje te zasadniczo pokrywają się z definicjami zawartymi w Ustawie. Dyrektywa wylicza przykładowe techniki modyfikacji genetycznej prowadzące do powstania GMO (załącznik I A część 1). Są to: *„1) techniki rekombinacji kwasów nukleinowych obejmujące tworzenie nowych kombinacji materiału genetycznego przez dodanie cząsteczek kwasu nukleinowego, zsyntetyzowanych w dowolny sposób poza organizmem, do wirusa, plazmidu bakteryjnego lub innego wektora, i włączenie ich do organizmu docelowego, w którym nie występują one w sposób naturalny, ale w którym są zdolne do ciągłego powielania; 2) techniki obejmujące bezpośrednie wprowadzenie do organizmu materiału dziedzicznego przygotowanego poza organizmem, takie jak mikroiniekcja, makroiniekcja i mikroenkapsulacja; 3) fuzja komórek (w tym fuzja protoplastów) lub techniki hybrydyzacji, w których żywe komórki z nowymi kombinacjami materiału genetycznego powstają na skutek fuzji dwóch lub więcej komórek dokonanej w sposób, który nie występuje w warunkach naturalnych.”* Ta lista technik odpowiada liście zawartej w art. 3 pkt 2) Ustawy pod literami a) - c).

8. Jednocześnie w części 2 załącznika IA wyliczono techniki, które nie są

uważane za przyczynę modyfikacji genetycznej, pod warunkiem, że nie wykorzystano w nich rekombinowanych cząsteczek kwasu nukleinowego lub GMO. Należą do nich: „1) zapłodnienie *in vitro*; 2) procesy naturalne, takie jak koniugacja, transdukcja i transformacja; 3) wywołanie poliploidii.” Dodatkowo Dyrektywa w art. 3) w zw. z Załącznikiem I B wyklucza spod swojego zakresu zastosowania mutagenezę i fuzję komórek (w tym fuzję protoplastów) pochodzących z roślin, które mogą wymieniać materiał genetyczny na drodze tradycyjnych metod hodowli. Warunkiem wyłączenia jest także, aby techniki te nie wykorzystywały rekombinowanych cząsteczek kwasu nukleinowego lub GMO.

9. Rozporządzenie (WE) NR 1830/2003 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 22 września 2003 r. dotyczące możliwości śledzenia i etykietowania organizmów zmodyfikowanych genetycznie oraz możliwości śledzenia żywności i produktów paszowych wyprodukowanych z organizmów zmodyfikowanych genetycznie i zmieniające dyrektywę 2001/18/WE (Dz. Urz. UE L. 2003.268.24), w art. 3 odwołuje się w całości do definicji GMO zawartych w Dyrektywie. W zakresie objętym Opinią Rozporządzenie nie wprowadza więc dodatkowych przesłanek.

10. Kryteriami kwalifikującymi organizm jako GMO zajmował się szczegółowo Trybunał Sprawiedliwości Unii Europejskiej (wielka izba) w Wyroku z dnia 6 września 2011 r. w sprawie C-442/09. Uznał, że substancja, która utraciła swoją zdolność do replikacji i która jest pozbawiona wszelkiej zdolności do przenoszenia posiadanego materiału genetycznego, nie wchodzi już w zakres pojęcia GMO. Trybunał stwierdza tam: „Definicje „organizmu” oraz „GMO” podane w dyrektywie 2001/18 muszą oznaczać, że zapisana informacja dziedziczna może być w sposób konkretny przekazana odpowiedniemu biorcy w celu rekombinacji. Motyw 4 dyrektywy wydaje się potwierdzać powyższą ocenę. Zatem dyrektywa ta najwyraźniej przyjmuje jako decydujące dwa równorzędne kryteria, a mianowicie kryterium żywotności oraz zdolności rozrodczej, a nie samo przeniesienie DNA, które nie nadaje się już do pełnienia funkcji replikacyjnych.” (par. 55 i n.). Innymi słowy nie może być uznane za organizm modyfikowany genetycznie coś, co nie stanowi w ogóle organizmu.

Zatem Trybunał potwierdza, że GMO oznacza organizm, który jest zdolny do przenoszenia swojego sztucznie zmodyfikowanego materiału genetycznego lub do replikacji. Przy tym zdaniem Trybunału należy brać pod uwagę każdą formę replikacji lub przenoszenia materiału genetycznego, która została naukowo potwierdzona (par. 60).

11. Warto zauważyć, że Ustawa posługuje się pojęciem materiału genetycznego i wspomina jedynie takich sekwencjach genów, jak DNA. Zarazem wyłączając techniki naturalne spod swojego zastosowania Ustawa określa je jako „sposoby zmiany materiału genetycznego niezachodzące w warunkach naturalnych wskutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji”. Nie sposób więc pominąć, że krzyżowanie oraz rekombinacja oznaczają zmiany w strukturze samego DNA. Dlatego w świetle powyższych uwag można dojść do wniosku, że Ustawa w ogóle nie obejmuje takich zmian, które nie prowadzą do zmiany struktury DNA organizmu. Rozważania niniejsze przyjmują ostrożne założenie, że także zmiany w innych strukturach genetycznych niż samo DNA mogą być objęte jej regulacją.

12. Podstawowym znaczeniem terminu „materiał genetyczny”, jakie nadaje mu genetyka, jest całość DNA organizmu, ponieważ to DNA stanowi nośnik informacji genetycznej danego organizmu. Wyjątkiem są organizmy niezbudowane z DNA, jak wirusy.⁸ Co za tym idzie, poziom materiału genetycznego jest odróżniany od poziomu procesów zachodzących na tym pierwszym i regulujących ekspresję genów.⁹ Do tego drugiego poziomu należą więc procesy interferencji RNA (RNAi) i procesy metylacji - demetylacji. Należy przyjąć, że w nim mieszczą się takie sekwencje informacji genowej, jak RNA oraz ODN.

13. Należy też powiedzieć, że gdyby w pojęciu materiału genetycznego miały się mieścić także krótkie fragmenty kodu genetycznego, np. powstałe z rozpadu RNA, prowadziłyby to do wniosku, że materiał genetyczny danego organizmu nie jest stały, lecz zmienny. Za ograniczeniem znaczenia terminu „materiał genetyczny” do DNA przemawia brzmienie punktów 10) – 14) i 16) w samym art.

⁸ G. Drewa, T. Ferenc (red.), Podstawy genetyki dla studentów i lekarzy, Wrocław 2010, s. 27 i n., 55 i n.

⁹ Tamże, s. 57 i n.

3 Ustawy, który używa tego terminu. Definicje prawnych pojęć dawcy, biorcy, wektora, insertu, mikro- i makroiniekcji oraz koniugacji i transformacji są kluczowe dla ustawowego opisu technik prowadzących do powstania GMO. Tymczasem we wszystkich tych definicjach jest mowa wyłącznie o zmianach w obrębie samego DNA. Nie wspomina się o RNA, ani o innych sekwencjach genów występujących w organizmie.

14. Wobec tego uznanie, że w pojęciu materiału genetycznego mieszczą się także RNA i pozostałe sekwencje genów znajdujące się w komórkach wymagałoby przełamania znaczenia językowego przepisów Ustawy. Powodem takiej zmiany wyniku interpretacji mogłaby być wykładnia celowościowa odwołująca się do wartości chronionych Ustawą. Należy jednak stwierdzić, tylko według takiej koncepcji wykładni, która dopuszcza rozszerzanie jednoznacznego sensu przepisu ustalonego w wykładni językowej na podstawie wykładni celowościowej, można przyjąć, że w ODNy wiążące się z RNA stanowią materiał genetyczny. Jednak byłaby to wykładnia rozszerzająca, przełamująca zakaz interpretowania wyjątków w sposób rozszerzający. Tymczasem ograniczenia w zakresie badań nad modyfikacjami genetycznymi organizmów i obrotu nimi stanowią wyjątek od wolności konstytucyjnie chronionych i jako takie muszą być interpretowane ściśle.

15. Protokół Kartageński o bezpieczeństwie biologicznym do Konwencji o różnorodności biologicznej, sporządzony w Montrealu dnia 29 stycznia 2000 r. także definiuje GMO. Zgodnie z art. 4 Protokołu, akt ten dotyczy działań na wszystkich żywych zmodyfikowanych organizmach, które mogą mieć negatywny wpływ na zachowanie i zrównoważone użytkowanie różnorodności biologicznej, z uwzględnieniem także zagrożeń dla ludzkiego zdrowia. Akt definiuje w art. 3 „*żywy zmodyfikowany organizm*” jako każdy żywy organizm, który posiada nową kombinację materiału genetycznego otrzymanego z wykorzystaniem nowoczesnej biotechnologii. „*Żywy organizm*” zgodnie z tym przepisem oznacza każdą jednostkę biologiczną zdolną do przekazywania lub replikacji materiału genetycznego, w tym organizmy sterylne, wirusy i wiroidy, a „*nowoczesna technologia*” oznacza zastosowanie *in vitro* technik kwasu nukleinowego, w tym rekombinowanego kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) oraz bezpośrednio

iniekcji kwasu nukleinowego do komórek lub organelli, lub fuzji komórek poza rodziną taksonomiczną, które pokonują naturalne fizjologiczne bariery reprodukcyjne lub rekombinacyjne i nie są technikami stosowanymi w tradycyjnej hodowli i selekcji.

16. Mimo użycia innych sformułowań niż te, którymi posługuje się prawo UE i polskie, Protokół konwencyjny kładzie nacisk na te same względy dla unormowania GMO i podobnie definiuje GMO poprzez sposób wprowadzenia do organizmu zmiany w obrębie jej materiału genetycznego. Natomiast wyraźniej niż prawo polskie i europejskie Protokół w definicji organizmów genetycznie zmodyfikowanych kładzie nacisk na kryterium występowania w organizmie zmienionego materiału genetycznego. Biorąc pod uwagę także uwypukloną w konwencyjnej definicji cechę organizmu: jego żywotność i zdolność do przekazywania lub replikacji materiału genetycznego, dochodzi się do wniosku, że celem tej regulacji jest bezpieczeństwo działań na organizmach, które nie tylko były modyfikowane w sposób, który nie występuje w przyrodzie, ale w konsekwencji tych zmian posiadają zmieniony względem stanu naturalnego materiał genetyczny, oraz, jako organizmy żywe, mogą ten materiał przekazać dalej. Celem jest bowiem zabezpieczenie różnorodności genetycznej, dla której zagrożeniem mogą być replikujące się i krzyżujące w naturze organizmy zmodyfikowane. Poza zakresem zastosowania tego prawa są więc takie organizmy, które nie posiadają zdolności do replikacji w naturze zmienionego materiału genetycznego. Definicję tę wziął pod uwagę Trybunał Sprawiedliwości, gdy w cytowanym Wyroku sprecyzował pojęcie GMO na gruncie prawa europejskiego.

17. Przytoczone rozważania potwierdzają odtworzone znaczenie art. 3 pkt 2) Ustawy. Ustawa wprowadza w istocie dwa kryteria kwalifikujące dany organizm jako GMO albo nie-GMO: czy w tym organizmie występuje zmieniony materiał genetyczny, który może być przenoszony lub replikować się, oraz czy do zmiany doszło w sposób, który nie zachodzi w warunkach naturalnych.

18. Test oparty o te kryteria powinien zostać zastosowany do sposobów modyfikacji roślin w metodach określonych w Projekcie. Należy *a priori* założyć,

że rośliny zmieniane według założeń Projektu będą organizmami – bytami biologicznymi zdolnymi do przenoszenia lub replikacji swojego materiału genetycznego w przyrodzie. Uznając wyjściowe kryterium żywotności za spełnione, trzeba spytać o inne warunki konieczne zaliczenia tych roślin do GMO.

A . Badanie, czy w organizmie występuje zmieniony materiał genetyczny:

a) W roślinach pierwotnie zmienionych metodą OLIGO występują ODNy podane jej do pobrania z pożywką. Oznacza to niewątpliwie, że w pierwszym pokoleniu – w bezpośrednio manipulowanych roślinach zmienianych w warunkach laboratoryjnych (użycie zamknięte) występują dodatkowe sekwencje genów. Nie powodują one jednak, jak to wynika z przytoczonych założeń o epigenetyczności zmian wywołanych metodą OLIGO i z odtworzonego znaczenia ustawowego terminu „materiał genetyczny”, zmiany materiału genetycznego.

b) Ponieważ w metodzie OLIGO nie dochodzi do zmiany materiału genetycznego rośliny zmienianej, fakt, że polega ona na „bezpośrednim włączeniu do organizmu materiału dziedzicznego przygotowanego poza organizmem” (art. 3 pkt 2) lit. b) Ustawy) nie zmienia powyższego wniosku. Przesłanka opisana w lit. b) wymienia szczegółową technikę, która może prowadzić do spowodowania zmiany materiału genetycznego, o której mówi pkt 2). Ta ostatnia jest warunkiem ogólnym powstania GMO. Spełnienie warunku szczegółowego nie powoduje spełnienia warunku ogólnego, który z innych względów nie może zachodzić.

c) W późniejszych pokoleniach roślin uzyskanych z roślin bezpośrednio manipulowanych czyli w roślinach, które według założeń Projektu mają być uwolnione do środowiska, włączane ODNy nie są dziedziczone. Zmiany w ekspresji genów, które podlegają dziedziczeniu, nie mogą natomiast być uznane za zmiany w samym materiale genetycznym. Zatem należy przyjąć, że materiał genetyczny nie jest w tych roślinach zmieniony.

d) Nieprzenoszenie i niereplikowanie się ODNów, które zostają w metodzie

OLIGO włączone do rośliny modyfikowanej, przemawia dodatkowo za tym, że pojęcie materiału genetycznego ich nie obejmuje. Analizowane akty prawne wprowadzają bowiem ograniczenia tylko w takich zmianach w materiale genetycznym żywego organizmu, które ten organizm może przekazać innym organizmom.

e) W roślinach zmodyfikowanych metodą stresu środowiskowego rozważanie niniejszego kryterium zależy od tego, jakie czynniki stresu będą w rzeczywistości stosowane. Jeśli będzie to infekcja wirusem, to może dojść do włączenia do rośliny zmienianej materiału genetycznego wirusa.

f) W każdym razie infekcja wirusem oznaczałaby możliwą zmianę materiału genetycznego rośliny zmienianej, a zmieniony materiał genetyczny mógłby być replikowany lub przekazywany innym organizmom. W takim wypadku kryterium zmiany materiału genetycznego byłoby spełnione. Natomiast wydaje się, że inne czynniki stresogenne opisane w założeniach Projektu nie będą takiej zmiany wywoływały.

B . Badanie sposobu wprowadzenia zmiany genetycznej:

a) Rozważanie sposobu włączenia ODNów do rośliny w metodzie OLIGO nie jest konieczne, skoro nie prowadzi on do zmiany jej materiału genetycznego. Jednak warto zauważyć, że w podstawowym wariantcie metody OLIGO sposób ten polega na procesie odżywiania się rośliny, który występuje w warunkach naturalnych. Tymczasem z brzmienia art. 3 Ustawy wynika niewątpliwie, że techniki „bezpośredniego włączenia materiału dziedzicznego przygotowanego poza organizmem” prowadzą do powstania GMO tylko wówczas, gdy prowadzi to do zmiany materiału genetycznego w sposób niezachodzący w warunkach naturalnych wskutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji. Wariant tej metody, gdzie włączenie ODNów następuje w warunkach podciśnienia -1 atm., w których roślina pobiera aktywniej ODNy wraz z pożywką przez 15 minut (po czym, ciśnienie doprowadza się do stanu wyjściowego) nie odpowiada w całości procesom naturalnym, z uwagi na niewystępowanie w naturze takich warunków

podciśnienia. Jednak również ten proces nie polega na manipulacji na DNA lub RNA rośliny przy użyciu którejkolwiek z technik, o których mówi Ustawa lub Dyrektywa, lub Protokół Kartageński. Nie polega też w ogóle na manipulacyjnym umieszczeniu ODNów w materiale genetycznym rośliny. Technika ta nie powoduje zmian w sekwencji DNA lub RNA rośliny, a tylko zmiany o charakterze epigenetycznym.

b) Fakt, że ODNy podawane roślinie w metodzie OLIGO są chemicznie syntetyzowane, a więc one same nie powstają w sposób naturalny, nie zmienia powyższej konstatacji. Sposób zmiany epigenetycznej wywołanej ich obecnością może bowiem zachodzić w warunkach naturalnych. Ustawa nie wymaga, by sam proces zmiany był naturalny, lecz by odpowiadał on procesom naturalnym. Jednocześnie, jeśli w komórkach roślinnych dochodzi do naturalnej degradacji RNA w procesie RNAi, to powstanie takich sekwencji genów, jak używane w Projekcie ODNy jest możliwe w warunkach naturalnych. Względy te w przekonaniu sporządzającego opinię każą uznać, że metoda OLIGO odwzorowuje procesy, które zachodzą w warunkach naturalnych.

c) Do analizowanego kryterium należy odnieść zmiany w materiale genetycznym wywołane ewentualną infekcją wirusową. Prowadziłyby one do zakwalifikowania rośliny jako GMO pod warunkiem, że sam sposób wywoływania infekcji i kontrolowania jej przebiegu byłby manipulacyjny, niewystępujący w warunkach naturalnych wskutek krzyżowania lub naturalnej rekombinacji. Biorąc pod uwagę sformułowanie art. 3 pkt 2) lit. b) Ustawy, która mówi o „materiale dziedzicznym przygotowanym poza organizmem”, do takiej kwalifikacji mogłoby dojść wówczas, gdy użyty wirus byłby sztucznie wytworzony i nie mógł powstać w naturze. Inaczej będzie, jeśli metoda wykorzystywałaby wirusy, które występują, lub mogą występować w naturze i w sposób odpowiadający warunkom naturalnym wywoływałyby infekcję. W takiej sytuacji należy uznać infekcję wirusową za źródło rekombinacji według sposobu zachodzącego w warunkach naturalnych.

d) Należy wykluczyć zastosowanie do infekcji wirusowej lit. c) przytoczonego przepisu Ustawy. Przepis ten mówi o sztucznym, nie występującym w przyrodzie

sposobie połączenia materiału genetycznego dwóch komórek. O ile w wyniku infekcji wirusowej mogłoby dojść do zmiany materiału genetycznego komórki rośliny i powstania nowej zmienionej genetycznie komórki zdolnej do przekazywania swojego materiału genetycznego komórkom potomnym, o tyle wirusy nie mają struktury komórkowej. Tymczasem art. 3 pkt 2) lit. c) Ustawy odnosi się jednoznacznie tylko do technik łączenia „co najmniej dwóch różnych komórek”.

e) Pozostałe czynniki środowiskowego stresu są stosowane w sposób zachodzący w warunkach naturalnych, co należy zauważyć niezależnie od okoliczności, że w ogóle nie prowadzą one do zmiany materiału genetycznego rośliny.

VII. Pozostałe uwarunkowania prawne:

1. Projekt nie zakłada obrotu materiałem siewnym, wobec czego odnoszące się do tej działalności przepisy ustawy o nasiennictwie nie znajdują zastosowania. Ustawa ta w art. 3 ust. 1 pkt 19) wyłącza z pojęcia obrotu dysponowanie materiałem siewnym przeznaczonym do celów naukowych, doświadczalnych i hodowli roślin.

2. Ustawa ta wraz z aktami wykonawczymi i prawem UE może natomiast w przyszłości nakładać na podmiot realizujący Projekt obowiązek rejestracji ewentualnych nowych odmian gatunków Inu. Stosownie do art. 5 oraz art. 6 ust. 1 tej ustawy do krajowego rejestru powinny zostać zgłoszone odmiany, które są odrębne, wyrównane i trwałe oraz spełniają inne wymogi określone ustawą.

3. Jeśli w następstwie realizacji Projektu w przyszłości dojdzie do wytworzenia produktu leczniczego lub wyrobu medycznego z roślin zmienionych podmiot odpowiedzialny będzie mógł wprowadzić taki produkt lub wyrób do obrotu pod dalszymi warunkami spełnienia wymogów przewidzianych wówczas obowiązującymi przepisami ustaw Prawo farmaceutyczne oraz o wyrobach medycznych wraz z przepisami wykonawczymi i przepisami prawa europejskiego.

* * *

W świetle rozważonych założeń biotechnologicznych Projektu i stanu prawnego na zadane pytanie należało udzielić odpowiedzi jak w punkcie IV. opinii.

dr Olgierd Pankiewicz

adwokat