

GEN DÜZENLEME

EFSANELER VE GERÇEKLER

Duman perdesinin ardında bir rehber



THE GREENS/EFA - in the European Parliament

Nihai rapor: Şubat 2021

Güncelleme: Kasım 2022

Yazan: Claire Robinson, MPhil GMWatch.org editörü

Teknik danışman: Dr. Michael Antoniou

Editör: Franziska Achterberg

Türkçe çeviri: Prof. Dr. Tayfun Özkaya (Tarım Ekonomisi Derneği) 2026

Orijinal esere ulaşım: <https://extranet.greens-efa.eu/public/media/file/9065/6768>

The Greens/EFA'ya eserin Türkiye'de incelenebilmesini sağladıkları için teşekkür ederiz.

Orijinal eser: Claire Robinson, 2022, Gene Editing, Myths and Reality, A Guide Through the Smokescreen, The Greens/EFA-in the European Parliament

The Greens/EFA: www.greens-efa.eu

İÇİNDEKİLER

Giriş	1
Özet	2
1. Gen düzenleme ıslah değil, genetik mühendisliktir	5
2.Gen düzenleme hassas değildir ve öngörüleemeyen genetik hatalara yol açar	10
3.Gen düzenleme doğada oluşarlardan farklı genetik değışikliklere yol açar	16
4.Gen düzenleme risklidir ve ürünleri güvensiz olabilir	20
5.Gen düzenlenmiş ürünler tespit edilebilir	31
6.Gen düzenleme teknolojisi büyük şirketlerin mülkiyetinde ve kontrolündedir	36
7.Gen düzenleme hızlı veya güvenilir bir şekilde istenen sonuçlara ulaşmanın yolu değildir	44
8.Gen düzenleme, gıda ve tarım sorunlarına yönelik kanıtlanmış çözümlerden pahalı ve riskli bir dikkat dağıtııcıdır	49
Sonuç	58

GİRİŞ

Gen düzenleme olarak topluca adlandırılan—özellikle CRISPR/Cas—yeni genetik modifikasyon tekniklerini teşvik etmeye yönelik eşi benzeri görülmemiş bir çaba sürmektedir. Tarımsal biyoteknoloji endüstrisi, bu tekniklerin iklim değişikliğinin yol açtığı zorluklar, zararlılar ve hastalıklar dâhil olmak üzere gıda ve tarım alanındaki sorunlarımıza çözümler sunabileceğini iddia etmektedir.

Bu rehber, söz konusu iddiaları ele almakta ve bunların en iyi ihtimalle yanıltıcı, en kötü ihtimalle ise aldatıcı olduğunu göstermektedir. Sekiz bölümün her biri, gen düzenleme hakkında öne sürülen bir iddiaya odaklanmakta ve bunun yanlış olduğunu kanıtlayan delilleri sunmaktadır.

AB’de bu iddiaların tamamı, mevcut GDO düzenlemelerini sorgulamak ve gen düzenleme ile geliştirilmiş GDO’ların bu düzenlemelerin dışında bırakılmasını sağlamak amacıyla ileri sürülmektedir. Bu düzenlemeler, halk sağlığını ve çevreyi korumak; tüketicilere ve çiftçilere tükettikleri ve tarlalarına ektikleri ürünler hakkında bilgi sahibi olma hakkı vermek için mevcuttur.

Gen düzenlemenin GDO düzenlemeleri dışında tutulmasını isteyenlerin, bu düzenlemeleri eski tarz GDO’lar için de sorguladığını belirtmek gerekir. GDO’ların faydalı ve güvenli olduğunu savunmakta; güvenlik değerlendirmelerine ve etiketlemeye duyulan ihtiyacı tartışmaya açmaktadırlar.

Ancak gen düzenlemeyi GDO düzenlemelerinden muaf tutmak—ya da tüm GDO’lar için bu düzenlemeleri ortadan kaldırmak—geri atılmış bir adım olur ve AB’nin sağlık ve çevre standartlarının tehlikeli biçimde zayıflatılması anlamına gelir. Bunun nedeni, eski tarz GDO’lara atfedilen risklerin çoğunun gen düzenlenmiş GDO’lar için de geçerli olması ve bunların ayrıca yeni ve özel riskler de barındırmasıdır.

Bu rehber, ağırlıklı olarak bitkilerde gen düzenlemeye odaklanmaktadır; çünkü bu alan, dünya genelinde GDO geliştiricilerinin, araştırmacıların ve medyanın hayal gücünü en çok cezbeden alan olmuştur. Bununla birlikte, çiftlik hayvanlarında gen düzenlemeye ilişkin bazı bilgilere de yer verilmektedir.

Rehber, gen düzenlemenin gıda ve tarım sektörlerimizin karşı karşıya olduğu zorluklara yönelik gerçek çözümlerden pahalı ve potansiyel olarak tehlikeli bir dikkat saptırma olduğunu ortaya koymaktadır. Bu gerçek çözümler metin boyunca anılmakta ve son bölümün ana odağını oluşturmaktadır.

ÖZET

Tarımsal biyoteknoloji endüstrisi ve ona bağlı gruplar, gıda ve tarımda gen düzenleme olarak bilinen yeni genetik modifikasyon tekniklerinin kullanımını teşvik etmektedir. Endüstrinin ve destekçilerinin hayal gücünü en çok cezbeden başlıca teknik ise CRISPR/Cas gen düzenleme tekniğidir.

Endüstri, yeni özellikler kazandırmak amacıyla gen düzenlemeyi tarla bitkilerinin ve çiftlik hayvanlarının genomlarını manipüle etmek için kullanmaktadır. Bu teknikler hakkında çeşitli iddialar öne sürmektedirler; örneğin gen düzenlemenin hassas, güvenli ve o kadar sıkı biçimde kontrol edilebilir olduğunu, yalnızca öngörülebilir sonuçlara yol açtığını iddia etmektedirler. Ayrıca gen düzenlemenin yaygın olarak erişilebilir olduğunu, geleneksel ıslaha kıyasla daha hızlı olduğunu ve çevresel bozulma ile iklim değişikliği gibi zorlukların üstesinden gelmemizi sağlayacak araçlar sunduğunu söylemektedirler.

Ancak bu rehberde sunulan kanıtların gösterdiği üzere, bu iddiaların hiçbirini ayrıntılı incelemeye dayanamaz. Hepsini ya yanlış ya da yanıltıcıdır.

Bu iddialar, söz konusu tekniklerin AB'nin GDO düzenlemelerinden muaf tutulması gerektiğini savunmak için kullanılmaktadır. Böyle bir durum, bu tekniklerle elde edilen ürünlerin güvenlik testlerine, izlenebilirliğe veya GDO etiketlenmesine tabi tutulmaması ve AB ülkelerinin bunların yetiştirilmesini yasaklayamaması anlamına gelecektir. Sonuç olarak bu GDO'lar, test edilmeden ve etiketlenmeden tarlalarımıza ve tabaklarımıza girecek; çiftçiler ve gıda üreticileri—organik sistemler altında faaliyet gösterenler dâhil—bunlardan kaçınmanın hiçbir yoluna sahip olmayacaktır.

Yanıltma, onları tanımlamak için kullanılan terminolojiyle başlamaktadır. Endüstrinin iddialarının aksine, gen düzenleme teknikleri ıslah teknikleri değildir; eski tarz genetik modifikasyonla bazı yöntemleri paylaşan genetik modifikasyon teknikleridir.

Yine iddia edildiğinin aksine, bu teknikler ne hassas ne de kontrollüdür ve öngörülebilir sonuçlar üretmezler. Amaçlanan genetik değişikliğe ek olarak, gen düzenleme birçok istenmeyen değişikliğe ve genetik hataya yol açmaktadır. Buna, özellikle bundan kaçınma niyeti olsa bile, başka türlerden gelen yabancı DNA'nın veya hatta tüm yabancı genlerin gen düzenlenmiş organizmaların genomuna istemeden eklenmesi de dâhildir.

Bu değişikliklerin gen düzenlenmiş ürünlerin, gıdaların ve hayvanların bileşimi üzerindeki etkileri ile sağlık ve çevre açısından sonuçları araştırılmamış olup bilinmemektedir. Gıda bitkilerinde bunlar, beklenmedik toksinlerin ve alerjenlerin üretilmesini ya da mevcut toksin ve alerjenlerin düzeylerinin değişmesini içerebilir.

Endüstri, bitkilerde ve çiftlik hayvanlarında gen düzenleme ile yapılan değişikliklerin küçük olduğunu ve doğada meydana gelebilecek değişikliklerle aynı olduğunu söylemektedir. Ancak bu iddia, hâlihazırda ortaya çıkan endişe verici sürprizlerle çürütülmüştür. Örneğin, gen düzenleme yoluyla boynuzsuz sığırlar geliştiren şirket, bu hayvanların istenmeyen etkilerden arınmış olduğunu iddia etmiştir. Oysa ABD düzenleyici kurumları, bu sığırların antibiyotik direnci kazandıran

bakteriyel DNA ve yabancı genler içerdığını ortaya koymuştur.

Benzer şekilde, pirinç bitkilerinde CRISPR gen düzenlemesinin, hem hedeflenen düzenleme bölgesinde hem de genomun diğer bölgelerinde çok sayıda istenmeyen mutasyona yol açtığı gösterilmiştir.

Bu bulguyu ortaya koyan araştırmacılar, CRISPR gen düzenlemenin “pirinçte beklenildiği kadar hassas olmayabileceği” uyarısında bulunmuşlardır. Ayrıca, CRISPR/Cas9 sisteminin laboratuvarından tarlaya taşınmasından önce nesiller boyunca “erken ve doğru moleküler karakterizasyon ve tarama” yapılması gerektiğini eklemişlerdir—ki geliştiriciler tarafından bu genellikle yapılmamaktadır.

Gen düzenleme tekniklerinin doğasında bulunan isabetsizlik ve beklenen performansı gösteren gen düzenlenmiş bitki ya da hayvanlar üretmenin zorlukları göz önüne alındığında, gen düzenlemenin geleneksel ıslaha kıyasla çok daha hızlı biçimde faydalı özellikler üretebileceği yönündeki iddialar son derece kuşkuludur. Düzenleyici onay süresi hesaba katılmasa bile, gen düzenlenmiş ürünlerin ticarileştirilmesi için gereken sürenin geleneksel ıslaha kıyasla anlamlı ölçüde daha kısa olması olası değildir. Ayrıca, ürünlerde ya da hayvanlarda yararlı özellikler elde etmek yalnızca hız meselesi değildir; asıl mesele, iş için en uygun araçları kullanmaktır ve GM yaklaşımları bu açıdan verimli bir yol değildir.

Bazı ülkelerde yıllardır süren araştırmalara ve gevşek düzenleyici rejimlere rağmen, yalnızca üç gen düzenlenmiş ürün pazara başarıyla ulaşabilmiştir ve bunlardan yalnızca biri çokça övülen CRISPR/Cas aracıyla üretilmiştir.

Özellikle CRISPR/Cas yoluyla gen düzenlemenin, kamu tarafından finanse edilen ıslah programları için tarımsal inovasyonu erişilebilir kılacağı iddiası, teknolojinin hâlihazırda Corteva ile Monsanto/Bayer’in başını çektiği çok az sayıda büyük şirketin mülkiyetinde ve kontrolünde olması gerçeğiyle çürütülmektedir. Değerlendirme ve araştırma lisansları düşük ücretle ya da ücretsiz olarak alınabilir de, ticari lisanslar ve ürün satışlarına bağlı telif ödemeleri büyük çok uluslu şirketler dışındakiler için fazla pahalı kalacaktır. Gen düzenlenmiş ürünler ayrıca patentlidir: tarla bitkilerinde patentler tohumları, bitkileri ve çoğu zaman hasadı da kapsar. Bu durum, gıda arzının tekelleşmesi, çiftçilerin özerkliği ve gıda egemenliğinin kaybı gibi sorunları gündeme getirmektedir.

Politika yapıcılar, yeni GD teknolojilerini benimsemenin ahlaki bir zorunluluk olduğuna ikna etmek için bir tür duygusal şantaj da kullanılmaktadır. Bu teknolojilerin daha az pestisit gerektiren ve iklim değişikliğine uyumlu ürünlerin geliştirilmesini sağlayacağı vaadi öne sürülmektedir.

Oysa aynı vaatler birinci nesil GD ürünler için de verilmiş ve yanlış olduğu ortaya çıkmıştır. Yeni GD tekniklerinin, “eski GD”in başarısız olduğu yerde başarılı olması olası değildir; çünkü zararlılara ve hastalıklara dayanıklılık ile iklim değişikliğine uyum gibi arzu edilen özellikler genetik olarak karmaşık özelliklerdir ve bir ya da birkaç genin manipülasyonu ile elde edilemez. Buna karşılık, geleneksel ıslah bu tür özellikleri kazandırmada hâlâ son derece başarılıdır ve GD yaklaşımlarını açık ara geride bırakmaktadır.

Tarımsal sorunların çözümü olarak yalnızca genetiğe odaklanmak yeterli

değildir; bütüncül sistem yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Bu da, düşük girdili, gerçekten sürdürülebilir ve onarıcı yöntemleri içeren; başarısı kanıtlanmış agroekolojik tarım sistemlerine büyük ölçekli bir geçişi gerektirir. Bu yöntemler hâlihazırda mevcuttur ve daha geniş ölçekte yaygınlaştırılabilmeleri için yalnızca uygun biçimde desteklenmeleri gerekmektedir.

Gen düzenleme, bu sistem temelli çözümlerden pahalı bir dikkat saptırmadır. Bunun AB GDO düzenlemelerinin dışında tutulması, insanlar, hayvanlar ve çevre açısından sonuçları bilinmeyen tartışmalı bir deneyin önünü açacaktır. Ayrıca Avrupalı tüketicilerin, çiftçilerin ve ıslahçıların bu GDO'ların nerede olduğunu bilme hakkını elinden alacak; organik ve agroekolojik sistemler dâhil olmak üzere GDO dışı yaklaşımlardaki ilerlemeleri de engelleyecektir. Bu, AB'nin sağlık ve çevre korumalarında ciddi bir zayıflama anlamına gelir ve gıda ile tarım alanındaki zorluklara yönelik etkin ve sürdürülebilir çözümlerin yaygınlaşmasını baltalar.

1. GEN DÜZENLEME ISLAH DEĞİL, GENETİK MÜHENDİSLİĞİDİR

EFSANE

Gen düzenleme teknikleri “yeni ıslah teknikleri”, “hassas ıslah (precision breeding)” veya “ıslah yeniliği”dir.

GERÇEK

Teknik ve hukuki açıdan, gen düzenleme teknikleri **ıslah yöntemleri değil, genetik modifikasyon (genetik mühendisliği) teknikleridir.**

Tarım biyoteknolojisi endüstrisi ve onun lobicileri, yeni genetik modifikasyon (GM) tekniklerinden—özellikle gen düzenlemeden—sıklıkla “ıslah inovasyonu” (yenilik), “hassas ıslah teknikleri” ve “yeni ıslah teknikleri” olarak söz etmektedir.[1,2,3,4] “Genetik modifikasyon” ve “genetik mühendisliği” terimlerinden özellikle kaçınmaya çalışırlar. Bitkilerde CRISPR gen düzenlemesinin kullanımını kontrol eden şirket olan Corteva ise, CRISPR ile üretilen bitkilerin GDO olmadığını bile savunmaktadır. [5]

Avrupa kurumları da “genetik modifikasyon” ve “GDO” terimlerinden kaçınmaktadır. Bakanlar Konseyi “yeni genomik teknikler” terimini ortaya atmış,[6] Komisyon ise bunu “yeni genomik teknikler” şeklinde benimsemiştir.[7] Komisyon ayrıca “biyoteknolojide yeni teknikler” ifadesini de kullanmaktadır. [8]

“Islah” teriminin kullanımı, yeni genetik mühendisliği tekniklerine bir doğallık havası kazandırma ve böylece kamuoyunu bunları kabul etmeye ikna etme çabası olarak görünmektedir. Bu aynı zamanda, GDO düzenlemelerinin uygulanmasını mantıksız göstermeye yönelik bir girişim de olabilir: Eğer gen düzenlenmiş ürünler GDO değilse, neden GDO olarak düzenlemeye tabi tutulsunlar?

Ancak gen düzenleme teknikleri ıslah teknikleri değildir. Teknik ve hukuki açıdan genetik modifikasyon (GM) teknikleridir; genetik olarak değiştirilmiş organizmaların (GDO’ların) ortaya çıkmasına yol açarlar ve Avrupa Adalet Divanı’nın 2018 tarihli kararıyla da teyit edildiği üzere AB GDO mevzuatının kapsamına girerler.[9,10]

AB hukuku, GDO’yu “genetik materyali, çiftleşme ve/veya doğal rekombinasyon yoluyla doğal olarak meydana gelmeyen bir şekilde değiştirilmiş olan bir organizma” olarak tanımlar. [11] Bu ifade, hem eski tarz transgenik GDO’ların hem de gen düzenlenmiş bitkiler gibi yeni GDO’ların üretilme biçimini doğru bir şekilde tanımlamaktadır. Genetik modifikasyon, genomda doğrudan insan müdahalesini gerektiren yapay teknikler kullanır. Buna karşılık “çiftleşme ve/veya doğal rekombinasyon” terimleri, geleneksel bitki ve hayvan ıslahında kullanılan doğal süreçleri ifade eder.

AB GDO mevzuatı, mutasyon ıslahı (rastgele mutagenез olarak da

adlandırılır) gibi onlarca yıldır kullanılan bazı tekniklerle üretilen kimi GDO'ları; yetkilendirme, izlenebilirlik ve etiketleme gerekliliklerinden muaf tutmaktadır. Ancak bu muafiyet yalnızca, "uzun bir güvenlik geçmişine" sahip teknikler kullanılarak üretilmiş olmaları halinde mümkündür.[9] Gen düzenleme açısından bakıldığında, bunun açıkça söz konusu olmadığı görülmektedir.

GEN DÜZENLEME NASIL ÇALIŞIR?

Eski ve yeni GDO'ların, savunucularının bizi inandırmak istediğinden çok daha fazla ortak noktası vardır. Genom düzenlemede yer alan üç adımdan—gen aktarımı, gen düzenleme ve doku kültüründe tüm bitkinin yeniden oluşturulması—ilk ve son adımlar esasen aynı kalmaktadır. İlk adım olan yabancı genetik materyalin bitki hücrelerine aktarılması (GM transformasyonu olarak da adlandırılır) genellikle, toprak bakterisi **Agrobacterium tumefaciens** kullanılarak ya da "parçacık bombardımanı" adı verilen bir yöntemle hücrelere sokulan küçük, yuvarlak DNA molekülleri (plazmitler) aracılığıyla yapılır. Ardından plazmit, bitki hücresinin DNA'sına kendini entegre eder.

"Düzenleme adımı"na gelince, gen düzenleme uygulamalarının büyük çoğunluğu, DNA'nın nükleaz adı verilen enzimlerle kesilmesini içerir. Bu enzimlerin, canlı bir hücrenin genomunda yalnızca seçilen bölgelerde etki göstermesi amaçlanır.

Bu gen düzenleme uygulamalarına "hedefe yönelik nükleaz" ya da "SDN" (site-directed nuclease) prosedürleri denir. SDN, DNA'da çift iplikli bir kırık oluşturur. Bu kesme işlemi için en yaygın kullanılan enzimler, Cas protein ailesi (CRISPR için) ve FokI'dir (TALEN'ler ve Çinko Parmak Nükleazları için).[12]

Kesilme olayı hücrede alarm sinyallerini tetikler; çünkü kırılmış DNA organizma için tehlikelidir. Bunun üzerine hücre, çift iplikli DNA kırığını onarmak için bir DNA tamir süreci başlatır. DNA'daki ilk kırık genomda belirli bir hedef bölgeye yönlendirilebilse de, sonraki "onarım" hücrenin doğuştan gelen tamir mekanizmaları tarafından gerçekleştirilir ve genetik mühendis tarafından kontrol edilemez.

Onarım süreci çoğu zaman temiz ya da hassas değildir; hatta insan embriyolarında CRISPR/Cas gen düzenleme çalışmalarına dair bir yorum yazısının başlığında ifade edildiği gibi, genomda "kromozomal kaos"a yol açabilir. [13]

Onarımın sonucuna "düzenleme" denir. Araştırmacılar, istedikleri sonucu elde edebilmek için çok sayıda düzenlenmiş organizma arasından seçim yapmak zorundadır.[12]

Bazıları SDN prosedürlerini SDN-1, SDN-2 ve SDN-3 olarak ayırmaktadır. Bunlar şu şekilde tanımlanabilir:

- **SDN-1**, bir genin işlevinin bozulmasını ifade eder (gen susturma ya da *gene knockout* olarak da bilinir). DNA'daki çift iplikli kırığın onarılması, genin bir bölümünün silinmesine (çıkarılmasına) ya da düzenlenen organizmanın genomundan alınan ek DNA baz birimlerinin eklenmesine yol açar. Bu durum gen dizisini bozar ve böylece genin normal işlevi ortadan kaldırılmış olur.

- **SDN-2**, gen değişikliğini ifade eder. Hücre kırığı onarırken, kırık bölgeye

tamamlayıcı olan bir onarım şablonu sağlanır ve hücre bu şablonu kırığı onarmak için kullanır. Bu şablon, genetik koddaki bir ya da birden fazla DNA baz dizisi değişikliğini içerir; onarım mekanizması bu değişiklikleri bitkinin genetik materyaline aktarır ve böylece hedef gende bir mutasyon oluşur. Ortaya çıkan mutasyona uğramış gen, işlevi değişmiş bir protein ürünü üretir.

- **SDN-3**, gen eklenmesini ifade eder. DNA'daki kırık, bir gen ya da başka bir genetik materyal dizisi içeren bir şablonla birlikte oluşturulur. Hücrenin doğal onarım süreci bu şablonu kullanarak kırığı onarır ve bunun sonucunda yeni genetik materyalin (yabancı DNA'nın; bu, tamamen yeni bir geni de içerebilir) genoma eklenmesi gerçekleşir. Amaç, organizmaya yeni işlevler ve özellikler kazandırmaktır.

Bir diğer gen düzenleme tekniği ise oligonükleotid yönlendirmeli mutagenesizdir (ODM). ODM, DNA'da çift iplikli bir kırık oluşturmaz. Bunun yerine hücrelere, oligonükleotid adı verilen kısa sentetik DNA ve RNA dizilerinin verilmesini içerir. Oligonükleotid, hücrenin DNA'sı ile etkileşime girerek hücrenin onarım mekanizmalarını yanıltır ve hücrenin kendi DNA'sını, oligonükleotidin dizisine uyacak şekilde değiştirmesini sağlar.

Tüm bu teknikler bitkinin biyokimyasını değiştirir—gen düzenlemenin amacı da budur—ve bunun sonucunda yeni bir özellik ortaya çıkabilir.

GEN DÜZENLEME GENETİK MODİFİKASYONDUR

GDO (GM) yöntemleri ile geleneksel ıslah her ne kadar yeni çeşitlerin ortaya çıkmasına yol açsa da, bu ikisi birbirinden farklı yöntemlerdir ve birbirlerinin yerine kullanılamazlar. Tarımsal biyoteknoloji endüstrisi sınırları ne kadar bulanıklaştırmaya çalışırsa çalışsın, gen düzenleme açıkça bir genetik modifikasyon (GM) tekniğidir; buna karşılık geleneksel ıslah değildir.

KAYNAKLAR

1. Euroseeds. Plant breeding innovation. Euroseeds.eu. Published 2020. Accessed December 8, 2020. <https://www.euroseeds.eu/subjects/plant-breeding-innovation/>
2. International Seed Federation. Technological advances drive innovation in plant breeding to create new varieties. worldseed.org. Published 2020. Accessed December 8, 2020. <https://www.worldseed.org/our-work/plant-breeding/plant-breeding-innovation/>
3. Von Essen G. Precision breeding – smart rules for new techniques! european-biotechnology.com. Published 2020. Accessed December 8, 2020. <https://european-biotechnology.com/people/people/precision-breeding-smart-rules-for-new-techniques.html>
4. NBT Platform. New Breeding Techniques Platform. nbtplatform.org. Published 2015. Accessed January 8, 2021. <https://www.nbtplatform.org/>
5. Corteva Agriscience. CRISPR Q&A – For internal use only. Published online May 28, 2019. https://crispr.corteva.com/wp-content/uploads/2019/05/FINAL_For-Internal-Use-Only_Corteva-CRISPR-QA-UPDATED-5.28.19.pdf
6. European Council. Council Decision (EU) 2019/1904 of 8 November 2019 Requesting the Commission to Submit a Study in Light of the Court of Justice's Judgment in Case C-528/16 Regarding the Status of Novel Genomic Techniques under Union Law, and a Proposal, If Appropriate in View of the Outcomes of the Study. Vol 293; 2019. Accessed December 18, 2020. <http://data.europa.eu/eli/dec/2019/1904/oj/eng>
7. European Commission. EC study on new genomic techniques. Food Safety - European Commission. Published January 23, 2020. Accessed March 20, 2020. https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech/new-genomic-techniques_en
8. European Commission. New techniques in biotechnology.ec.europa.eu. Published undated. https://ec.europa.eu/food/plant/gmo/modern_biotech_en
9. European Court of Justice. C-528/16 - Confédération Paysanne and Others: Judgement of the Court.(European Court of Justice 2018). Accessed September 27, 2019. <http://curia.europa.eu/juris/documents.jsf?num=C-528/16>
10. European Court of Justice. Press release: Organisms obtained by mutagenesis are GMOs and are, in principle, subject to the obligations laid down by the GMO Directive. Judgment in Case C-528/16 Confédération paysanne and Others v Premier ministre and Ministre de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt. Published online July 25, 2018. <https://curia.europa.eu/jcms/upload/docs/application/pdf/2018-07/cp180111en.pdf>
11. European Parliament and Council. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/ EEC. Official Journal L. 2001; 106:1-39. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0018>
12. Latham J. Gene-editing unintentionally adds bovine DNA, goat DNA, and bacterial DNA, mouse researchers find. Independent Science News. <https://www.independentsciencenews.org/health/gene-editing-unintentionally-adds-bovine-dna-goat-dna-and-bacterial-dna-mouse-researchers-find/>. Published September 23, 2019.
13. Ledford H. CRISPR gene editing in human embryos wreaks chromosomal mayhem. Nature. 2020;583(7814):17-18. doi:10.1038/d41586-020-01906-4
14. NBT Platform. SDN: Site-Directed Nuclease Technology. NBT Platform; 2014. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKE>

wjumpuf02YfuAhUyQkEAHR3fC84QFjAAegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.nbt
platform.org%2Fbackground-documents%2Ffactsheets%2Ffactsheet-site-directed-
nucleases.pdf&usg=AOvVaw1qCEJhVE-GXPoHC9ilhHnq

2. GEN DÜZENLEME HASSAS DEĞİLDİR VE ÖNGÖRÜLEMİYEN GENETİK HATALARA YOL AÇAR

EFSANE

CRISPR/Cas gibi gen düzenleme araçları, genomda **hassas ve kontrollü** bir biçimde değişiklikler yapar ve **öngörülebilir sonuçlar** doğurur.

GERÇEK

Gen düzenleme **hassas değildir**; amaçlanan genetik değişikliğe ek olarak **çok sayıda genetik hataya** yol açar ve **öngörülemez sonuçlar** üretir.

Tarımsal biyoteknoloji endüstrisi ve müttefikleri, CRISPR/Cas gibi gen düzenleme araçlarının genomda hassas ve kontrollü bir şekilde değişiklikler meydana getirdiğini iddia etmektedir [1,2,3]. Hatta bazıları, yalnızca hedeflenen belirli değişikliklerin ortaya çıktığını ve bunun dışında hiçbir şey olmadığını ileri sürmektedir [4,5]. Bu nedenle, gen düzenlenmiş ürünlerin, (çoğu durumda) DNA'nın başka bir türden alınıp genomun önceden belirlenemeyen bir bölgesine aktarıldığı eski tarz transgenik GDO'lara uygulanan düzenleyici denetimlerin dışında tutulması gerektiğini savunmaktadırlar. [3,5]

Ancak bu iddialar ayrıntılı incelemeye dayanamaz. İnsan, hayvan ve bitki hücrelerinde yapılan ve sayısı giderek artan çok sayıda bilimsel çalışma, gen düzenlemenin hassas olmadığını; aksine istenmeyen mutasyonlar (DNA hasarı) olarak da adlandırılan çok sayıda genetik hataya yol açtığını göstermektedir. Bu hatalar, hem genomdaki hedef dışı bölgelerde (yani düzenleme için hedeflenen yerler dışındaki konumlarda) hem de hedeflenen bölgede (istenilen düzenleme noktasında) ortaya çıkmaktadır. Mutasyon türleri arasında büyük silinmeler, eklenmeler ve DNA'nın yeniden düzenlenmeleri yer almaktadır [6,7,8].

Bu mutasyonlar, sürecin çeşitli aşamalarında ortaya çıkar; buna, gen düzenlemenin eski tarz transgenik GM yöntemleriyle ortak olduğu aşamalar da dâhildir. Örneğin doku kültürü ve **Agrobacterium tumefaciens** enfeksiyonu yoluyla GM transformasyonu (bu yöntemde söz konusu toprak bakterisi, yabancı genetik materyali bitki hücrelerinin DNA'sına yerleştirmek için kullanılır) bu aşamalara örnektir [9].

Ayrıca, amaçlanan değişikliklerin kendisi bile, genlerin ve bunların protein ya da RNA ürünlerinin tek başına değil ağlar hâlinde işlev görmesi nedeniyle, düzenlenmiş organizmada istenmeyen etkilere ("pleiotropik etkiler") yol açabilir [10].

GEN DÜZENLEME ÇEŞİTLİ İSTENMEYEN MUTASYONLARA YOL AÇAR

Gen düzenlemenin en basit uygulaması bile (gen işlevini ortadan kaldırmayı amaçlayan SDN-1 olarak adlandırılan yöntem) istenmeyen mutasyonlara yol açabilir.[11,12,13] Bu mutasyonlar, yeni mutant proteinler üreten yeni gen dizilerinin

oluşmasına neden olabilir ve bunun gen düzenlenmiş organizmayı tüketenlerin sağlığı üzerindeki sonuçları bilinmemektedir. Ayrıca, genomu değiştirilmiş organizmada gen işlevlerinin örüntüsünde değişiklikler meydana gelebilir.

Bitkilerde bu değişiklikler, bilim insanlarının uyardığı üzere, insan ya da hayvan tüketiciler için toksik ve/veya alerjen olabilecek bileşimsel değişimlere yol açabilir.[6,8,14]

İstenmeyen mutasyonlar ve bunların etkileri, bitkilerde insan ve hayvan hücrelerine kıyasla yeterince araştırılmamıştır. Ancak gen düzenleme ve bunu izleyen DNA onarımı mekanizmaları hayvanlar ile bitkiler arasında aynı olduğundan, insan ve hayvan hücrelerinde görülen istenmeyen mutasyon türlerinin bitkilerde de bulunacağına inanmak için her türlü neden vardır. Pirinç bitkilerinde yapılan yakın tarihli araştırmalar bu gerçeği doğrulamaktadır.[15]

Pirinç çeşitleri üzerinde yapılan bir çalışma, CRISPR gen düzenlemenin hedeflenen bölgede (on-target) ve hedef dışı bölgelerde (off-target) çok çeşitli istenmeyen ve amaçlanmamış mutasyonlara yol açtığını ortaya koymuştur. Araştırmacılar, SDN-1 (gen bozma) prosedürü kapsamında belirli bir genin işlevini bozarak hâlihazırda yüksek performans gösteren pirinç çeşitlerinin verimini artırmayı hedeflemişlerdir.[15] Amaçları, genomda DNA baz birimlerinin küçük eklenmelerini ve silinmelerini oluşturmaktır. Ancak elde edilen sonuçlar oldukça farklı olmuştur. Pek çok vakada büyük DNA eklenmeleri, silinmeleri ve yeniden düzenlenmeleri tespit edilmiş; bu da hedeflenen genin dışında başka genlerin işlevlerinin de değişmiş olabileceği ihtimalini gündeme getirmiştir.[15]

Beklenen verim artışına gelince, bunun tam tersi gözlemlenmiştir—verim düşmüştür.[15] Bu durum şaşırtıcı değildir; çünkü verim, bitkideki pek çok, hatta belki de tüm gen ailelerinin işlevlerini içeren genetik olarak karmaşık bir özelliktir. Dolayısıyla, tek bir genin işlevini değiştirerek verimi artırmaya çalışmak, beyhude bir çaba olarak görülebilir.

Araştırmacılar, CRISPR gen düzenlemenin “pirinçte beklenildiği kadar hassas olmayabileceği” uyarısında bulunmuşlardır. Ayrıca, CRISPR/Cas9 sisteminin laboratuvarından tarlaya taşınmasından önce nesiller boyunca “erken ve doğru moleküler karakterizasyon ve tarama” yapılması gerektiğini eklemişlerdir.[15] Geliştiriciler bunu genellikle yapmamakta ya da yapsalar bile sonuçları yayımlamamaktadır.

Araştırmacılar şu sonuca varmıştır: “Yeni biyoteknoloji için küresel yeni bir politika oluşturulmadan önce, genom düzenlemeye ilişkin belirsizliklerin ve risklerin anlaşılması gerekli ve kritiktir.”[15]

İSTENMEYEN MUTASYONLAR İÇİN YETERSİZ TARAMA

Gen düzenlenmiş bitkilerde istenmeyen mutasyonları araştıran çalışmaların çoğu, gen düzenleme ve doku kültürü (bitki dokularının veya hücrelerinin bir besi ortamında yetiştirilmesi) gibi ilişkili süreçler sonucunda ortaya çıkan mutasyonların sayısını ciddi biçimde olduğundan az tahmin etmektedir. Bu durum, hem gen

düzenlemenin çok sayıda mutasyona yol açtığı sonucuna varan çalışmalar hem de az ya da hiç mutasyona yol açmadığını iddia eden çalışmalar için geçerlidir.

Bunun nedeni, bu çalışmaların yazarlarının mutasyonları tespit etmek için yetersiz saptama yöntemleri—kısa menzilli PCR ve kısa okuma DNA dizileme—kullanmalarıdır. Yalnızca hedeflenen düzenleme noktasının çevresindeki kısa DNA bölgelerine ve bilgisayar programlarıyla tahmin edilen hedef dışı (off-target) bölgelere bakılmaktadır.

Kosicki ve çalışma arkadaşlarının insan hücreleri üzerine yaptıkları bir araştırmada gösterildiği gibi, kısa menzilli PCR ve kısa okuma DNA dizileme; büyük delesyonlar (silinmeler), eklenmeler ve DNA'nın karmaşık yeniden düzenlenmeleri gibi büyük genetik hataları gözden kaçırabilmektedir [16,17]. Araştırmacılar, istenmeyen mutasyonel etkilerin tüm yelpazesini tespit edebilmek için uzun menzilli PCR ile uzun okuma DNA dizilemenin birlikte kullanılması gerektiği sonucuna varmışlardır [16]. FDA bilim insanları da gen düzenlenmiş hayvanlar için aynı öneride bulunmuştur [18].

Bu ilke bitkiler için de hayvanlar kadar geçerlidir; çünkü gen düzenleme mekanizmaları ve “düzenleme”yi oluşturan sonraki DNA onarımı süreçleri aynıdır.

Bilimsel bir derlemede Kawall ve çalışma arkadaşları, gen düzenlenmiş bitkiler üzerine yapılan çalışmaların “çok büyük çoğunluğunun” genetik hataları taramak için önyargılı saptama yöntemleri kullandığını ve bunun da pek çok hatanın kaçırılmasına yol açtığını doğrulamıştır. Gen düzenlenmiş hayvanlar üzerine yapılan çalışmalar arasında ise, genetik hatalara ilişkin kapsamlı bir analiz içeren hiçbir çalışma bulunmamaktadır [6].

CIBUS’UN KANOLASI: “HASSAS” GEN DÜZENLEME Mİ, YOKSA BİR PETRİ KABINDAKİ KAZA MI?

Eylül 2020’de biyoteknoloji şirketi Cibus, herbisite toleranslı SU Kanola’sının (yağlık kolza) gen düzenlenmiş olmadığını; bunun yerine doku kültürü sırasında meydana gelen rastgele bir mutasyonun sonucu olduğunu—yani fiilen laboratuvarındaki bir Petri kabında yaşanan bir kazayı—iddia etti. Bu iddia, şirketin yıllar boyunca (düzenleyici kurumlara da dâhil olmak üzere) SU Kanola’nın “hassas gen düzenleme” tekniği olarak adlandırdığı oligonükleotid yönlendirmeli mutagenез (ODM) ile üretildiğini söylemesinin ardından geldi [19,20,21]. Oysa ODM, şirketin iş modelinin bizzat temelini oluşturmaktadır [22].

Nitekim çok sayıda kamuya açık kayıt, Cibus’un SU Kanola’yı geliştirme sürecinde gen düzenleme kullandığına işaret etmektedir [19,20,23]. Ancak daha sonra, kullanılan oligonükleotidin, SU Kanola’da herbisit toleransını sağladığı tespit edilen genetik değişiklikten farklı bir değişiklik oluşturacak şekilde tasarlandığı ve Cibus’un patent başvurusunda tarif ettiği değişiklikle örtüşmediği ortaya çıktı [21]. Yani “hassas” araç amaçlandığı gibi çalışmamış; bunun üzerine Cibus, ürünün aslında gen düzenlenmiş olmadığını ilan etmiştir.

Görünüşe göre Cibus bu iddiayı, AB GDO düzenlemelerinden kaçınmak için ortaya atmıştır. Zamanlama dikkat çekicidir: Cibus’un bu açıklamasından kısa süre

önce [20], SU Kanola için kamuya açık ilk tespit yönteminin geliştirildiğini bildiren bir bilimsel makale yayımlanmıştır [24]. Ancak AB hukukuna göre, herbisit toleransını sağlayan spesifik mutasyon ODM düzenleme sürecinin amaçlanan sonucu olmasa bile, SU Kanola'nın geliştirilmesinde ODM aracının kullanılmış olması onun bir GDO olduğu anlamına gelir. AB'de yetkilendirmesi bulunmadığından, AB ithalatlarında yer alması yasa dışı olacaktır [23].

Bu olay, Cibus'un dürüstlüğü ve şeffaflığı hakkında soru işaretleri doğurmaktadır. Ancak daha da önemlisi, ODM gen düzenleme tekniği için iddia edilen hassasiyet ve kontrolün gerçekte doğru olmadığını göstermektedir.

“ESKİ” MUTAJENİK GM TEKNİKLERİ GEN DÜZENLEMEDE KULLANILMAKTADIR

Birinci nesil genetik mühendisliği teknikleri, CRISPR düzenleme araçlarını bitki hücrelerine aktarmak için hâlâ sıklıkla kullanılmaktadır. CRISPR/Cas düzenleme aracını kodlayan genleri içeren plazmitler, ya **Agrobacterium tumefaciens** enfeksiyonu ya da parçacık bombardımanı yoluyla hücrelere verilmektedir [6]. Buna ek olarak, bitki hücrelerini büyütmek için doku kültürü kullanılmaktadır. Bu üç sürecin tamamı yüksek derecede mutajeniktir [25]. Bu süreçlerin neden olduğu mutasyonlar, gen onarım sürecinin (asıl “düzenleme”nin) yol açtığı istenmeyen mutasyonlara ek olarak ortaya çıkar.

Tang ve çalışma arkadaşlarının CRISPR ile gen düzenlenmiş pirinç üzerine yaptığı bir çalışma, bu süreçlerin mutajenik doğasını açıkça göstermektedir. Çalışma, birçok hedef dışı (off-target) mutasyonun doku kültüründen kaynaklandığını, daha da fazlasının ise Agrobacterium enfeksiyonundan ortaya çıktığını (bitki başına yaklaşık 200) ortaya koymuştur. Buna karşılık, GDO olmayan pirinç bitkilerinden elde edilen tohumlarda bitki başına yalnızca 30–50 adet kendiliğinden (spontan) mutasyon bulunmuştur [9]. Dolayısıyla çalışma, CRISPR sürecinin bir bütün olarak ele alındığında, çok sayıda hedef dışı mutasyona yol açtığını ve bunun geleneksel ıslaha kıyasla çok daha fazla olduğunu göstermiştir.

Ironik bir şekilde, bu çalışma gen düzenleme aracının hassasiyetine örnek olarak sıkça alıntılanmaktadır. Bunun nedeni, CRISPR düzenleme araçlarının kendilerinin bitki DNA'sında çok sayıda hedef dışı mutasyona yol açmadığının bulunmuş olmasıdır [9]. Ancak bu bulgunun, araştırmacıların yetersiz tarama yöntemleri kullanmış olmaları (bkz. yukarıda “İstenmeyen mutasyonlar için yetersiz tarama”) nedeniyle büyük olasılıkla doğru olmadığı düşünülmektedir—çünkü uzun okuma DNA dizileme yöntemi kullanılmamıştır. Ayrıca bu sonuçlar, CRISPR gen düzenlemenin hem hedeflenen bölgede hem de hedef dışı bölgelerde çok çeşitli istenmeyen mutasyonlara yol açtığını ortaya koyan, yukarıda bahsedilen ayrı pirinç çalışması [15] bağlamında değerlendirilmelidir.

SAĞLIK VE ÇEVRE İÇİN TEHDİT

Yukarıda sunulan kanıtlara dayanarak, gen düzenlemenin ne hassas ne de kontrol edilebilir olduğu; aksine, kamu sağlığını ve çevreyi tehdit edebilecek özelliklerin istemeden ortaya çıkmasına yol açabileceği görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Euroseeds. Plant breeding innovation. Euroseeds.eu. Published 2020. Accessed December 8, 2020. <https://www.euroseeds.eu/subjects/plant-breeding-innovation/>
2. International Seed Federation. Technological advances drive innovation in plant breeding to create new varieties. worldseed.org. Published 2020. Accessed December 8, 2020. <https://www.worldseed.org/our-work/plant-breeding/plant-breeding-innovation/>
3. Von Essen G. Precision breeding—smart rules for new techniques! european-biotechnology.com. Published 2020. Accessed December 8, 2020. <https://european-biotechnology.com/people/people/precision-breeding-smart-rules-for-new-techniques.html>
4. Carlson DF, Lancto CA, Zang B, et al. Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology*. 2016;34:479-481. doi:10.1038/nbt.3560
5. Carroll D, Van Eenennaam AL, Taylor JF, Seger J, Voytas DF. Regulate genome-edited products, not genome editing itself. *Nat Biotechnol*. 2016;34(5):477-479. doi:10.1038/nbt.3566
6. Kawall K, Cotter J, Then C. Broadening the GMO risk assessment in the EU for genome editing technologies in agriculture. *Environmental Sciences Europe*. 2020;32(1):106. doi:10.1186/s12302-020-00361-2
7. Robinson C, Antoniou M. Science supports need to subject gene-edited plants to strict safety assessments. *GMWatch.org*. Published November 20, 2019. <https://www.gmwatch.org/en/news/latest-news/19223>
8. Agapito-Tenfen SZ, Okoli AS, Bernstein MJ, Wikmark O-G, Myhr AI. Revisiting risk governance of GM plants: The need to consider new and emerging gene-editing techniques. *Front Plant Sci*. 2018;9. doi:10.3389/fpls.2018.01874
9. Tang X, Liu G, Zhou J, et al. A large-scale whole-genome sequencing analysis reveals highly specific genome editing by both Cas9 and Cpf1 (Cas12a) nucleases in rice. *Genome Biology*. 2018;19(1):84. doi:10.1186/s13059-018-1458-5
10. Eckerstorfer MF, Dolezel M, Heissenberger A, et al. An EU perspective on biosafety considerations for plants developed by genome editing and other new genetic modification techniques (nGMs). *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7. doi:10.3389/fbioe.2019.00031
11. Tuladhar R, Yeu Y, Piazza JT, et al. CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nat Commun*. 2019;10(1):1-10. doi:10.1038/s41467-019-12028-5
12. Mou H, Smith JL, Peng L, et al. CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. *Genome Biology*. 2017;18:108. doi:10.1186/s13059-017-1237-8
13. Smits AH, Ziebell F, Joberty G, et al. Biological plasticity rescues target activity in CRISPR knock outs. *Nat Methods*. 2019;16(11):1087-1093. doi:10.1038/s41592-019-0614-5
14. European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER). ENSSER Statement: New Genetic Modification Techniques and Their Products Pose Risks That Need to Be Assessed. European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER); 2019. <https://ensser.org/publications/2019-publications/ensser-statement-new-genetic-modification-techniques-and-their-products-pose-risks-that-need-to-be-assessed/>

15. Biswas S, Tian J, Li R, et al. Investigation of CRISPR/Cas9-induced SD1 rice mutants highlights the importance of molecular characterization in plant molecular breeding. *Journal of Genetics and Genomics*. Published online May 21, 2020. doi:10.1016/j.jgg.2020.04.004
16. Kosicki M, Tomberg K, Bradley A. Repair of double-strand breaks induced by CRISPR–Cas9 leads to large deletions and complex rearrangements. *Nature Biotechnology*. Published online July 16, 2018. doi:10.1038/nbt.4192
17. Robinson C. CRISPR causes greater genetic damage than previously thought. *GMWatch.org*. Published July 17, 2018. Accessed December 10, 2020. <https://gmwatch.org/en/news/archive/2018/18350-crispr-causes-greater-genetic-damage-than-previously-thought>
18. Norris AL, Lee SS, Greenlees KJ, Tadesse DA, Miller MF, Lombardi HA. Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nat Biotechnol*. 2020;38(2):163-164. doi:10.1038/s41587-019-0394-6
19. Achterberg F. Gene edited crop can't stand the light of day. *Greenpeace European Unit*. Published September 15, 2020. Accessed January 2, 2021. <https://www.greenpeace.org/eu-unit/issues/nature-food/45028/gene-edited-crop-cant-stand-the-light-of-day>
20. Robinson C. Company claims first commercial gene-edited crop wasn't gene-edited after all. *GMWatch.org*. Published 21 September. Accessed December 10, 2020. <https://www.gmwatch.org/en/news/latest-news/19535-company-denies-first-commercial-gene-edited-crop-is-gene-edited>
21. VLOG, Ohne Gentechnik hergestellt, IFOAM, Greenpeace. GMO status of Cibus SU Canola. Published online November 9, 2020. https://afec408b-c77e-4bd1-86e4-dcaa6f3e25df.filesusr.com/ugd/cbe602_73707414d403427faa2efe3ba1e1c83d.pdf
22. Cibus. Innovating traditional plant breeding. *cibus.com*. Published 2021. <https://www.cibus.com/our-technology.php>
23. Robinson C. Lawyer wades into row over Cibus's gene-edited canola. *GMWatch.org*. Published October 25, 2020. Accessed December 10, 2020. <https://www.gmwatch.org/en/news/latest-news/19572-lawyer-wades-into-row-over-cibus-s-gene-edited-canola>
24. Chhalliyil P, Ilves H, Kazakov SA, Howard SJ, Johnston BH, Fagan J. A real-time quantitative PCR method specific for detection and quantification of the first commercialized genome-edited plant. *Foods*. 2020;9(9):1245. doi:10.3390/foods9091245
25. Latham JR, Wilson AK, Steinbrecher RA. The mutational consequences of plant transformation. *J Biomed Biotechnol*. 2006;2006:1-7. doi:10.1155/JBB/2006/25376

3. GEN DÜZENLEME, DOĞADA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLERDEN FARKLI GENETİK DEĞİŞİKLİKLERE YOL AÇAR

EFSANE

Gen düzenleme ile yapılan değişiklikler doğada veya mutasyon ıslahında meydana gelen değişikliklerle aynıdır.

GERÇEK

Gen düzenleme, doğada veya mutasyon ıslahı yoluyla gerçekleşenlerden farklı genetik değişikliklere neden olur ve bunların sonuçları yeterince anlaşılmamıştır.

Lobiciler, gen düzenleme tekniklerinin “genellikle daha önceki ıslah yöntemleriyle de elde edilebilecek bitkisel ürünler” ortaya çıkardığını [1]—örneğin mutasyon ıslahı yoluyla—ya da bunların “doğadaki kendiliğinden süreçler sonucunda” da meydana gelebileceğini [2] iddia etmektedir.

Mutasyon ıslahı (rastgele mutagenез olarak da adlandırılır), tohumların kimyasallara veya radyasyona maruz bırakılarak mutasyonların tetiklendiği ve bunlardan bir ya da birkaçının yararlı bir özelliğe yol açmasının umulduğu, onlarca yıllık bir tekniktir. Lobiciler, gen düzenlemenin mutasyon ıslahından daha hassas olduğunu söylemekte; buna karşın mutasyon ıslahıyla elde edilen bitkiler GDO düzenlemelerinin gerekliliklerinden muaf tutulduğuna göre, gen düzenlenmiş bitkilerin de muaf tutulması gerektiğini savunmaktadırlar. [3]

Ancak gen düzenlemenin, doğada kendiliğinden ortaya çıkabilecek ya da mutasyon ıslahı yoluyla elde edilebilecek organizmalar üretebileceği yönündeki iddialar tamamen teoriktir. Hiç kimse, herhangi bir gen düzenlenmiş organizmanın—ne genom düzeyinde ne de moleküler bileşimi (organizmanın yapı ve işlevini oluşturan proteinler ve doğal kimyasallar) açısından—doğal olarak ortaya çıkan ya da mutasyon ıslahıyla üretilmiş bir organizmayla aynı olduğunu kanıtlamamıştır. Nitekim biri doğal yollarla ıslah edilmiş bir organizmayla aynı olan bir gen düzenlenmiş organizma üretmiş olsaydı, bu durum gen düzenlenmiş organizma üzerindeki herhangi bir patenti de tartışmalı hâle getirirdi; zira patentler bir “buluş basamağı” gerektirir.

GEN DÜZENLEMEYLE OLUŞAN DEĞİŞİKLİKLERİN GELENEKSEL YA DA MUTASYON ISLAHINDAN DAHA AZ OLDUĞUNA DAİR KANIT YOK

Londra’daki önde gelen bir üniversitede görev yapan moleküler genetikçi Dr. Michael Antoniou, gen düzenleme ile indüklenen mutasyonların doğada ya da mutasyon ıslahında meydana gelebilecek mutasyonlarla aynı olduğu yönündeki iddiaların bilimsel temelden yoksun olduğunu belirtmiştir. Ayrıca, gen düzenlemenin—daha az mutasyona yol açması anlamında—geleneksel ıslah ya da

mutasyon ıslahından daha hassas olduğunu gösteren hiçbir kanıt bulunmadığını söylemiştir.

Antoniou şöyle demiştir: “Gen düzenleme, DNA’da büyük silinmelere, eklenmelere ve yeniden düzenlenmelere yol açabilir; bunlar hem hedeflenen hem de hedef dışı bölgelerde birden fazla genin işlevini etkileyebilir.”

“Geleneksel ıslah, mutasyon ıslahı ve gen düzenlenmiş bitkilerde bu tür büyük ölçekli DNA hasarlarının sıklığını karşılaştıran ve güvenilir tarama yöntemleri kullanan herhangi bir çalışmadan haberdar değilim. Bildiğimiz şey, gen düzenlemenin yalnızca hedeflenen ve hedef dışı bölgelerde küçük eklenmelere ve silinmelere yol açtığı varsayımının yanlış olduğunu açıkça gösteren deneysel kanıtların bulunduğu.” [4]

GEN DÜZENLEMEDEN KAYNAKLANAN MUTASYONLAR, GELENEKSEL YA DA MUTASYON ISLAHINDAN KAYNAKLANANLARDAN TIP OLARAK FARKLIDIR

Kanıtlar, gen düzenleme ile oluşan mutasyonların, mutasyon ıslahında kullanılan kimyasallar veya radyasyonun yol açtığı mutasyonlarla aynı olmadığını göstermektedir. Örneğin, bir bilimsel derleme, gen düzenlemenin normalde mutasyonlara karşı korunaklı olan genom bölgelerinde değişiklikler üretebildiğini ortaya koymaktadır. Başka bir deyişle, gen düzenleme tüm genomu değişikliklere açık hâle getirmektedir [5].

Dr. Michael Antoniou, mutasyon ıslahı ile oluşan mutasyonların çoğu zaman genomun kodlayıcı olmayan ve düzenleyici olmayan bölgelerinde meydana geldiğini; dolayısıyla gen işlevini etkilemelerinin pek olası olmadığını belirtmektedir.

Buna karşılık gen düzenlemede, mutasyonların genomda bir veya daha fazla genin işlevini doğrudan etkileyen konumlarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Bunun birinci nedeni, bir genin işlevini değiştirmek amacıyla, o genin kodlayıcı bölgesinin ya da düzenleyici unsurlarının kasıtlı olarak hedeflenmesidir. Gen düzenleyiciler, bir özelliği değiştirmek hedeflendiğinden, protein üretimi ve gen düzenlenmesiyle ilişkili bölgeleri özellikle hedef alırlar. İkinci olarak, gen düzenleme aracının hedef dışı (off-target) mutasyonlara yol açan etkinliğinin önemli bir kısmı, hedeflenen bölgeye benzer DNA dizilerine sahip genom bölgelerinde gerçekleşir. Bu da, eğer hedeflenen gen düzenleme noktası bir genin kodlayıcı bölgesi veya düzenleyici unsurlarıysa, hedef dışı mutasyonların da benzer DNA dizilerine sahip diğer genlerde ortaya çıkacağı anlamına gelir.

Sonuç olarak, hem hedef dışı hem de istenmeyen hedef içi (on-target) mutasyonların, protein kodlayan önemli gen bölgelerini ve gen düzenleyici faaliyetleri etkilemesi muhtemeldir.

Ayrı bir bilimsel derleme, gen düzenleme tekniklerinin, geleneksel ıslah veya mutasyon ıslahı ile elde edilmesi son derece zor ya da imkânsız olan karmaşık genom değişikliklerine olanak tanıdığını göstermektedir. Gen düzenlemede “çoklu hedefleme” (multiplexing) yaklaşımları, aynı ya da farklı gen ailelerine ait birden fazla

gen varyantının aynı anda hedeflenmesini ve değiştirilmesini mümkün kılar [6].

Özetle, gen düzenleme özgül istenmeyen etkilere yol açabilir ve geleneksel ıslah ya da mutageniz teknikleriyle kolayca elde edilemeyecek yeni genetik kombinasyonların üretilmesini sağlar. Bu yöntem, geleneksel ıslahın sahip olduğu genetik sınırlamaların aşılmasına imkân tanıyabilir [6].

Gen düzenleme uygulamalarının bu kendine özgü özellikleri, onların kendine özgü riskler taşıdığını göstermekte ve bu nedenle sıkı bir şekilde düzenlenmelerini haklı kılmaktadır.

DOĞANIN YENİDEN TASARLANMASI

CRISPR'ın mucidi Jennifer Doudna, CRISPR gen düzenlemenin amacının doğayı taklit etmek ya da geliştirmek değil, onu yeniden tasarlamak ve yerini almak olduğunu açıkça ifade etmiştir. Şöyle yazmaktadır:

“Hayatın yalnızca evrimin ağır ilerleyen güçleri tarafından şekillendirildiği günler geride kaldı. Yaşamın genetik yapısı ve onun tüm canlı ve çeşitli çıktıları üzerinde birincil otoriteye sahip olacağımız yeni bir çağın eşiğindeyiz. Gerçekten de, gezegenimizde genetik materyali çağlar boyunca şekillendirmiş olan sağır, dilsiz ve kör sistemi ortadan kaldırıyor ve onun yerine insan tarafından yönlendirilen bilinçli, kasıtlı bir evrim sistemi koyuyoruz.” [7]

Ancak bilim insanları, sağlıklı işleyen bir organizmayı oluşturan genlerin ve bunların ürünlerinin meydana getirdiği son derece karmaşık ağların işlevini tam olarak anlamaktan hâlâ uzaktır. Bu nedenle, tek bir gen manipülasyonunun bile sonucunu öngörebilmekten çok uzaktalar. Dolayısıyla, insan eliyle yürütülen, öngörülebilir ve yönlendirilmiş bir evrim çağının başladığını söylemek güçtür.

Bu bakış açısından değerlendirildiğinde, evrimsel süreçler söz konusu olduğunda “sağır, dilsiz ve kör sistemin” doğanın kendisi değil, genetik mühendisliği olduğu ileri sürülebilir.

Doğal süreçlerin dayattığı sınırlamalar, evrimi engellemekten ziyade ona yardımcı oluyor olabilir.

DOĞAYLA AYNI DEĞİL

Kanıtlar, gen düzenleme yoluyla meydana getirilen genetik değişikliklerin, doğada kendiliğinden oluşan ya da mutasyon ıslahı yoluyla ortaya çıkan değişikliklerden farklı olduğunu; bunların sonuçlarının ve beraberindeki risklerin ise yeterince anlaşılmadığını göstermektedir. Bu durum göz önüne alındığında, gen düzenleme AB'nin GDO düzenlemeleri kapsamında kalmalı ve risk değerlendirmesi, bu teknolojinin taşıdığı özel riskleri dikkate alacak şekilde genişletilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Euroseeds. Position: Plant Breeding Innovation. Euroseeds; 2018. <https://www.euroseeds.eu/app/uploads/2019/07/18.1010-Euroseeds-PBI-Position-1.pdf>
2. EuropaBio. Achieving the potential of genome editing. EuropaBio.org. Published June 2019. Accessed January 10, 2021. <https://www.europabio.org/cross-sector/publications/achieving-potential-genome-editing>
3. Askew K. CRISPR genome editing to address food security and climate change: "Now more than ever we are looking to science for solutions." foodnavigator.com. Published online May 4, 2020. Accessed January 29, 2021. <https://www.foodnavigator.com/Article/2020/05/04/CRISPR-genome-editing-to-address-food-security-and-climate-change-Now-more-than-ever-we-are-looking-to-science-for-solutions>
4. Robinson C, Antoniou M. Science supports need to subject gene-edited plants to strict safety assessments. GMWatch.org. Published November 20, 2019. <https://www.gmwatch.org/en/news/latest-news/19223>
5. Kawall K. New possibilities on the horizon: Genome editing makes the whole genome accessible for changes. Front Plant Sci. 2019;10. doi:10.3389/fpls.2019.00525
6. Kawall K, Cotter J, Then C. Broadening the GMO risk assessment in the EU for genome editing technologies in agriculture. Environmental Sciences Europe. 2020;32(1):106. doi:10.1186/s12302-020-00361-2
7. Doudna JA, Sternberg SH. A Crack in Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power to Control Evolution. Houghton Mifflin Harcourt; 2017.

4. GEN DÜZENLEME RİSKLİDİR VE ÜRÜNLERİ GÜVENSİZ OLABİLİR

EFSANE

Gen düzenlemenin hassasiyeti ve kontrolü, onun tasarım gereği güvenli olması demektir.

GERÇEK

Gen düzenlemenin istenmeyen sonuçları, yeterince anlaşılmayan risklere yol açar.

Gen düzenlemenin “ıslah” olduğu, “hassas” olduğu ve sonuçların “doğayla aynı” olduğu yönündeki iddialar, gen düzenlenmiş organizmaların **tasarım gereği güvenli** (*safe-by-design*) olacağı imasını taşımak için sıklıkla dile getirilmektedir.

Bazı GDO geliştiricileri ise daha da ileri giderek, gen düzenlenmiş bitkilerin geleneksel yöntemlerle ıslah edilmiş bitkiler kadar güvenli olduğunu açıkça iddia etmektedir. Bayer, geleneksel ıslahla karşılaştırıldığında CRISPR/Cas gen düzenlemenin “daha basit, daha hızlı ve daha hassas olduğunu ve nihai ürünün güvenliği üzerinde geleneksel bitki ıslahına kıyasla hiçbir etkisi olmadığını” ileri sürmektedir [1]. Corteva ise CRISPR ile düzenlenmiş bitkilerin “doğada bulunan ya da geleneksel ıslah yoluyla üretilmiş bitkiler kadar güvenli” olduğunu söylemektedir [2].

Tarımsal biyoteknoloji endüstrisi, bu nedenle söz konusu ürünleri güvenliğini sağlamaya yönelik GDO düzenleyici gerekliliklerine tabi tutmanın “orantısız” olacağını savunmaktadır [3]. Corteva, gen düzenlenmiş ürünlerinde güvenlik testleri yapmaya gerek görmediğini belirtmekte ve CRISPR ile üretilmiş bitkileri “geleneksel ıslahla üretilmiş bitkilerle aynı şekilde” test ettiğini söylemektedir [4].

Ancak önceki bölümlerde gördüğümüz üzere, gen düzenleme ne hassastır ne de sonuçları geleneksel ıslahla elde edilenlerle aynıdır. DNA’daki ilk kesim genomun belirli bir bölgesine yönlendirilebilse bile, bunu izleyen DNA onarım süreci genomun hem hedeflenen (on-target) hem de hedef dışı (off-target) bölgelerinde istenmeyen mutasyonlara yol açmaktadır [5,6,7].

Gen düzenleme ile eski transgenik GM yöntemlerinde ortak olan doku kültürü ve GM transformasyonu gibi teknikler de ek mutasyonlara neden olur (bkz. Bölüm 2).

Bu istenmeyen genetik değişiklikler, organizma içindeki gen işlevlerinin örüntüsünü değiştirir. Bitkilerde bu durum biyokimyasal yolların değişmesine ve bilim insanlarının uyardığı üzere, yeni toksinlerin ve alerjenlerin üretilmesine ya da mevcut toksin ve alerjen düzeylerinin değişmesine yol açabilecek bileşimsel değişikliklere neden olabilir [8,9,10].

GEN DÜZENLEME, GENOMA İSTEMEDEN YABANCI DNA EKLEYEBİLİR

İstenmeyen mutasyonların varlığı insan ve hayvan hücrelerinde iyi belgelenmiştir ve bitkilerde de giderek daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır [11]. Ancak gen düzenlemenin bir başka istenmeyen sonucu çok az ilgi görmüştür; bunun hayvan ve bitki hücrelerinde ne ölçüde meydana geldiği ve etkilerinin ne olabileceği belirsizdir.

Bu sonuç Japon araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada vurgulanmıştır. Çalışma, yabancı DNA eklemeyi amaçlamayan CRISPR/Cas gen düzenlemenin SDN-2 (gen değişikliği) uygulamalarının bile, gen düzenlenmiş organizmaların genomuna yabancı ve kirlетici DNA'nın istemeden dahil edilmesine yol açtığını ortaya koymuştur [12]. Bu istenmeyen sonuç yalnızca CRISPR ile sınırlı değildir; diğer gen düzenleme türlerinde de görülmüştür [13].

Araştırmacılar özellikle fare hücreleri ve embriyolarında CRISPR/Cas gen düzenlemenin etkilerini incelemiş ve düzenlenmiş fare genomlarının istemeden sığır ya da keçi DNA'sı kazandığını tespit etmiştir. Bunun, fare hücreleri için kullanılan standart kültür ortamında, inek ya da keçilerden elde edilen fetal dana serumu ve keçi serumunun kullanılmasına bağlı olduğu belirlenmiştir [12].

Daha da endişe verici olan, fare genomuna eklenen DNA dizileri arasında sığır ve keçi retrotranspozonlarının (sıçrayan genler) ve fare retrovirüs DNA'sının bulunmasıdır [12]. Retrovirüsler, kansere yol açabilen "onkoretrovirüsleri" ve AIDS'e yol açabilen insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) gibi etkenleri içerir. Dolayısıyla gen düzenleme, virüsler dâhil ancak onlarla sınırlı olmamak üzere, hastalık yapıcı organizmaların yatay gen transferi (genetik materyalin ebeveyninden yavruya "dikey" aktarımı dışındaki yollarla aktarılması) için potansiyel bir mekanizma oluşturmaktadır [14].

Çalışma ayrıca, **E. coli** bakterisinin genomundan gelen DNA'nın da istemeden hedef organizmanın genomuna entegre olabildiğini göstermiştir. **E. coli** DNA'sının kaynağı, vektör plazmidini üretmek için kullanılan **E. coli** bakteri hücrelerine dayandırılmıştır. Plazmid, CRISPR/Cas bileşenlerinin (ve SDN-2 uygulamalarında DNA onarım şablonunun) üretimi için gerekli talimatları taşıyan küçük, dairesel bir DNA molekülüdür. Önemli olarak, araştırmacılar vektör plazmidlerinin hazırlanmasında standart yöntemleri kullanmıştır; dolayısıyla bu tür bir kontaminasyon rutin olarak meydana gelebilir [12].

Bu bulgular gen düzenlenmiş hayvanlar için açıkça önemlidir; peki bitkilerde gen düzenleme açısından ne anlama gelmektedir? Gen düzenlenmiş bitkilerin üretiminde hayvansal bileşenler içeren doku kültürü ortamları kullanılmadığından, hayvansal DNA'nın varlığı bir endişe kaynağı değildir.

Ancak genetik mühendislerin gen düzenleme aracını plazmidlerle kodlanmış şekilde bitki hücrelerine ilettiği durumlarda, yabancı DNA'nın düzenlenen bitkinin genomuna istemeden entegre olmasının iki yolu vardır. Birincisi, gen düzenleme aracını kodlayan plazmidin tamamı ya da parçaları genoma entegre olabilir. İkincisi, plazmidin çoğaltılması için kullanılan **E. coli** bakterisinin genomundan gelen DNA, gen düzenleme sürecinde kullanılan nihai plazmid hazırlığını sıklıkla kirlетebilir ve

böylece gen düzenlenmiş bitkinin genomuna entegre olabilir.

Yabancı plazmid DNA'sı ya da bakteriyel genom DNA'sı, bitkilerde gen düzenleme sırasında istemeden genom içine dahil olabilir. Bu nedenle düzenleyici kurumlar, geliştiricileri bu tür bir sonucun gerçekleşip gerçekleşmediğini belirlemek üzere uygun ve ayrıntılı moleküler genetik karakterizasyonu yapmaya hukuken zorunlu kılmalıdır.

RISKİ DEĞERLENDİRMEDE SDN (SITE-DIRECTED NUCLEASE-HEDEFE YÖNELİK NÜKLEAZ) AYRIMLARI KULLANIŞLI DEĞİLDİR

Nükleazlar, nükleik asitleri (DNA veya RNA) parçalayan enzimlerdir. Biyoteknolojide genetik materyali istenen yerden kesmek için kullanılır. SDN-1, -2 ve -3 arasındaki ayırım, her bir gen düzenlenmiş organizma türü için risk düzeylerini ayırt etmek açısından kullanışlı değildir. Bunun nedeni, SDN-1, -2 ve -3'ün gen düzenlemenin **niyetine** atıfta bulunması; oysa bir gen düzenleme olayının **sonucunun**, niyetten çok farklı olabilmesidir.

Ayrıca, genomdaki küçük değişiklikler bile büyük etkilere yol açabilir [15,16]. Londra merkezli moleküler genetikçi Dr. Michael Antoniou şöyle demektedir: “Genetik değişikliklerin büyüklüğü riski belirlemez; çünkü küçük genetik değişiklikler dramatik ve yeni etkilere yol açabilir. Örneğin, bir gen düzenleme olayını izleyen küçük bir silinme ya da eklenme, yeni bir gen dizisinin oluşmasına neden olabilir; bu da işlevsel sonuçları bilinmeyen yeni bir mutant proteinin ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu nedenle gen düzenlemenin neden olduğu tüm mutasyonlar, yalnızca türlerine ve sayılarına göre değil, **ne yaptıklarına** göre de değerlendirilmelidir.”

SDN-1 ve -2 uygulamalarının, genomda yabancı DNA'nın kalıcı olarak entegre edilmesi amaçlanmadığı için SDN-3'e kıyasla daha az bozucu olduğu sıklıkla varsayılır. Ancak bu varsayımı destekleyen, oluşan mutasyonların daha az, daha küçük ya da tür olarak daha az riskli olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. Nitekim büyük silinmeler, eklenmeler ve DNA yeniden düzenlenmeleri dâhil olmak üzere ciddi mutasyonların, SDN-1 prosedürleriyle bile üretilebildiği gösterilmiştir [17,18].

Gerçekte, gen düzenlemenin tüm türleri—SDN-1, -2 ve -3—birden fazla geni aynı anda hedefleyen çoklu (*multiplex*) yaklaşımlar kullanılarak ya da tekrarlanan, ardışık uygulamalarla genomun birden fazla bölgesinde gerçekleştirilebilir [19,20,21]. Bu nedenle yapılan değişikliklerin “küçük” olduğu ve “doğada meydana gelebilecek değişikliklere benzer” olduğu yönündeki iddialar yanıltıcıdır; zira tek tek küçük olan birkaç değişiklik birleşerek, ana organizmadan çok farklı bir organizma ortaya çıkarabilir.

Küçük değişiklikler bile büyük etkilere yol açabilirken, gen düzenleme yoluyla yapılan çok sayıda küçük değişiklik daha da büyük sonuçlar doğurabilir. Bu durum, düzenlenmiş bitkinin biyokimyasında ve genel bileşiminde istenmeyen değişiklikler olasılığını artırır ve bunun hem ürün performansı hem de tüketicinin sağlığı açısından sonuçları bilinmemektedir.

Dolayısıyla hem küçük hem de büyük değişikliklerin riskleri dikkatle değerlendirilmelidir. İstenmeyen genetik değişiklikler gen düzenlenmiş organizmalarda belli ölçüde incelenmiş olsa da, gen düzenlenmiş ürünlerle ilgili **hiçbir güvenlik çalışması** yapılmamıştır. Oysa bu tür çalışmalar, bir GDO ürününün piyasaya sürülmesinden önce AB mevzuatı kapsamında zorunludur.

GEN DÜZENLENMİŞ SIĞIRLAR ANTİBİYOTİK DİRENCİ GENLERİ İÇERMIŞTİR

Doğayla aynı (*nature-identical*) ya da **tasarım gereği güvenli** (*safe-by-design*) olduğu iddia edilen gen düzenlenmiş ürünlere, gen düzenlenmiş **boynuzsuz sığırlar** örneğinin de gösterdiği üzere, şüpheyle yaklaşılmalıdır.

2019 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nde (FDA) görevli araştırmacılar, biyoteknoloji şirketi Recombinetics tarafından TALEN aracı kullanılarak SDN-3 (gen ekleme) prosedürüyle gen düzenlenmiş iki buzağının genomlarını analiz etmiştir [13]. Genetik müdahalenin amacı, geleneksel olarak boynuzsuz ıslah edilmiş sığırlardan alınan **POLLED** geninin genomlarına eklenmesi yoluyla hayvanların boynuz geliştirmesini engellemektir.

Recombinetics bilim insanları, sığırlarda kullanılan gen düzenlemenin o kadar hassas olduğunu, "hayvanlarımızın hedef dışı olaylardan arınmış olduğunu" iddia etmişlerdi [22]. Şirket yöneticileri 2017'de Bloomberg'e, "Genin nereye gitmesi gerektiğini tam olarak biliyoruz ve onu tam yerine koyduk" ve "Hedef dışı etkilerin olmadığını kanıtlayan tüm bilimsel verilere sahibiz" demişlerdi [23].

Bazıları Recombinetics ile ilişkili olan akademik araştırmacıların kaleme aldığı bir yorum yazısı da, sığırlarda kullanılan gen düzenlemenin hassas olduğunu, ortaya çıkan değişikliklerin büyük ölçüde doğada kendiliğinden ortaya çıkabilecek değişikliklerle aynı olduğunu ve istenmeyen özelliklere sahip hayvanların ıslah programlarından dışlanacağını öne sürmüştü [24].

Ancak FDA bilim insanlarının bulguları, bu iddiaların tamamının yanlış olduğunu ortaya koydu.

Buzağların genomunda gen düzenleme için hedeflenen bölgelerden birinde POLLED geni planlandığı gibi entegre olmuştu. Ancak diğer hedeflenen düzenleme bölgesinde, SDN-3 prosedüründe onarım şablonu DNA'sı olarak kullanılan ve POLLED dizisini taşıyan dairesel plazmid DNA yapısının **iki tam kopyasının** istemeden entegre olduğu tespit edildi. Bu istemeden entegre olan plazmidler, **üç antibiyotiğe** (neomisin, kanamisin ve ampisilin) **direnç kazandıran tam gen dizilerini** içeriyordu [13].

Bu antibiyotik direnç genlerinin varlığının hayvanın sağlığını ya da ürünlerini tüketen insanların sağlığını etkileyip etkilemeyeceği bilinmemektedir. Ancak araştırılmayı hak eden önemli bir risk, bu genlerin hastalık yapıcı bakterilere aktarılabilmesi ve bu bakterilerin antibiyotiklere dirençli hâle gelerek insan ve hayvan sağlığını tehdit etmesidir [25].

Recombinetics bilim insanları bu istenmeyen etkileri fark edememişti; çünkü yetersiz analitik yöntemler kullanmışlardı [22]. Hayvanların sahibi olan ve

Recombinetics'in bir iştiraki olan Acceligen'in CEO'su Tad Sontesgard, "Bu beklenen bir şey değildi ve biz bunu aramadık" demiş; daha kapsamlı bir kontrolün "yapılması gerektiğini" kabul etmiştir [23].

FDA bilim insanlarının bu bulgularının ardından Brezilya, gen düzenlenmiş boynuzsuz sığırlardan oluşan bir sürü oluşturma planlarını iptal etmiştir [26].

Geliştiricilere, gen düzenleme ile oluşturulan değişikliklerin güvenli olup olmadığına ya da doğada meydana gelebilecek değişikliklerle aynı olup olmadığına **kendi kendilerine karar verme** konusunda güvenilemez. İstenmeyen etkilerin kapsamlı biçimde taranmasını sağlamak için **sıkı düzenlemeler** zorunludur. Yaygın olarak kullanılan tarama yöntemleri birçok mutasyonu kaçırabildiğinden, 2. bölümde belirtildiği gibi **uzun menzilli PCR ile uzun okuma DNA dizilemenin** birlikte kullanılması gerekir. Ayrıca, gen düzenlenmiş organizmanın kamu sağlığı ve çevre açısından oluşturabileceği riskleri daha iyi anlayabilmek için **güvenlik çalışmalarının** yapılması şarttır.

NEDEN ISLAH YERINE GEN DÜZENLEME?

Gen düzenlenmiş boynuzsuz sığır girişiminin başarısızlığı, açık bir soruyu gündeme getirmektedir: Geliştiriciler neden Holstein ırkını gen düzenleme ile değiştirmek yerine, bu geni basitçe ıslah yoluyla seçkin Holstein hattına aktarmadılar?

Yukarıda atıf yapılan ve bazıları Recombinetics ile ilişkili olan akademik bilim insanları, ilke olarak geleneksel ıslahın bu hedefe ulaşabileceğini, ancak pratikte maliyetinin çok yüksek olacağını yazmışlardır: "Hiçbir yetiştirici bu yaklaşımı üstlenmeyi karşılayamaz." [24]

Ayrı bir makalede Recombinetics bilim insanları, ticari olarak temin edilebilen **POLLED** sperması üreten damızlık boğa eksikliğine ve boynuzsuz Holstein boğalarının düşük "genetik değerine" dikkat çekmiştir. Onlara göre **POLLED** özelliği için ıslah yapmak, düşük süt verimi gibi başka istenmeyen özellikleri de beraberinde getirmektedir [22]. Geleneksel ıslah programlarının gen düzenlemeye kıyasla sözde yavaş olması, her iki yazar grubu tarafından da dile getirilmiştir [22,24].

Ancak bu durum Avrupa için geçerli görünmemektedir [27]. ABD'nin Pennsylvania eyaletindeki boynuzsuz Holstein yetiştiricilerinden birine göre, Avrupalılar "bu özellik için agresif biçimde seçim yaptı ve artık boynuzsuz genetik açısından bizden yıllar öndeler. Tüketici baskısına dayalı Avrupa hayvan refahı mevzuatı, boynuzsuzluğun kullanımını daha da artıracaktır." [27]

Hollanda'daki Hul-Stein Holstein sürüsünün ortak sahibi Hendrik Albada ise, Avrupa'da boynuzsuz boğaların yalnızca genetik değerleri nedeniyle popüler olduğunu belirtmiştir—2015 yılında Almanya'daki ineklerin neredeyse %10'u boynuzsuz bir boğa ile çiftleştirilmiştir [27].

Görünüşe göre geleneksel ıslah, GDO savunucularının yalnızca gen düzenleme teknolojisiyle hızlıca yapılabileceğini iddia ettiği şeyi zaten başarmıştır. Gerekli maliyet ve süre engelleyici değildir; yüksek genetik değere sahip boynuzsuz

sığırlar üretilmektedir ve boynuzsuz boğaların erişilebilirliğinde önemli ilerleme kaydedilmiştir.

Bu örnek, gen düzenlemenin belirli bir sorun için tek ya da en iyi çözüm olduğu yönündeki iddiaların toplum tarafından eleştirel bir biçimde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

İSTENMEYEN MUTASYONLARA SAHİP ORGANİZMALAR ISLAH PROGRAMLARINDAN ÇIKARILMAYABİLİR

GDO geliştiricileri, genetik hatalara ve istenmeyen özelliklere sahip gen düzenlenmiş organizmaların ıslah programlarından eleneceğini [24] ya da bu hataların sonraki geri melezleme (*backcrossing*) yoluyla ortadan kaldırılabileceğini; dolayısıyla endişe edilecek bir durum olmadığını sıkça iddia etmektedir.

Ancak yukarıda değinilen ve gen düzenlenmiş sığırlarda beklenmedik şekilde **antibiyotik direnç genleri** bulunduğu ortaya çıkan örnek, GDO geliştiricilerine genetik hataları ve istenmeyen özellikleri tespit etme konusunda güvenilemeyeceğini göstermektedir [13]. Bu nedenle kapsamlı taramayı zorunlu kılacak **sıkı düzenlemeler** gereklidir [28].

Birinci nesil GM ürünlerle ilgili deneyimler, GDO geliştiricileri tarafından uygulanan geri melezlemenin istenmeyen özellikleri güvenilir biçimde ortadan kaldırmadığını ve bu tür özelliklere sahip ürünlerin piyasaya ulaşabildiğini göstermektedir. Örneğin, **glifosata toleranslı NK603 mısırında**, GDO olmayan ebeveynine kıyasla bazı bileşiklerin arttığı bulunmuştur; bu artış bağlama bağlı olarak koruyucu ya da toksik olabilir. Ayrıca GM mısırdaki metabolik dengesizlikler tespit edilmiş; bunlar besin kalitesini etkileyebilir [29]. Bu istenmeyen değişiklikler, mısırın tüketimiyle gözlenen olumsuz sağlık etkilerini açıklayabilir [30]. **MON810 Bt böcek öldürücü mısır** örneğinde ise, ebeveyn üründe bulunmayan **zein** adlı bir alerjenin GM üründe yer aldığı saptanmıştır [31]. Bu değişikliklerin geliştirici tarafından fark edilmemiş olması ya da fark edilse bile önemsiz görülmüş olması mümkündür.

Patates, muz ve meyve ağaçları gibi **vejetatif olarak çoğaltılan** GM ürünlerde ise çok sayıda istenmeyen mutasyonun bulunması kaçınılmazdır. Bunun nedeni, çoğaltmanın tozlaşma yoluyla oluşan tohumlarla (eşeyli üreme) değil; yumrudan yetiştirme (ör. patates), çelikle üretim (ör. muz) ve aşılama (ör. elma gibi meyve ağaçları) gibi **eşeysiz** yöntemlerle yapılmasıdır—yani ana bitkinin bir parçasından yeni bir bitki elde edilir. Bu da, genetik mühendisliği süreçlerinin (gen düzenleme dâhil) neden olduğu mutasyonların geri melezleme ile “ayıklanamayacağı” ve nihai pazarlanan üründe **kalıcı** olacağı anlamına gelir.

GEN DÜZENLENMİŞ ORGANİZMALAR ESKİ TARZ GDO’LARDAN DAHA GÜVENLİ DEĞİLDİR

Gen düzenlenmiş organizmaların eski tarz GDO’lardan daha güvenli olduğu

yaygın bir yanlış kanıdır. Ancak bu düşüncenin **bilimsel bir temeli yoktur**. Nitekim Bayer’de görev yapan bilim insanı Dr. Larry Gilbertson da bunu doğrulayarak, gen düzenleme gibi yeni tekniklerle eski genetik modifikasyon tekniklerinin risklerinin aynı olduğunu belirtmiştir: “Bu iki teknoloji arasında risk açısından temel bir fark olduğunu düşünmüyorum; çünkü her ikisi de özünde DNA’daki değişikliklerdir.” [32]

Bu bilimsel gerçeklik, 2018 yılında Avrupa Adalet Divanı’nın (ABAD) kararına da yansımıştır. Mahkeme, gen düzenlenmiş organizmaların (davada “yeni mutagenез teknikleri/yöntemleri” olarak adlandırılmıştır) eski tarz GDO’larla **aynı şekilde düzenlenmesi gerektiğine** hükmetmiştir.

Mahkeme kararında şu açıklama yapılmıştır:

“Bu yeni mutagenез tekniklerinin/yöntemlerinin kullanımına bağlı riskler, transgenез yoluyla bir GDO’nun üretilmesi ve çevreye salınmasından kaynaklanan risklere benzer olabilir; çünkü mutagenез yoluyla bir organizmanın genetik materyalinin doğrudan değiştirilmesi, organizmaya yabancı bir genin aktarılmasıyla (transgenез) elde edilen etkilere benzer sonuçlar doğurabilir ve bu yeni teknikler, geleneksel mutagenез yöntemlerinin uygulanmasıyla elde edilene kıyasla orantısız derecede hızlı bir biçimde genetik olarak değiştirilmiş çeşitlerin üretilmesini mümkün kılmaktadır.” [33]

Gen düzenleme teknikleri, eski tarz transgenik GM tekniklerine kıyasla **yeni ve farklı riskler** de barındırmaktadır. Bu nedenle bazı bilim insanları, AB’nin risk değerlendirme kılavuzlarının bu riskleri dikkate alacak şekilde genişletilmesi gerektiğini savunmaktadır [8,15,16].

Dikkat çekici olan şudur ki; ne Bayer bilim insanı, ne Avrupa Adalet Divanı, ne de gen düzenlemenin kendine özgü riskleri konusunda uyarıda bulunan bilim insanları, gen düzenlenmiş organizmaların eski tarz transgenik GDO’lardan daha güvenli olduğu görüşünü desteklemektedir. Bu tür iddialar bilime değil, **pazarlama kaygılarına** dayanmaktadır.

GEN DÜZENLEMİYİ MUTASYON ISLAHI İLE KARŞILAŞTIRMAK YANLIŞTIR

Gen düzenlemenin savunucuları, bunun mutasyon ıslahından daha hassas ve dolayısıyla daha güvenli olduğunu iddia etmektedir [34]. Ancak bu iddia yanıltıcıdır; çünkü yapılan karşılaştırma yanlıştır. Mutasyon ıslahı, geleneksel ıslahın yanında kullanılsa da, **azınlıkta kalan bir yöntemdir** ve geleneksel ıslahla eş tutulamaz. Geleneksel ıslahın standart yöntemi, **melezleme ve istenen özelliklerin seçilmesidir**. Bu süreç, **işaretleyici destekli seleksiyon** (*marker-assisted selection*) ve **genomik seleksiyon** gibi biyoteknolojiler kullanılarak daha hızlı ve verimli hâle getirilebilir [35,36]. (Bu teknolojilerin kullanımı tek başına bir GDO ortaya çıkarmaz.) Güvenli kullanım geçmişi tartışmasız olan standart geleneksel ıslah, gen düzenlenmiş ürünlerle karşılaştırma yapılırken esas alınması gereken tekniktir.

3. bölümde görüldüğü üzere, gen düzenleme mutasyon ıslahından farklıdır ve **farklı risklere** yol açar. Mutasyon ıslahının sağlık ve çevre açısından ne kadar riskli olduğu, kontrollü çalışmalar yapılmadığı için bilinmemektedir; ancak mevcut bazı

göstergeler, bunun gen düzenlemeden **daha az riskli olabileceğine** işaret etmektedir [8]. Bununla birlikte, bitkinin kendisi açısından mutasyon ıslahı, yararlı mutasyonlar üretmede **riskli, öngörülemez ve verimsiz** bir yöntem olarak yaygın biçimde kabul edilmektedir. Bitki hücreleri kimyasallara veya radyasyona maruz bırakıldığında ölebilir; ortaya çıkan bitkilerin pek çoğu ise şekil bozuklukları gösterir, yaşayamaz ve/veya kısırdır [37,38,39].

Mutasyon ıslahı, AB hukuku kapsamında **genetik modifikasyon** olarak kabul edilmektedir. Düzenlemelerin gerekliliklerinden muaf tutulmasının nedeni, (risklere ilişkin araştırmaların yokluğuna rağmen) **güvenli kullanım geçmişine** sahip olduğu varsayımdır [40]. Ancak bu durum, **hiçbir kullanım geçmişi—hele ki güvenli kullanım geçmişi—bulunmayan** gen düzenleme için açıkça geçerli değildir [8].

DÜZENLEYİCİ DENETİM HAYATI ÖNEM TAŞIR

Gen düzenleme teknolojisi, insan ve hayvan sağlığı ile çevre açısından risk oluşturabilecek **istenmeyen sonuçlar** üretmektedir. Geliştiriciler, istenmeyen sonuçların ortadan kaldırılabileceği konusunda iyimser olsalar bile, pratikte bunu başaramamaktadırlar; çünkü:

- Bunları **gerektiği gibi taramazlar** — muhtemelen gen düzenlemeyi zaman kazanmak için kullanma amacını boşa çıkaracağı için,
- **Güvenilir biçimde ortadan kaldıramazlar**,
- **Her zaman ortadan kaldırma imkânına sahip değildirler** (özellikle vejetatif olarak çoğaltılan ürünlerde).

Bu nedenlerle, **sıkı düzenleyici denetim** hayati önemdedir. Nitekim ABD’de FDA bilim insanı Steven M. Solomon, gen düzenlenmiş hayvanlar için böyle bir denetimi önermiştir [28] ve Avrupa Adalet Divanı da AB’deki tüm gen düzenlenmiş organizmalar açısından aynı yönde karar vermiştir [33].

KAYNAKLAR

1. Bayer. Here are the facts about agriculture and nutrition. Published online November 2018. <https://release.ace.bayer.com/sites/default/files/2020-04/here-are-the-facts-about-agriculture-and-nutrition-brochure.pdf>
2. Corteva Agriscience. Frequently Asked Questions. crispr.corteva.com. Published 2021. Accessed January 11, 2021. <https://crispr.corteva.com/faqs-crispr-cas-corteva-agriscience/>
3. EuropaBio. Achieving the potential of genome editing. EuropaBio.org. Published June 2019. Accessed January 10, 2021. <https://www.europabio.org/cross-sector/publications/achieving-potential-genome-editing>
4. Corteva Agriscience. CRISPR Q&A – For internal use only. Published online May 28, 2019. https://crispr.corteva.com/wp-content/uploads/2019/05/FINAL_For-Internal-Use-Only_Corteva-CRISPR-QA-UPDATED-5.28.19.pdf
5. Tuladhar R, Yeu Y, Piazza JT, et al. CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nat Commun.* 2019;10(1):1-10. doi:10.1038/s41467-019-12028-5
6. Mou H, Smith JL, Peng L, et al. CRISPR/Cas9-mediated genome editing induces exon skipping by alternative splicing or exon deletion. *Genome Biology.* 2017; 18:108. doi:10.1186/s13059-017-1237-8
7. Smits AH, Ziebell F, Joberty G, et al. Biological plasticity rescues target activity in CRISPR knock outs. *Nat Methods.* 2019;16(11):1087-1093. doi:10.1038/s41592-019-0614-5
8. Kawall K, Cotter J, Then C. Broadening the GMO risk assessment in the EU for genome editing technologies in agriculture. *Environmental Sciences Europe.* 2020;32(1):106. doi:10.1186/s12302-020-00361-2
9. Agapito-Tenfen SZ, Okoli AS, Bernstein MJ, Wikmark O-G, Myhr AI. Revisiting risk governance of GM plants: The need to consider new and emerging gene-editing techniques. *Front Plant Sci.* 2018;9. doi:10.3389/fpls.2018.01874
10. European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER). ENSSER Statement: New Genetic Modification Techniques and Their Products Pose Risks That Need to Be Assessed. European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER); 2019. <https://ensser.org/publications/2019-publications/ensser-statement-new-genetic-modification-techniques-and-their-products-pose-risks-that-need-to-be-assessed/>
11. GMWatch. Gene editing: Unexpected outcomes and risks. GMWatch.org. Published August 3, 2020. Accessed January 11, 2021. <https://www.gmwatch.org/en/67-uncategorised/19499-gene-editing-unexpected-outcomes-and-risks>
12. Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki K, Kitajima S, Kanno J, Hirabayashi Y. Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing. *Commun Biol.* 2019;2(1):1-8. doi:10.1038/s42003-019-0300-2
13. Norris AL, Lee SS, Greenlees KJ, Tadesse DA, Miller MF, Lombardi HA. Template plasmid integration in germline genome-edited cattle. *Nat Biotechnol.* 2020;38(2):163-164. doi:10.1038/s41587-019-0394-6
14. Latham J. Gene-editing unintentionally adds bovine DNA, goat DNA, and bacterial DNA, Mouse researchers find. *Independent Science News.* <https://www.independentsciencenews.org/health/gene-editing-unintentionally-adds-bovine-dna-goat-dna-and-bacterial-dna-mouse-researchers-find/>. Published September 23, 2019.

15. Eckerstorfer M, Miklau M, Gaugitsch. New Plant Breeding Techniques and Risks Associated with Their Application. Environment Agency Austria; 2014. http://www.ekah.admin.ch/fileadmin/ekah-dateien/New_Plant_Breeding_Techniques_UBA_Vienna_2014_2.pdf
16. Eckerstorfer MF, Dolezel M, Heissenberger A, et al. An EU perspective on biosafety considerations for plants developed by genome editing and other new genetic modification techniques (nGMs). *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7. doi:10.3389/fbioe.2019.00031
17. Robinson C, Antoniou M. Science supports need to subject gene-edited plants to strict safety assessments. *GMWatch.org*. Published November 20, 2019. <https://www.gmwatch.org/en/news/latest-news/19223>
18. Biswas S, Tian J, Li R, et al. Investigation of CRISPR/Cas9-induced SD1 rice mutants highlights the importance of molecular characterization in plant molecular breeding. *Journal of Genetics and Genomics*. Published online May 21, 2020. doi:10.1016/j.jgg.2020.04.004
19. Wang H, La Russa M, Qi LS. CRISPR/Cas9 in genome editing and beyond. *Annual Review of Biochemistry*. 2016;85(1):227-264. doi:10.1146/annurev-biochem-060815-014607
20. Zetsche B, Heidenreich M, Mohanraju P, et al. Multiplex gene editing by CRISPR–Cpf1 using a single crRNA array. *Nature Biotechnology*. 2017;35(1):31-34. doi:10.1038/nbt.3737
21. Raitskin O, Patron NJ. Multi-gene engineering in plants with RNA-guided Cas9 nuclease. *Curr Opin Biotechnol.* 2016; 37:69-75. doi:10.1016/j.copbio.2015.11.008
22. Carlson DF, Lancto CA, Zang B, et al. Production of hornless dairy cattle from genome-edited cell lines. *Nature Biotechnology*. 2016;34:479-481. doi:10.1038/nbt.3560
23. Regalado A. Gene-edited cattle have a major screwup in their DNA. *MIT Technology Review*. Published online August 29, 2019. Accessed March 20, 2020. <https://www.technologyreview.com/s/614235/recombinetics-gene-edited-hornless-cattle-major-dna-screwup/>
24. Carroll D, Van Eenennaam AL, Taylor JF, Seger J, Voytas DF. Regulate genome-edited products, not genome editing itself. *Nat Biotechnol.* 2016;34(5):477-479. doi:10.1038/nbt.3566
25. Nawaz MA, Mesnage R, Tsatsakis AM, et al. Addressing concerns over the fate of DNA derived from genetically modified food in the human body: A review. *Food Chem Toxicol.* 2018;124:423-430. doi:10.1016/j.fct.2018.12.030
26. Molteni M. Brazil's plans for gene-edited cows got scrapped—Here's why. *Wired*. Published online August 26, 2019. Accessed June 7, 2020. <https://www.wired.com/story/brazils-plans-for-gene-edited-cows-got-scrappedheres-why/>
27. O'Keefe K. Polled Holsteins: Past, present and future. *Progressive Dairy*. Published online October 18, 2016. Accessed January 10, 2021. <https://www.progressivedairy.com/topics/a-i-breeding/polled-holsteins-past-present-and-future>
28. Solomon SM. Genome editing in animals: why FDA regulation matters. *Nat Biotechnol.* 2020;38(2):142-143. doi:10.1038/s41587-020-0413-7
29. Mesnage R, Agapito-Tenfen SZ, Vilperte V, et al. An integrated multi-omics analysis of the NK603 Roundup-tolerant GM maize reveals metabolism disturbances caused by the transformation process. *Scientific Reports.* 2016;6:37855. doi:10.1038/srep37855

30. Séralini G-E, Clair E, Mesnage R, et al. Republished study: long-term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Environmental Sciences Europe*. 2014;26(14). doi:10.1186/s12302-014-0014-5
31. Zolla L, Rinalducci S, Antonioli P, Righetti PG. Proteomics as a complementary tool for identifying unintended side effects occurring in transgenic maize seeds as a result of genetic modifications. *J Proteome Res*. 2008; 7:1850-1861. doi:10.1021/pr0705082
32. Fortuna G, Foote N. Bayer scientist: "Regulation and risk assessment must evolve with technology." *EurActiv.com*. Published online December 11, 2019. Accessed January 8, 2021. <https://www.euractiv.com/section/agriculture-food/video/bayer-scientist-regulation-and-risk-assessment-must-evolve-with-technology/>
33. European Court of Justice. C-528/16 – Confédération Paysanne and Others: Judgement of the Court. (European Court of Justice 2018). Accessed September 27, 2019. <http://curia.europa.eu/juris/documents.jsf?num=C-528/16>
34. Askew K. CRISPR genome editing to address food security and climate change: "Now more than ever we are looking to science for solutions." *foodnavigator.com*. Published online May 4, 2020. Accessed January 29, 2021. <https://www.foodnavigator.com/Article/2020/05/04/CRISPR-genome-editing-to-address-food-security-and-climate-change-Now-more-than-ever-we-are-looking-to-science-for-solutions>
35. Cobb JN, Biswas PS, Platten JD. Back to the future: revisiting MAS as a tool for modern plant breeding. *Theor Appl Genet*. 2019;132(3):647-667. doi:10.1007/s00122-018-3266-4
36. Arruda MP, Lipka AE, Brown PJ, et al. Comparing genomic selection and marker-assisted selection for Fusarium head blight resistance in wheat (*Triticum aestivum* L.). *Mol Breeding*. 2016;36(7):84. doi:10.1007/s11032-016-0508-5
37. Acquaah G. *Principles of Plant Genetics and Breeding*. Wiley-Blackwell; 2007. <http://bit.ly/17GGkBG>
38. Van Harten AM. *Mutation Breeding: Theory and Practical Applications*. Cambridge University Press; 1998.
39. GM Science Review Panel. First Report: An Open Review of the Science Relevant to GM Crops and Food Based on Interests and Concerns of the Public. DEFRA; 2003. https://www.researchgate.net/publication/272998451_GM_SCIENCE_REVIEW_FIRST_REPORT_An_open_review_of_the_science_relevant_to_GM_crops_and_food_based_on_interests_and_concerns_of_the_public
40. European Parliament and Council. Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC. *Official Journal L*. 2001; 106:1-39. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0018>

5. GEN DÜZENLENMİŞ ÜRÜNLER TESPİT EDİLEBİLİR

EFSANE

Gen düzenleme ile elde edilen ürünler, geleneksel ıslah ile elde edilen ürünlerden ayırd edilemezler

GERÇEK

Genetik değişiklik hakkında bilgi mevcutsa, gen düzenlemenin tüm ürünlerini tespit etmek için yöntemler geliştirilebilir.

Endüstri birlikleri, birçok gen düzenlenmiş ürünün geleneksel ıslahla geliştirilmiş ürünlerden ayırt edilemeyeceğini iddia etmiştir [1]. Bayer'e göre ise gen düzenleme yoluyla yapılan bir değişiklik, "geleneksel ıslah yoluyla elde edilen bir gelişmeden ya da doğal bir mutasyondan ayırt edilemezdir" [2].

Bu iddiaların amacı, AB makamlarını gen düzenlemeye AB'nin GDO mevzuatını uygulamaya **hiç teşebbüs etmemeleri** yönünde ikna etmek gibi görünmektedir.

Ancak hâlihazırda mevcut ve standart GDO tespit teknikleri, genetik değişikliklere ilişkin bilgi mevcut olduğu sürece, **en küçüğünden**—örneğin tek bir nükleotidin (DNA baz birimi) nokta mutasyonu—**en büyüğüne**—örneğin büyük genetik dizilerin eklenmesi—kadar geniş bir yelpazedeki genetik modifikasyonların **açık ve kesin biçimde tespit edilmesine ve tanımlanmasına** olanak tanımaktadır. Ayrıca, **patentli herhangi bir tohum ürünü** diğer ürünlerden ayırt edilebilir; aksi hâlde patent haklarının uygulanması mümkün olmazdı. Nitekim patentler, genellikle elde edilme yönteminden bağımsız olarak **belirli genomik dizileri** kapsar. Örneğin, mutasyon ıslahı yoluyla geliştirilmiş ürünler, onları karakterize eden ve patentte tanımlanan **özgül diziler** temelinde tanımlanabilir.

Bu özgül diziler bilindiğinde, yalnızca geliştirici değil, başkaları da bu ürünler için **özel tespit yöntemleri** geliştirebilir. Bu durum Cibus'un **SU Kanola** ürünü için gerçekleşmiştir. Cibus, ürününü tanımlamak üzere kendi tespit yöntemini geliştirmiş ve Kanada makamlarına sunmuştur [3]; ancak makamlar bunu, **ticari gizli bilgi** olduğu gerekçesiyle Kanadalı STK'larla paylaşmayı reddetmiştir. Buna karşın bir bilim insanları ekibi, kamuya açık bilgilere dayanarak bu GM ürün için **açık kaynaklı** bir tespit yöntemi geliştirmiştir [4].

SU Kanola özellikle zorlu bir örnektir; çünkü genetik planındaki değişiklik, belirli bir gen içinde yalnızca **tek bir baz çifti**(DNA baz birimi) değişikliğinden ibarettir. Araştırmacılar, **tek bir baz çifti değişikliğinin** bile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) metodolojisine dayanan standart GDO tespit teknolojisiyle saptanabildiğini doğrulamıştır. Bu nedenle, araştırmacılara göre, düzenlemenin niteliğine ilişkin **yeterli bilgi mevcut olduğu sürece**, çoğu—hatta muhtemelen tüm—gen düzenlenmiş organizmalar için tespit yöntemleri geliştirilebilir [4]. Şöyle demişlerdir: "Çalışmamız, geliştirici tarafından açıklanan ya da kamusal alandan

toplanan bilgilere dayanarak, **neredeyse her gen düzenlenmiş organizma** için, GDO mevzuatıyla uyumlu **olaya özgü** tespit yöntemlerinin geliştirilebileceğini göstermektedir.” [4]

BİLİNMEYEN GEN DÜZENLENMİŞ ÜRÜNLER

Açık kaynaklı SU Kanola testini eleştirenler, testin kullanılan GM yöntemini tespit etmediği gerçeğine odaklanmıştır. Bazıları—örneğin Avrupa Bitki Bilimi Organizasyonu (EPSO)—testin bilinmeyen genetik modifikasyonlar sorununu da çözmediğini söylemiştir [5].

Ancak AB hukuku, tespit testlerinin ürünün geliştirilmesinde kullanılan GM yöntemini belirtmesini zorunlu kılmaz. Almanya Federal Tüketiciyi Koruma ve Gıda Güvenliği Dairesi (BVL) ile Julius Kühn Enstitüsü’nden araştırmacıların yaptığı bilimsel bir derleme, GDO tespit yöntemlerinin genel olarak kullanılan sürece—ister gen düzenleme teknikleri ister eski tarz transgenik genetik modifikasyon teknikleri olsun—ilişkin bir sonuca varılmasına imkân tanımadığını kabul etmiştir. Bununla birlikte araştırmacılar, “biyoenformatik ve istatistiksel değerlendirmelerin, tespit edilen bir dizinin genom modifikasyonu yoluyla potansiyel olarak eklenip eklenmediğini değerlendirmeye yardımcı olabileceğini” belirtmiştir [6].

Bilinmeyen GDO’ların tespiti hiçbir zaman yalnızca laboratuvarda kullanılan yöntemlere dayanmıştır denilemez. AB Ortak Araştırma Merkezi (JRC), 2017 yılında ithalatın bilinmeyen GDO’lar açısından test edilmesinde en etkili yolun; diğer ülkelerdeki yetkilendirmeleri, patent başvurularını, bilimsel yayınları ve diğer bilgileri kontrol ederek hedefli bir yaklaşım uygulamak olduğunu belirtmiştir. Laboratuvar tespit testleri, bu yollarla toplanan bilgilerin doğrulanması için kullanılabilir [7].

Ayrıca, çok sayıda bilinmeyen gen düzenlenmiş ürünün dolaşımda olması da pek olası değildir. Tohum şirketleri gen düzenlemeyi kullandıklarında bunu açıkça dile getirirler; çünkü bu yeni GM tekniklerinin kullanımından pazarda kâr elde etmek isterler.

Bugüne kadar yalnızca üç gen düzenlenmiş ürün ticarileştirilmiştir: Cibus’un **SU Kanolası**, Calyxt’in yağ profili değiştirilmiş soya fasulyesi ve Sanatech’in yüksek düzeyde GABA içerecek şekilde mühendislik uygulanmış domatesi. Şu ana dek, Almanya’daki Julius Kühn Enstitüsü’nün hakemli bir yayında yaptığı gibi, dünya genelinde ticari pazarlar için geliştirilen gen düzenlenmiş ürünlerin önemli bir kısmını izlemek mümkün olmuştur [8].

Ayrıca, bilinmeyen GDO’ların resmi denetimlerden kaçma olasılığı yeni değildir. Aynı durum, son 25 yıldır Avrupa’da ve diğer ülkelerde başarıyla düzenlenen GM ürünler için de geçerlidir.

Günümüzde bilinmeyen GDO’ları taramaya yönelik stratejiler hepsini yakalayamaz; yalnızca “tarama hedefleri” olarak kullanılan belirli ortak genetik dizileri taşıyanları tespit eder. Ortak diziler taşımayan GM ürünlerin sayısı son yıllarda artmaktadır. Bu nedenle, hâlihazırda piyasada ortak diziler taşımadığı için tespit edilememiş yetkisiz GDO’lar bulunması mümkündür. Ancak kimse bu nedenle AB

GDO mevzuatının uygulanamaz ve dolayısıyla işe yaramaz olduğunu iddia etmemektedir. Benzer şekilde, ceza yasaları tüm hırsızlıkları önlemiyor diye hırsızlığın yasallaştırılmasını kimse önermez.

Bilinmeyen gen düzenlenmiş ürünler, GDO tarama yöntemlerinin gözden kaçırabileceği GM ürünlerin yalnızca bir başka kategorisidir ve SU Kanola için geliştirilen yöntem gibi **olaya özgü** tespit yöntemleriyle saptanmaları gerekir. Ticari gıda sisteminde gen düzenlenmiş ürünlerin bulunması, GDO'lar için düzenleyici rejimde köklü değişiklikler gerektiren yeni bir durum yaratmamaktadır.

SU Kanola için testi geliştiren araştırmacılar, gelecekte gen düzenlenmiş ürünlerin çeşitli sınıfları için tarama yöntemleri geliştirmenin mümkün olabileceğine inanmaktadır [4].

ŞEFFAFLIK GEREKLİDİR

Bu arada, gen düzenlenmiş organizmaların geliştiricilerinden **şeffaflık talep edilmelidir**. AB'nin GDO mevzuatı uyarınca, tarımsal biyoteknoloji şirketlerinin yetkilendirilen her bir GDO için bir **tespit yöntemi** ve **“referans” numune materyali** sağlaması zorunludur; ancak sektör, şu ana kadar AB'de pazarlanmak üzere herhangi bir gen düzenlenmiş GDO sunmamıştır.

Öte yandan, Kuzey Karolina Eyalet Üniversitesi'nden araştırmacılar; biyoteknoloji endüstrisi, kamu kurumları ve sivil toplum kuruluşları, ticaret örgütleri ile akademik uzmanların birlikte çalışacağı bir **koalisyon** çağrısında bulunmaktadır. Amaç; gen düzenlenmiş ürünler hakkında temel bilgileri sağlamak, bitkilerin nasıl değiştirildiğine dair perdeyi aralamak ve gıda tedarikinde gen düzenlemenin varlığı ve kullanımı konusunda **daha fazla şeffaflık** sağlamaktır. Araştırmacılar, bu tür bir şeffaflığın gen düzenlenmiş ürünlere yönelik **kamu güveni ve itimadının** inşasında kritik olduğuna inanmaktadır [9].

Bununla birlikte, gen düzenlenmiş ürünlere ilişkin şeffaflığın **birincil sorumluluğu geliştiricilere aittir**. Sanayinin yarattığı gizlilikten kaynaklanan bilgi boşluklarını doldurmak; hükümetlerin, sivil toplumun ya da akademinin görevi olamaz.

Geliştirici tarafından bilgi açıklandıktan sonra, bu bilgiler **kamuya açık** bir kaynakta düzenlenmelidir. Mevcut şu araçlar kullanılabilir: **Cartagena Biyogüvenlik Protokolü'nün Biyogüvenlik Bilgi Değişim Mekanizması (Biosafety Clearing-House)** [10]; Almanya'daki **Federal Tüketiciyi Koruma ve Gıda Güvenliği Dairesi (BVL)** ile Hollanda'daki **Wageningen Food Safety Research** tarafından yürütülen **Euginius GDO veritabanı** [11]; ve **Avrupa Komisyonu** tarafından AB'de yetkilendirilmiş ve geri çekilmiş GDO'lar için oluşturulan sicil [12].

AB, birliğe ihracat yapmak isteyen ülkelerin bu kayıtlara katılımını sağlamalıdır. Avrupa Komisyonu'nun AB'de yetkilendirilmiş GDO'lara ilişkin sicilinin, AB hukuku gereği, **“AB'de yetkilendirilmemiş GDO'lara ilişkin, mevcut olduğu ölçüde, ilgili bilgileri de içermesi”** zorunludur [13]. Komisyon ve/veya üye devletler, bu gerekliliğin karşılanması için **uluslararası ortaklarla** birlikte

çalışmalıdır.

KAYNAKLAR

1. European Seed. 22 European business organisations ask the EU for pro-innovation rules for plant breeding. European-Seed.com. Published April 24, 2019. Accessed January 12, 2021. <https://european-seed.com/2019/04/22-european-business-organisations-ask-the-eu-for-pro-innovation-rules-for-plant-breeding/>
2. Bayer. Here are the facts about agriculture and nutrition. Published online November 2018. <https://release.ace.bayer.com/sites/default/files/2020-04/here-are-the-facts-about-agriculture-and-nutrition-brochure.pdf>
3. Government of Canada. DD 2013-100: Determination of the safety of Cibus Canada Inc.'s canola (*Brassica napus* L.) event 5715. www.inspection.gc.ca. Published April 16, 2015. Accessed January 3, 2021. <https://www.inspection.gc.ca/plant-varieties/plants-with-novel-traits/approved-under-review/decision-documents/dd-2013-100/eng/1427383332253/1427383674669>
4. Chhalliyil P, Ilves H, Kazakov SA, Howard SJ, Johnston BH, Fagan J. A real-time quantitative PCR method specific for detection and quantification of the first commercialized genome-edited plant. *Foods*. 2020;9(9):1245. doi:10.3390/foods9091245
5. EPSO. EPSO statement "Detecting a point mutation does not clarify its origin." EPSO. Published September 9, 2020. Accessed January 12, 2021. <https://epsoweb.org/epso/epso-statement-detecting-a-point-mutation-does-not-clarify-its-origin/2020/09/09/>
6. Grohmann L, Keilwagen J, Duensing N, et al. Detection and identification of genome editing in plants: Challenges and opportunities. *Front Plant Sci*. 2019;10. doi:10.3389/fpls.2019.00236
7. European Network Working Group of GMO Laboratories. Detection, Interpretation and Reporting on the Presence of Authorised and Unauthorised Genetically Modified Materials.; 2017. <https://gmo-crl.jrc.ec.europa.eu/ENGL/docs/WG-DIR-Final-Report.pdf>
8. Menz J, Modrzejewski D, Hartung F, Wilhelm R, Sprink T. Genome edited crops touch the market: A view on the global development and regulatory environment. *Front Plant Sci*. 2020;11. doi:10.3389/fpls.2020.586027
9. Kuzma J, Grieger K. Community-led governance for gene-edited crops. *Science*. 2020;370(6519):916-918. doi:10.1126/science.abd1512
10. Conventional on Biological Diversity. Biosafety Clearing-House. The Biosafety Clearing-House (BCH). Published 2021. Accessed January 29, 2021. <https://bch.cbd.int/>
11. EUginius. EUginius: The European GMO database. Published 2021. Accessed January 29, 2021. <https://euginius.eu/euginius/pages/home.jsf>
12. European Commission. Genetically modified organisms: Community register of GM food and feed. webgate.ec.europa.eu. Published 2017. https://webgate.ec.europa.eu/dyna/gm_register/index_en.cfm
13. European Parliament and Council. Regulation (EC) No. 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 concerning the traceability and labelling of genetically modified organisms and the traceability of food and feed products produced from genetically modified organisms and amending Directive 2001/18/EC. Official Journal of the European Union. Published online October 18, 2003:L 268/24-L 268/28. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:268:0024:0028:EN:PDF>

6. GEN DÜZENLEME TEKNOLOJİSİ BÜYÜK ŞİRKETLERİN MÜLKİYETİNDE VE KONTROLÜNDEDİR

EFSANE

Gen düzenleme—özellikle de **CRISPR** aracı—genetik mühendisliğinin gücünü, kamu tarafından finanse edilen kurumlarda ve küçük şirketlerde çalışanlar da dâhil olmak üzere yüz binlerce bilim insanının eline vermektedir.

GERÇEK

Tarımda kullanılmak üzere geliştirilen gen düzenleme teknolojisi, tohum ve tarım kimyasalları pazarına hâkim olan çok uluslu şirketlerin kontrolü altına şimdiden güçlü biçimde girmiştir. **Corteva**, tarımsal alanda CRISPR patentlerinin başlıca bekçisi (*gatekeeper*) hâline gelmiştir.

Gen düzenleme savunucuları, özellikle **CRISPR/Cas** sistemini kullanan gen düzenleme tekniklerinin, eski genetik modifikasyon tekniklerine kıyasla daha ucuz ve uygulanması daha kolay olduğu için genetik mühendisliğini **demokratikleştirebileceğini** iddia etmektedir. CRISPR'ın mucitlerinden Jennifer Doudna, bu teknolojinin “geçmişte maliyet ya da teknik zorluklar gibi çeşitli nedenlerle mümkün olmayan deneyleri laboratuvarların yapabilmesini sağlayan, demokratikleştirici bir araç hâline geldiğini” söylemiştir [1]. Bayer ise CRISPR'ı, “büyük araştırma bütçelerine sahip olmayan üniversiteler ve enstitüler tarafından bile kullanılabilecek kadar ucuz ve basit” olduğu için “en ‘demokratik’ gen düzenleme aracı” olarak nitelendirmektedir [2].

Ayrıca, gen düzenlemenin AB'nin uyumu zahmetli ve pahalı olan GDO düzenlemelerinden muaf tutulması hâlinde, bu teknolojinin büyük tarımsal biyoteknoloji çokuluslu şirketlerinin kontrolünden çıkacağı ve kamu araştırma enstitülerine, üniversitelere, kâr amacı gütmeyen kuruluşlara ve küçük ve orta ölçekli işletmelere (KOBİ'ler) açık hâle geleceği ileri sürülmektedir [3,4]. Tohum endüstrisi, GDO düzenlemelerinin "Avrupa'daki bitki ıslah şirketlerinin çoğunun bu yöntemleri geliştirmesini ve kullanmasını engellediğini" iddia ediyor.[5]

TEKNOLOJİ PATENTLERİ

Yeni GM teknikleri yoluyla demokratikleşme iddiaları, bu tekniklerin **patentli** olduğu ve bunlarla geliştirilen **ürünlerin—bitkiler ve hayvanlar dâhil—patent kapsamına girdiği** gerçeği ışığında değerlendirilmelidir. Patentler **tekel haklarıdır**. Patent sahipleri, 20 yıla kadar başkalarının patentli buluşu kullanmasını yasaklama ya da kullanımı için **telif/royalite** talep etme hakkına sahiptir.

Bu durum yalnızca ticari kullanımı sınırlamakla ilgili değildir; **ilerleyen yenilikleri** de kısıtlar. Zira münhasır patent hakları, başkalarının korunan buluşun üzerine inşa etmesini engeller; araştırma istisnaları ise genellikle **çok dar** biçimde tanımlanmıştır.

MIT ve Harvard'ın Broad Enstitüsü, California Üniversitesi, Litvanya'daki Vilnius Üniversitesi ve Viyana Üniversitesi, CRISPR teknolojisinin başlıca kurumsal “mucitleri”dir [6,7,8,9]. Bu kurumlar birlikte, aralarında hukuki ihtilaflar da bulunan [9], yüzlerce **temel patent** başvurusu yapmış; bunların bir kısmı Avrupa’da hâlihazırda **tescil edilmiştir** [6].

LİSANS ANLAŞMALARI

Teknoloji patentleri verildikten sonra, patent sahipleri şirketlerle belirli alanlarda ya da belirli bir uygulama için teknolojinin kullanımına izin veren **lisans anlaşmaları** yapabilir. Bu anlaşmalar **münhasır** (sınırlı, özel) (**exclusive**) ya da **münhasır olmayan** (sınırlı olmayan) (**non-exclusive**) olabilir. Diğer şirketler, ancak patentleri kullanma hakları bir lisans alana münhasır olmayan şekilde verilmişse lisans anlaşması elde edebilir.

CRISPR tabanlı gen düzenleme teknolojisine ilişkin lisans anlaşmalarına dair bir genel bakış 2017 yılında *Science* dergisinde yayımlanmıştır [8].

CRISPR ile gen düzenlenmiş bitkiler ve çiftlik hayvanları alanlarında, patent sahipleri olan Broad Enstitüsü ile California Üniversitesi’nin (ya da onun yan kuruluşu Caribou Biosciences’ın), lisans alanlar DowDuPont (bugünkü adıyla Corteva) ve Bayer/Monsanto ile yaptığı lisans anlaşmaları özellikle önemlidir [6,8].

DowDuPont, temel CRISPR teknoloji patentlerinin sahiplerinden yalnızca biri olan Broad Enstitüsü ile değil; Caribou Biosciences ve ERS Genomics şirketleri ile Litvanya’daki Vilnius Üniversitesi dâhil olmak üzere ilgili tüm kurumlarla lisans anlaşmaları imzalamıştır [3,6].

CARIBOU BIOSCIENCES VE ERS GENOMICS

DowDuPont’tan ayrılarak oluşturulan tarımsal bölüm olan **Corteva**, tarımsal alanda CRISPR patentlerinin başlıca **bekçisi (gatekeeper)** konumundadır [10] ve bu patent havuzuna erişimi kontrol edebilme yeteneği sayesinde benzeri görülmemiş bir pazar gücü elde etmiştir [6]. Bunun nedenini anlayabilmek için CRISPR lisans anlaşmalarının tarihine bakmak gerekir.

Hikâye, CRISPR teknolojisinin mucitleri tarafından ortaklaşa kurulan iki biyoteknoloji girişimiyle başlar. Bunlardan ilki **Caribou Biosciences** olup, 2011 yılında CRISPR tabanlı gen düzenleme teknolojisinin mucitlerinden biri olan ve California Üniversitesi’nde görev yapan **Jennifer Doudna** tarafından ortaklaşa kurulmuştur. İkincisi ise **ERS Genomics**’tir; 2013 yılında bir diğer CRISPR mucidi ve patent sahibi **Emmanuelle Charpentier** tarafından, CRISPR teknolojisini “uygun ticari lisanslar altında daha geniş biçimde erişilebilir kılmak” amacıyla bir “**lisanslama motoru**”olarak kurulmuştur.

ERS Genomics, farklı alanlarda faaliyet gösteren şirketlerle **münhasır olmayan** ve **münhasır** lisans anlaşmaları imzalamıştır [8].

DuPont (daha sonra DowDuPont ve günümüzde Corteva), Caribou

Biosciences ile lisans anlaşmasını 2015 yılında yapmıştır. Bu anlaşma kapsamında DuPont, **başlıca tarla bitkilerinde** CRISPR teknolojisini kullanımı için **münhasır haklar**, diğer tarımsal uygulamalarda ise **münhasır olmayan haklar** elde etmiştir [11]. 2016 yılında Caribou, **Genus** şirketiyle bir anlaşma yapmış ve bu anlaşmayla Genus, belirli çiftlik hayvanı türlerinde CRISPR teknolojisini kullanmak üzere **münhasır bir lisans** almıştır [12].

DuPont ayrıca 2018 yılında ERS Genomics ile de **münhasır** bir lisans anlaşması imzalamıştır. Bu anlaşma, DuPont'a tarımsal alanda CRISPR teknolojisini kullanma konusunda **münhasır haklar** tanıdığı; ERS Genomics aynı zamanda DuPont'a **alt lisans verme yetkisi** de sağlamıştır. DuPont'un tarımsal bölümü 2019 yılında **Corteva** adıyla bağımsız bir şirket olarak ayrılmıştır. Böylece Corteva, tarımsal alanda CRISPR teknolojisi üzerindeki **hakim konumunu** pekiştirmiştir.

DEMOKRATİKLEŞME Mİ, YOKSA BİR PATENT KARTELİ Mİ?

DowDuPont'un (bugünkü adıyla Corteva) yöneticilerinden Jean Donnenwirth, Dr. Christoph Then'in (Testbiotech) de hazır bulunduğu ve 5 Kasım 2018'de AB Komisyonu ile çeşitli çıkar grupları arasında yapılan bir toplantıda şirketin anlaşmalarını sunmuştur. Donnenwirth'e göre DowDuPont, **48 temel patenti** tek bir **ortak patent havuzunda** birleştirmeyi başarmıştır (Broad Enstitüsü'nden 35 patent, California Üniversitesi'nden 4, Vilnius Üniversitesi'nden 2 ve DowDuPont'tan 7 patent) [6].

Donnenwirth, bitki ıslahında teknolojinin tam olarak kullanılabilmesi için bu sayıdaki patente erişimin gerekli olduğunu belirtmiştir. DowDuPont, bu patent havuzuna erişim sağlayan **paketlenmiş, münhasır olmayan lisanslar** sunabilmektedir. Koşullar arasında uygun ücretler, raporlama yükümlülükleri, kılavuzlara uyum ve gizlilik yer almaktadır [6]. Bu koşullar altında CRISPR teknolojisini 2018 yılında lisanslayan ilk şirket, GM patates geliştiren ABD'li **Simplot** olmuştur [13]. 2019 yılında ise Fransız şirketi **Vilmorin & Cie** bu yolu izlemiştir [14].

Christoph Then şu yorumu yapmıştır: “DowDuPont, bu patent havuzuna erişim sağlayabilme imkânı sayesinde benzeri görülmemiş bir pazar gücüne sahiptir. Bir yandan ‘patent hukukunun demokratikleştirilmesi’ olarak pazarlanan şey, yakından incelendiğinde rakipleri kontrol etmenin ve hâkim bir konumu korumanın bir aracına dönüşmektedir. DowDuPont, tabiri caizse, uluslararası bir **patent kartelinin bekçisi (gatekeeper)** hâline gelmektedir.” [6]

“YENİ GM” ÜRÜNLER ÜZERİNDEKİ PATENTLER DOWDUPONT VE BAYER/MONSANTO TARAFINDAN DOMİNE EDİLİYOR

Gen düzenlemenin “demokratik” olduğu iddiaları, yalnızca teknolojilere erişimle değil, aynı zamanda bu teknolojilerin **ürünlerine**—yani gen düzenlenmiş ürünlere ve tohumlara—erişimle de belirlenir. Ancak teknolojilerde olduğu gibi ürünler de **fikri mülkiyet hakları** ile sınırlandırılmıştır.

Christoph Then'e göre, yeni ve eski genetik mühendisliğini içeren patent

başvuruları; büyümesi ve verimi değiştirilmiş, bileşimi değiştirilmiş ya da hastalıklara dayanıklılığı artırılmış bitkilerin yanı sıra nükleazların teknik modifikasyonlarını da kapsamaktadır. Genel kural olarak patentler; **yöntemleri, tohumları, bitkileri ve çoğu zaman hasadı da** kapsar [6].

Hem **Bayer/Monsanto** hem de **DowDuPont**, CRISPR aracılı gen düzenleme süreciyle üretilmiş **glifosata toleranslı bitkiler** için patent başvuruları yapmıştır. Bu durum, tarımsal GDO işinin çekirdeğini oluşturan—soya, mısır, kolza/kanola ve pamuk gibi **herbisite toleranslı bitkilerin pazarlanması**—faaliyetinin gelecekte de **yeni patent başvuruları** ile korunabileceği anlamına gelmektedir [6].

Patent sahipleri büyük ölçüde, GDO ve tarım kimyasalları pazarlarına hâkim olan **aynı çok uluslu şirketlerdir**. Christoph Then 2019 yılında şunları yazmıştır: “DowDuPont, tarla bitkileri için yeni genetik mühendisliği yöntemlerinde yaklaşık **60 uluslararası patent başvurusu** ile alana liderlik ederken, **Bayer/Monsanto 30’dan fazla** başvuruya ikinci sırada yer almaktadır. **Calyxt** ise **20’nin üzerinde** başvuruya gelmektedir. **Syngenta** ve **BASF** de bu alanda yer almakta; ayrıca **Rijk Zwaan** ve **KWS** gibi geleneksel ıslah şirketleri tarafından da az sayıda patent başvurusu yapılmıştır.” [6]

Egelie ve çalışma arkadaşlarının 2016 yılında fikri mülkiyet hakları manzarasına ilişkin yaptığı bir derleme ise şu sonuca varmıştır: “Dow ve DuPont’un başı çektiği büyük sanayi aktörleri, teknolojinin tarımsal ve gıda uygulamaları üzerinde şimdiden **daha fazla kontrol sahibi** görünmektedir.” [15]

GELENEKSEL ÇEŞİTLERE ERİŞİMİN KAYBI

CRISPR teknolojisine erişim konusundaki kaygıların baskın olduğu bir tartışmada, California Üniversitesi’nden Maywa Montenegro de Wit’in de belirttiği gibi, çiftçilerin “yeni biyoteknoloji ürünlerinin genişleyen pazarlarıyla yerinden edilebilecek ya da gen düzenlenmiş çeşitlerin ıslahında genetik kaynak olarak ‘madenciliği’ yapılabilecek geleneksel çeşitlere erişimini kaybetmesi” gibi kritik bir mesele gözden kaçabilmektedir [1]. Çiftçilerin, gen düzenlenmiş tohumlara ve ırklara erişim için ödeme yapmak zorunda bırakılırken, bu süreçte **GDO olmayan** tohumlara ve ırklara erişimlerini yitirmeleri riski bulunmaktadır.

KOBİ’LER İÇİN TEK BAŞINA TEKNOLOJİYE ERİŞİM BİR YANILSAMADIR

Gen düzenlemenin kurlsızlaştırılması, küçük ve orta ölçekli işletmelerin (KOBİ’ler) iklim değişikliği gibi zorluklarla başa çıkmamızı sağlayacak gen düzenlenmiş ürünleri ve gıdaları geliştirmesine yardımcı olabilir mi? [4,16] Moleküler genetikçi Dr. Michael Antoniou’ya göre bu olasılık **son derece düşüktür**. Antoniou, KOBİ’ler ve büyük şirketlerle tıbbi araştırmalar için patentli biyoteknoloji ürünleri geliştirme konusunda uzun yıllara dayanan deneyime sahiptir [4].

Antoniou, CRISPR gibi gen düzenleme teknolojileri için, ürün geliştirme sürecinin farklı aşamalarında sanayi temelli araştırmacıların (KOBİ’lerde çalışanlar dâhil) almak zorunda olduğu **farklı lisans türleri** bulunduğunu açıklamaktadır.

Bunlar; **değerlendirme, araştırma ve ticari** lisanslardır. Değerlendirme lisansları, patent sahipleri veya onların alt lisans veren iştirakleri tarafından, teknolojinin yararlı olup olmayacağını görmek üzere **ön çalışmalar** yapılmasına izin vermek için araştırmacılara verilir. Araştırmacılar belirli bir uygulamayı sürdürmek isterse, patent sahiplerinden **araştırma lisansı** talep edebilirler [4].

Değerlendirme ve araştırma lisansları çoğu zaman **oldukça düşük ücretlerle** verilir; hatta teknoloji sahipleri, ticarileştirilebilecek bir ürün geliştirilmesini istedikleri için ücretleri tamamen **muaf** tutabilirler. Bu lisanslar için ücret alındığında bile, tipik bir KOBİ bunları karşılayabilir [4]. Ancak **ticarileştirme aşamasında** maliyetler hızla artar: teknoloji patent sahipleri, **ticari lisans ücretleri ve ürün satışlarından alınan royaltier** şeklinde yüksek ödemeler talep eder.

Örneğin Corteva, “üniversiteler ve kâr amacı gütmeyen kuruluşlar için akademik araştırmalarda” CRISPR teknolojisine **ücretsiz erişim** sağlayacağını taahhüt etmiştir. Şirket, bunun CRISPR’ı “birçok kişinin eline” vereceğini ve “küresel gıda arzı için geniş bir fayda yelpazesi” doğuracağını iddia etmektedir [3]. Ancak bilim insanları CRISPR’ı **yalnızca temel ve ticari olmayan araştırmalar** için kullanabilecektir; **ticari ürün geliştirme** için değil. Maywa Montenegro de Wit şu sonuca varmıştır: “CRISPR fikri mülkiyetinin ticari olmayan araştırmalar için açılmasına rağmen, CRISPR’ın ticari geliştirilmesi patentler ve lisans anlaşmalarıyla sıkı biçimde bağlı kalmaya devam etmektedir—ve bu manzara tarımsal sanayinin hâkimiyetinin güçlü işaretlerini şimdiden göstermektedir.” [1]

Geleneksel ıslah yoluyla yeni bir bitki çeşidi geliştiren ıslahçılar, bunu **bitki ıslahçı hakları** ile koruyabilir. Ancak CRISPR kullanmaya karar verirlerse (teknolojinin GDO olarak düzenlenip düzenlenmemesinden bağımsız olarak), **çok daha karmaşık ve pahalı** bir süreci yönetmek zorunda kalırlar. Hem **araştırma-geliştirme** aşamasında hem de **ticarileştirme** aşamasında CRISPR patent sahibi(ler)ine ödeme yapmak gerekir.

Patent ve lisans ücretleri, çeşit geliştirme maliyetlerini **kayda değer ölçüde artırır**. Patent başvuruları—fikri mülkiyetin talep edildiği her bir ülkede yapılması ve patent avukatlarıyla çalışılması gerektiğinden—kolaylıkla **altı haneli** meblağlara ulaşabilir. Patent süreci yıllarca sürebilir ve bu süre boyunca **avukatlık ücretleri** artmaya devam eder [4].

BÜYÜK OYUNCULARIN OYUNU

İlgili maliyetler nedeniyle, KOBİ’ler tek başlarına gen düzenlemeyi yöneten patentleri ve ticari lisans anlaşmalarını **asla karşılayamaz**. Bu nedenle tarımsal biyoteknoloji pazarındaki sistem şudur—ve öyle kalacaktır: Küçük şirketlerde ya da üniversitelerde çalışan, çoğu zaman sanayi tarafından finanse edilen araştırmacılar bir GDO’yu “icat eder”; ardından ürünü **patentlemek, düzenleyici onayları almak ve piyasaya sunmak** için yatırımcılarla ve/veya büyük bir şirketle ortaklık kurar. Mucitler ve bağlı oldukları kurumlar, yatırımcılar veya büyük ortak şirketle **kâr paylaşımı** düzenlemesinden faydalanır.

Bu süreçte, KOBİ’nin daha büyük şirketler tarafından **satın alınması** da sıkça

görülür [4]. Bu iş modeli bir yakınma nedeni olarak görülmez; aksine, ürünü icat eden bireyler ve KOBİ dâhil olmak üzere tüm taraflar için bir **başarı yolu** olarak kutlanır [4].

Ancak günün sonunda, **gen düzenleme büyük oyuncuların oyunudur** ve öyle kalacaktır. **CRISPR'ın küçük oyunculara teknolojiye erişim sağlayacağı** düşüncesi bir **mittir**.

ESKİ VE YENİ GENETİK MÜHENDİSLİĞİN İTİCİ GÜCÜ: PATENTLER

Bugüne kadarki genetik mühendisliği deneyimi, **patent hukukunun** gelişimin arkasındaki itici güç olduğunu göstermektedir. Genetik mühendisliğinin ortaya çıkışı, patent hukukunun **bitki ıslahına sistematik biçimde uygulanmaya başlandığı** ilk dönem olmuştur. Daha önce pestisitlerini patentlerle koruyan büyük tarım kimyası şirketleri, bu kez **GM tohumlar** için de patent başvuruları yapmış ve aynı zamanda birçok bitki ıslahı şirketini satın almıştır [17].

Yeni genetik mühendisliği teknikleriyle birlikte bu strateji **devam etmiş ve genişletilmiştir**. Günümüzde **Corteva** ve **Bayer/Monsanto** gibi şirketler, tohum pazarının büyük bölümlerini kontrol etmektedir [17]. **CRISPR gen düzenleme teknolojisi** gibi patentli genetik mühendisliği teknikleri, bu şirketlerin kontrolünü büyütmesine **ve derinleştirmesine** yardımcı olmaktadır [6].

Dolayısıyla gen düzenleme teknolojisi, genetik mühendisliğini **kamu tarafından finanse edilen ıslah programlarına erişilebilir kılmayacak**; aksine, **gücü büyük çok uluslu şirketlerin elinde daha da yoğunlaştıracaktır**.

KAYNAKLAR

1. Montenegro de Wit M. Democratizing CRISPR? Stories, practices, and politics of science and governance on the agricultural gene editing frontier. Kapuscinski AR, Fitting E, eds. *Elementa: Science of the Anthropocene*. 2020;8(9). doi:10.1525/elementa.405
2. Bayer. Here are the facts about agriculture and nutrition. Published online November 2018. <https://release.ace.bayer.com/sites/default/files/2020-04/here-are-the-facts-about-agriculture-and-nutrition-brochure.pdf>
3. Cameron D. DuPont Pioneer and Broad Institute join forces to enable democratic CRISPR licensing in agriculture. Broad Institute. Published October 18, 2017. Accessed December 4, 2020. <https://www.broadinstitute.org/news/dupont-pioneer-and-broad-institute-join-forces-enable-democratic-crispr-licensing-agriculture>
4. Robinson C. Why regulation of gene editing will not hurt small and medium size companies. GMWatch. <https://gmwatch.org/en/news/latest-news/19239>. Published November 28, 2019.
5. Euroseeds. Position: Plant Breeding Innovation. Euroseeds; 2018. <https://www.euroseeds.eu/app/uploads/2019/07/18.1010-Euroseeds-PBI-Position-1.pdf>
6. Then C. Neue Gentechnikverfahren und Pflanzenzucht: Patente-Kartell für große Konzerne. *Forum Umwelt & Entwicklung*. Published online February 2019:10-11. <https://tinyurl.com/y5hcu996>
7. University of California Office of the President. University of California's foundational CRISPR-Cas9 patent portfolio reaches 20 total U.S. patents. prnewswire.com. Published December 31, 2019. Accessed December 7, 2020. <https://www.prnewswire.com/news-releases/university-of-californias-foundational-crispr-cas9-patent-portfolio-reaches-20-total-us-patents-300980003.html>
8. Contreras JL, Sherkow JS. CRISPR, surrogate licensing, and scientific discovery. *Science*. 2017;355(6326):698-700. doi:10.1126/science.aal4222
9. Wagner JK. Disputes continue over foundational patents for gene editing. *The Privacy Report*. Published online April 18, 2017. Accessed January 12, 2021. <https://theprivacyreport.com/2017/04/18/disputes-continue-over-foundational-patents-for-gene-editing/>
10. O'Malley M. CRISPR's licensing landscape decoded. *Intellectual Property Magazine*. Published online January 2, 2018.
11. DuPont. DuPont and Caribou Biosciences announce strategic alliance. BioSpace.com. Published October 8, 2015. Accessed December 7, 2020. <https://www.biospace.com/article/dupont-and-caribou-biosciences-announce-strategic-alliance/>
12. Caribou Biosciences. Genus and Caribou Biosciences announce exclusive collaboration for leading CRISPR-Cas9 gene editing technology in livestock species. cariboubio.com. Published May 18, 2016. Accessed December 7, 2020. <https://cariboubio.com/in-the-news/press-releases/genus-and-caribou-biosciences-announce-exclusive-collaboration-leading>
13. Nosowitz D. Potato company Simplot licenses DowDuPont's gene editing tech. *Modern Farmer*. Published August 7, 2018. Accessed December 7, 2020. <https://modernfarmer.com/2018/08/potato-company-simplot-licenses-dowduponts-gene-editing-tech/>
14. Michalopoulos S. Corteva signs first major gene editing deal with European

company. EurActiv.com. Published online December 10, 2019. Accessed January 12, 2021. <https://www.euractiv.com/section/agriculture-food/news/corteva-signs-first-major-gene-editing-deal-with-european-company/>

15. Egelie KJ, Graff GD, Strand SP, Johansen B. The emerging patent landscape of CRISPR–Cas gene editing technology. *Nature Biotechnology*. 2016;34(10):1025-1031. doi:10.1038/nbt.3692

16. Foote N. MEPs slam gene-editing court ruling as damaging for SMEs. [www.euractiv.com. https://www.euractiv.com/section/agriculture-food/news/meps-slam-gene-editing-court-ruling-as-damaging-for-smes/](https://www.euractiv.com/section/agriculture-food/news/meps-slam-gene-editing-court-ruling-as-damaging-for-smes/). Published November 22, 2019. Accessed December 9, 2019.

17. Howard PH. Global seed industry changes since 2013. Philip H. Howard. Published December 31, 2018. Accessed December 4, 2020. <https://philhoward.net/2018/12/31/global-seed-industry-changes-since-2013/>

7. GEN DÜZENLEME HIZLI VEYA GÜVENİLİR BİR ŞEKİLDE İSTENEN SONUÇLARA ULAŞMANIN YOLU DEĞİLDİR

EFSANE

Gen düzenleme, istenilen özellikleri geleneksel ıslah yöntemlerine göre daha hızlı bir şekilde elde etmeyi sağlar.

GERÇEK

Yasal düzenlemeleri hesaba katmasak bile, gen düzenleme ürününü piyasaya sürmenin birçok uzun aşamaları vardır, geleneksel ıslah yöntemleri istenen özellikleri elde etmede daha başarılı

Gen düzenleme, bitki ıslahı hedeflerine ulaşmanın **en hızlı ve en verimli yolu** olarak tanıtılmaktadır [1,2]. Corteva'ya göre, "CRISPR ile üretilen bitkiler, çoğu zaman on yıllar süren süreçlere kıyasla yalnızca birkaç yıl içinde geliştirilebilir" [3]; Bayer ise faydalı ürünlerin "eski yöntemlere kıyasla sürenin çok küçük bir kısmında" geliştirilebileceğini savunmaktadır [4].

Şirketler sıklıkla, aslında hızla piyasaya sürülebilecek gen düzenlenmiş ürünleri **ağır düzenlemelerin** engellediğini ileri sürmektedir. Corteva, "CRISPR ile üretilen ürünlerin GDO olarak muamele görmesinin, bu ürünlerin pazara girişini ve tarımda CRISPR yeniliklerinin benimsenmesini önemli ölçüde yavaşlatacağını" iddia etmektedir [3].

Oysa yeni bir bitki çeşidinin ıslahı genel olarak uzun bir süreç olsa da, **yaşayabilir bir gen düzenlenmiş çeşidin daha hızlı üretilebileceğine dair herhangi bir kanıt yoktur**. ABD ve Kanada gibi daha gevşek düzenlemelere sahip ülkelerde bile, piyasaya ulaşabilmiş gen düzenlenmiş ürünlerin sayısı **çok azdır**.

Japon hükümeti tarafından 2020 yılında onaylanan, kan basıncını düşürdüğü söylenen bir bileşiği içerecek şekilde gen düzenlemesi yapılmış bir domatesin geliştirilmesi **15 yıl** sürmüştür [5]. Uzmanların tahminlerine göre bu süre, **eşeyli olarak çoğaltılan GDO olmayan bir ürünün** ya da **eski tarz transgenik bir GM ürünün** geliştirilmesi için gereken süreyle aynıdır [6,7,8].

“DÜZENLEME” SONRASINDAKİ SÜREÇ ZAMAN ALIR

2. bölümde gösterildiği gibi, gen düzenleme ve bununla ilişkili süreçler (örneğin doku kültürü) çok sayıda **istenmeyen etkiye** yol açar. Bunların bir kısmı bitkinin performansını ve büyümesini, istenen özellik kadar etkileyebilir. Bu nedenle gen düzenlenmiş bitkiler, açıkça istenmeyen mutasyonları ortadan kaldırmak için **zahmetli bir tarama, seçim ve ebeveyn hatlarla geri melezleme (backcrossing)** sürecinden geçmek zorundadır.

Buna ek olarak, istenen özelliğin nesiller boyunca **istikrarlı biçimde ifade edildiğinden** ve bitkinin olumsuz hava koşulları ve zararlı saldırıları gibi **çevresel streslerle başa çıkabildiğinden** emin olmak için **birkaç yıl süren sera ve tarla denemeleri** yapılmalıdır.

Ayrıca, genetik olarak değiştirilmiş ürünler genellikle **patentler verildikten sonra** piyasaya sunulur—ve patent alma süreci **yıllar alabilir**. Bu da ürünlerin ticarileştirilebilmesine kadar geçen **toplam sürecin uzun olabileceği** anlamına gelir.

Bütün bunlar, bitkinin **düzenleyici süreçlerden geçirilmesi** için gereken süre hesaba katılmadan söylenmektedir.

ETKİLEYİCİ OLMAYAN BİR KARNE

Gen düzenleme, çığır açan yeni bir teknoloji olarak sunulsa da, gerçekte **bir süredir var olan** bir tekniktir. 2012 yılında **Jennifer Doudna** ve **Emmanuelle Charpentier**, CRISPR'in genomların programlanabilir biçimde düzenlenmesinde kullanılabileceğini önermiştir [9] ve bu aracın bitkilerde işe yaradığı ilk kez 2013'te gösterilmiştir [10]. Daha sonra **TALENs** adı verilen düzenleme aracı ise 2009–2010 yıllarında tanımlanmıştır [11,12]. **Oligonükleotid-yönlendirmeli mutagenез (ODM)** adı verilen düzenleme aracıyla mühendisliği yapılmış ürünlere gelince; mısır 2000 yılında [13], pirinç ise 2004 yılında tanımlanmıştır [14].

Buna rağmen, Kuzey ve Güney Amerika'daki **gevşek düzenleyici sistemlere** karşın [15], bugüne kadar **yalnızca üç gen düzenlenmiş bitki** piyasaya ulaşabilmiştir: ODM ile geliştirilmiş **Cibus'un herbisite toleranslı kanola tohumu**, TALENs ile geliştirilmiş **Calyxt'in yağ profili değiştirilmiş soya fasulyesi** [16] ve CRISPR/Cas ile geliştirilmiş **Sanatech'in yüksek GABA içeren domatesi**.

ODM ile geliştirilmiş mısır [13] ve pirincin [14], 2000 ve 2004'te duyurulmalarından bu yana geçen yıllar içinde **hiçbir yerde ticarileştirilmediği** görülmektedir. Aynı durum, CRISPR/Cas ile geliştirilmiş **kararmayan mantar** [17] ve çok sayıda başka ürün için de geçerlidir. **Testbiotech'e** göre, “yeni genetik mühendisliği teknikleriyle geliştirilmiş yaklaşık **80 bitki**, ABD FDA tarafından düzenleme dışı bırakılmıştır” [18].

Tüketicilerin ve gıda endüstrisinin gen düzenlenmiş gıdalara duyduğu **güvensizlik** de ticarileşmeyi geciktirebilmektedir. Japonya'da Tokyo Üniversitesi tarafından yaklaşık **10.000 kişi** ile yapılan bir ankette, katılımcıların **%40–50'si** gen düzenlenmiş ürünleri veya hayvansal ürünleri tüketmek istemediğini belirtmiş; yalnızca **%10'u** denemeye ilgi göstermiştir [5]. Buna rağmen, domatesin yanı sıra **iki gen düzenlenmiş balık** da ticarileştirilmektedir: kas gelişimini baskılayan **miyostatin** geni çıkarılmış **kırmızı çipura** ve iştahı kontrol eden genleri devre dışı bırakılmış **kaplan balon balığı**.

Bu tablo, gen düzenlemenin iddia edildiği gibi tarımsal açıdan başarılı özelliklere ulaşmak için **hızlı ve verimli bir yol olmadığını** göstermektedir. ABD ve Kanada gibi ülkelerde piyasaya sunulan ürünlerin **etkileyici olmayan sicili**, pazara erişimi yavaşlatanın düzenlemeler değil; **GM ürün geliştirme süreçlerinin**

doğasında bulunan etkenler ve pazarın reddi olduğunu ortaya koymaktadır.

Gen düzenlemenin var olduğu **yaklaşık 20 yıl** boyunca—çoğu zaman **vergi mükelleflerinin parasıyla cömertçe finanse edilen**—yoğun bir araştırma faaliyeti yürütülmüş; buna karşın **pazarlanabilir ürün sayısı çok sınırlı** kalmıştır. Bu arada, iklim değişikliğiyle bağlantılı **aşırı hava koşulları** gibi sorunlara **başka çözümler** bulunmuştur. Bu çözümler, **halihazırda kanıtlanmış ve mevcut** yaklaşımlara dayanmaktadır.

Örneğin, **tuzluluğa dayanıklı gen düzenlenmiş ürünler** üzerine yapılan araştırmalar erken aşamaların ötesine geçmekte zorlanırken [19], Hindistan'daki çiftçiler yıkıcı bir tsunaminin tuzlandığı toprakları **hızla ve başarıyla** iyileştirmiştir. Anahtar; **organik toprak yenileme yöntemleri** ve koşullara uyum sağlamış **yerel tohumlar** olmuştur [20].

Ayrıca, **geleneksel ıslah, kuraklık** [21], **seller** [22], **zararlılar** [23] ve **hastalıklar** [24] gibi streslere dayanıklı ürünler üretmede, **eski ve yeni** genetik mühendisliği tekniklerini **tutarlı biçimde geride bırakmıştır**. GM yaklaşımlarına başarılı alternatiflere ilişkin daha fazla örnek için **8. bölüme** bakınız.

HIZ ARZU EDİLİR Mİ?

Yeni ürünlerin hızla piyasaya sürülmesi ve ürünlerin hızlı biçimde yenilenmesi, bazı tohum/tarım kimyası şirketleri ile hayvancılık yetiştiricileri için cazip bir **iş modeli** olabilir; ancak bu durum, uzun süre boyunca kullanılabilecek **sağlam ve yerel koşullara uyumlu çeşitler ve ırklar** ile daha iyi hizmet alabilecek olan çiftçiler açısından daha az önemlidir. Ayrıca bu yaklaşım, temel beklentisi **güvenli, besleyici ve erişilebilir bir gıda arzı** olan tüketicilere de hizmet etmez.

Hızın gerçekten önemli olduğu durumlarda bile, gen düzenleme istenen özelliklere sahip ürünleri elde etmenin **en hızlı ya da en güvenilir yolu değildir**. Buna karşılık, **geleneksel ıslah**, bu tür ürünleri geliştirmede **son derece etkili ve başarılı** olduğunu defalarca kanıtlamıştır.

KAYNAKLAR

1. International Seed Federation. Technological advances drive innovation in plant breeding to create new varieties. worldseed.org. Published 2020. Accessed December 8, 2020. <https://www.worldseed.org/our-work/plant-breeding/plant-breeding-innovation/>
2. Euroseeds. Position: Plant Breeding Innovation. Euroseeds; 2018. <https://www.euroseeds.eu/app/uploads/2019/07/18.1010-Euroseeds-PBI-Position-1.pdf>
3. Corteva Agriscience. CRISPR Q&A – For internal use only. Published online May 28, 2019. https://crispr.corteva.com/wp-content/uploads/2019/05/FINAL_For-Internal-Use-Only_Corteva-CRISPR-QA-UPDATED-5.28.19.pdf
4. Tremblay B. Smart and sustainable food systems. Politico. Published online December 9, 2020. Accessed January 13, 2021. <https://www.politico.eu/sponsored-content/smart-and-sustainable-food-systems/>
5. Asanuma N, Ozaki T. Japan approves gene-edited “super tomato”. But will anyone eat it? Nikkei Asia. Published online December 12, 2020. Accessed January 14, 2021. <https://asia.nikkei.com/Business/Science/Japan-approves-gene-edited-super-tomato.-But-will-anyone-eat-it>
6. Goodman MM. New sources of germplasm: Lines, transgenes, and breeders. In: Martinez JM, ed. Memoria Congresso Nacional de Fitogenetica. ; 2002:28-41.
7. Goodman MM, Carson ML. Reality vs. myth: Corn breeding, exotics, and genetic engineering. In: Proc. of the 55th Annual Corn & Sorghum Research Conference. Vol 55. ; 2000:149-172.
8. GMWatch. Is GM quicker than conventional breeding? GMWatch.org. Published December 23, 2013. <http://www.gmwatch.org/index.php/news/archive/2013-2/15227>
9. Doudna JA, Sternberg SH. A Crack in Creation: Gene Editing and the Unthinkable Power to Control Evolution. Houghton Mifflin Harcourt; 2017.
10. Jiang W, Zhou H, Bi H, Fromm M, Yang B, Weeks DP. Demonstration of CRISPR/Cas9/sgRNA-mediated targeted gene modification in Arabidopsis, tobacco, sorghum and rice. Nucleic Acids Res. 2013;41(20):e188. doi:10.1093/nar/gkt780
11. Boch J, Scholze H, Schornack S, et al. Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors. Science. 2009;326(5959):1509-1512. doi:10.1126/science.1178811
12. Boch J, Bonas U. Xanthomonas AvrBs3 family-type III effectors: Discovery and function. Annu Rev Phytopathol. 2010;48(1):419-436. doi:10.1146/annurev-phyto-080508-081936
13. Zhu T, Mettenberg K, Peterson DJ, Tagliani L, Baszczynski CL. Engineering herbicide-resistant maize using chimeric RNA/DNA oligonucleotides. Nat Biotechnol. 2000;18(5):555-558. doi:10.1038/75435
14. Okuzaki A, Toriyama K. Chimeric RNA/DNA oligonucleotide-directed gene targeting in rice. Plant Cell Rep. 2004;22(7):509-512. doi:10.1007/s00299-003-0698-2
15. Genetic Literacy Project. Global Gene Editing Regulation Tracker: Human and Agriculture Gene Editing: Regulations and Index. Global Gene Editing Regulation Tracker. Published 2020. Accessed December 12, 2020. <https://crispr-gene-editing-regs-tracker.geneticliteracyproject.org>
16. Calyxt. Calyxt’s high oleic low linolenic soybean deemed non-regulated by USDA. calyxt.com. Published June 3, 2020. Accessed December 12, 2020. <https://calyxt.com/calyxts-high-oleic-low-linolenic-soybean-deemed-non-regulated-by-usda/>

17. Waltz E. Gene-edited CRISPR mushroom escapes US regulation. *Nature*. 2016;532(7599). Accessed July 6, 2018. <https://www.nature.com/news/gene-edited-crispr-mushroom-escapes-us-regulation-1.19754>
18. Testbiotech. New genetic engineering: Confusion about method of plant identification. Testbiotech.org. Published September 11, 2020. Accessed January 14, 2021. <https://www.testbiotech.org/node/2634>
19. Zhang A, Liu Y, Wang F, et al. Enhanced rice salinity tolerance via CRISPR/Cas9-targeted mutagenesis of the OsRR22 gene. *Mol Breeding*. 2019;39(3):47. doi:10.1007/s11032-019-0954-y
20. Samuel J. Organic farming in India points the way to sustainable agriculture. Inter Press Service. Published online January 7, 2015. Accessed December 18, 2020. <http://www.ipsnews.net/2015/01/organic-farming-in-india-points-the-way-to-sustainable-agriculture/>
21. GMWatch. Non-GM successes: Drought tolerance. GMWatch.org. Published 2020. <https://gmwatch.org/en/drought-tolerance>
22. GMWatch. Non-GM successes: Flood tolerance. GMWatch.org. Published 2020. Accessed December 18, 2020. <https://www.gmwatch.org/en/non-gm-successes-flood-tolerance>
23. GMWatch. Non-GM successes: Pest resistance. GMWatch.org. Published 2020. <https://www.gmwatch.org/en/pest-resistance>
24. GMWatch. Non-GM successes: Disease resistance. GMWatch.org. Published 2020. Accessed December 18, 2020. <https://www.gmwatch.org/en/disease-resistance>

8. GEN DÜZENLEME, GIDA VE TARIM SORUNLARINA YÖNELİK KANITLANMIŞ ÇÖZÜMLERDEN PAHALI VE RİSKLİ BİR DİKKAT DAĞITICIDIR

EFSANE

Gen düzenleme, hem insanlar hem de çevre için daha iyi gıda yetiştirmek için gereklidir; bu nedenle, uygulanmaması ahlaki açıdan kınanacak bir durum olurdu.

GERÇEK

Geleneksel ıslah ve agroekoloji gibi kanıtlanmış başarılı çözümleri yaymamız gerekiyor, genetik mühendisliği ise pahalı bir sapmadır.

Endüstri lobicileri, gen düzenlemenin iklim değişikliğiyle ve tarım arazisi ile su gibi doğal kaynakların kıtlığıyla başa çıkmak için **“emsalsiz bir öneme”** sahip olduğunu iddia etmektedir. Zararlılara ve hastalıklara dayanıklı, kuraklık, sıcaklık ve tuzluluk gibi zor iklim koşullarına uyum sağlayabilen ürünlerin geliştirilmesinin gerekli olduğunu söylemektedirler [1,2].

Bayer’e göre gen düzenleme, hem iklim değişikliğiyle hem de çevresel bozulmayla mücadeleleyi ve AB ekonomisini sürdürülebilir kılmayı hedefleyen **AB Yeşil Mutabakatının hedeflerine ulaşmada “temel”** bir araçtır [3]. Şirket, AB’nin gen düzenlemeyi engelleyen mevzuatı **“tersine çevirmemesi”** hâlinde, “daha sürdürülebilir ve dayanıklı gıda sistemlerini mümkün kılacak, yaşamımızın en umut verici yeniliklerinden birini kaçırabileceğini” öne sürmektedir [4].

Bayer’in de üyesi olduğu AB tohum endüstrisi birliği ise, AB’nin **“yasaklayıcı”** GDO yasalarının, “acilen ihtiyaç duyulan hızda daha sürdürülebilir bir tarım-gıda sistemi için inovasyonu” engellediğini iddia etmektedir [1].

Bu tür argümanlar, genetik mühendisliğinin **ahlaki bir zorunluluk** olarak görülmesine; buna karşı çıkmamanın ya da hatta yalnızca **düzenlemeye tabi tutmanın** bile **ahlaki olarak kınanması gereken** bir tutum gibi sunulmasına yol açan bir bağlam yaratmaktadır.

YENİ TEKNİKLER, ESKİ İDDİALAR

Genetik mühendisliğinin çiftçilerin olumsuz koşullarla başa çıkmasına yardımcı olabileceği ve çevreyi koruyacağı yönündeki iddialar yeni değildir. Birinci nesil transgenik GM ürünler, **kuraklık gibi zor iklim koşullarına uyum sağlayacakları** ve **pestisit kullanımını azaltacakları** iddialarıyla pazarlanmıştı [5].

Bu vaatlerin **gerçekleşmediği** ortaya çıktı. Kuraklık konusunda, Monsanto’nun geliştirdiği transgenik GM **kuraklığa toleranslı mısır** 2011 yılında piyasaya sürüldü; ancak ABD Tarım Bakanlığı (USDA), bu ürünün **geleneksel ıslahla geliştirilmiş çeşitlerden daha etkili olmadığını** açıkladı [6]. Kuraklık

toleransının GM yoluyla sağlandığı çeşitlerin çiftçiler tarafından benimsenmesi, bu özelliğin **geleneksel ıslahla** elde edildiği çeşitlerin **gerisinde kaldı** [7].

Pestisit kullanımının azalacağı iddiası da doğru çıkmadı. Herbisite toleranslı GM ürünler, tarım kimyası şirketleri tarafından kendi özel herbisitleriyle birlikte satılmaktadır. Bu durum, “**muhtemel kanserojen**” olarak tanımlanan **glifosat** içeren ürünler dâhil olmak üzere kimyasal yabancı ot ilaçlarının kullanımını artırmıştır [8,9].

İnsektisit (tarım ilacı) üreten GM ürünler (Bt ürünleri) ise hedef zararlılara karşı **hızla etkinliğini yitirmiş, Bt toksinine dirençli ve ikincil zararlılar** tarafından etkilenmiş; günümüzde **kimyasal insektisitlerle birlikte** kullanılmaktadır [10,11,12,13,14,15,16,17,18]. Bunlara, ABD’de Bt ürünlerle paralel biçimde kullanımı artan, **yüksek derecede toksik neonicotinoid** insektisitlerle ilaçlanmış tohumlar da dahildir [16].

ZARARLI KONTROLÜNE YÖNELİK GEN DÜZENLEME YAKLAŞIMLARI BAŞARISIZ OLMAYA MAHKÛM

Tarımsal biyoteknoloji şirketleri, kimyasal insektisitlere olan ihtiyacı azaltacağı iddiasıyla, böcek zararlılarını yönetmek için **yeni gen düzenleme tekniklerini** öne çıkarmaktadır. Önerilen yaklaşımlar arasında, zararlıları uzaklaştırmak amacıyla **bitki bileşiminin değiştirilmesi** de yer almaktadır [19].

Ancak bu yaklaşımlar, eski tarz GM ürünlerle **aynı kaderi paylaşabilir**; çünkü zararlılar, ister püskürtülen kimyasal pestisitler, ister Bt toksinleri gibi bitkiye yerleştirilmiş pestisitler, isterse zararlıları uzaklaştırmak üzere genetik olarak değiştirilmiş bitkiler olsun, çevresel streslere karşı hızla direnç geliştirebilmektedir.

Birleşik Krallık’ta, Rothamsted Research tarafından yürütülen ve buğdayın nane bitkisinde bulunan, yaprak bitlerini uzaklaştırdığı bilinen bir kimyasalı salacak şekilde genetik olarak değiştirildiği sözde “**kokulu buğday (whiffy wheat)**”denemesi, projeye **2,6 milyon sterlin** kamu kaynağı harcanmasına rağmen **başarısızlıkla sonuçlanmıştır**. Yaprak bitleri, bu kokuya kısa sürede alışmıştır [20].

İronik biçimde, Rothamsted ve diğer kurumlar tarafından daha önce kamu kaynaklarıyla finanse edilen araştırmalar, **tarla kenarlarının ve çitlerin biyolojik çeşitliliğinin korunması** yoluyla yaprak biti yoğunluğunun ekonomik açıdan anlamlı seviyelerin altında tutulabildiğini göstermiştir [21]. Bu yenilikçi araştırmalar, **agroekolojik** bir anlayışa dayanmaktaydı. Ancak görünen o ki, bu bulgular GM araştırmacıları ve kurumları tarafından göz ardı edilmiştir.

BİTKİ HASTALIKLARIYLA MÜCADELEDE GELENEKSEL ISLAH VE İYİ TARIM UYGULAMALARI DAHA ETKİLİDİR

Tohum endüstrisi birlikleri, gen düzenlemenin pestisit kullanımını azaltırken bitki hastalıklarıyla mücadele etmenin bir yolu olduğunu öne sürmektedir. Tanıtım amaçlı bir videoda, buğdayın **pas** ve **külleme** hastalıklarına dirençli hâle getirilmesi için gen düzenleme yapılabileceği iddia edilmektedir [22].

Oysa küllemeye dayanıklı buğday, işaretleyici destekli seleksiyonun da yardımıyla **geleneksel ıslah** yoluyla zaten geliştirilmiştir [23]. Buğdayda külleme direncine ilişkin **gen haritalama** çalışmalarında da ilerleme kaydedilmiş; bu teknikleri kullanmak isteyen ıslahçılara önemli bir altyapı sağlanmıştır [24].

Pasa dayanıklı buğday çeşitleri de yine geleneksel ıslah yoluyla geliştirilmiştir [25,26,27]. Uluslararası Mısır ve Buğday Islah Merkezi (CIMMYT)'ye göre, "pasa dayanıklı çeşitleri artık Kenya ve Etiyopya'daki buğday ekim alanlarının %90'ından fazlasını kapsamaktadır" [28].

Hastalık direncini gen düzenleme yoluyla elde etmeye yönelik girişimlerin, bu geleneksel ıslah başarılarıyla boy ölçüşmesi pek olası değildir. Hastalık yapıcı mikroorganizmalar—tıpkı böcek zararlıları gibi—**yüksek genetik çeşitliliğe** ve dolayısıyla **uyum yeteneğine** sahiptir; bu nedenle bir ya da birkaç gende yapılan değişikliğe dayanan dirençleri kolayca "**kırabilirler**".

Ayrıca, hem bitki hastalıklarını hem de böcek zararlılarını kontrol etmenin anahtarı, **ekim nöbeti (ürün rotasyonu)** gibi **iyi tarım uygulamalarıyla önlemedir** [29]. Bu uygulamalar ise çoğu zaman **monokültür**, sanayileşmiş tarımda göz ardı edilmektedir.

GEN DÜZENLEME ARZU EDİLEN KARMAŞIK ÖZELLİKLERİ KAZANDIRAMAZ

Geleneksel ıslah; zararlılara ve hastalıklara karşı kalıcı direnç, kuraklık toleransı, artırılmış besin değeri ve tuzluluğa tolerans gibi özelliklere sahip ürünler geliştirmede, genetik mühendisliğini (GM) sürekli olarak geride bırakmaktadır[30,31,32,33]. Bunun nedeni, bu özelliklerin **genetik olarak karmaşık** olmasıdır; yani birçok genin, **hassas biçimde düzenlenmiş** bir şekilde birlikte çalışmasının ürünüdür. Bu tür özelliklerin, gen düzenlemenin—hatta çoklu (*multiplex*) yaklaşımlar kullanılsa bile—en fazla **bir ya da birkaç geni** manipüle edebilmesi nedeniyle **son derece zor ya da imkânsız** olması şaşırtıcı değildir.

GM bugüne kadar büyük ölçüde, **herbisit toleransı** ya da **bir insektisiti ifade edebilme** gibi **genetik olarak basit** özelliklere sahip ürünler üretmede başarılı olmuştur. Gen düzenlemenin de **aynı yolda ilerlemesi** beklenmektedir. Nitekim gen düzenlenmiş ürünlerin ticarileşme hattı, esas olarak **herbisit toleransı** ya da **raf ömrünü uzatmak** veya **işleme endüstrileri için hammadde sağlamak** amacıyla **bileşimi değiştirilmiş** ürünler gibi **basit genetik özelliklerle** karakterize edilmektedir [34]. Bu özellikler tarımın **sürdürülebilirliğini** ya da **iklim direncini** artırmaz; aksine geliştiricilerin tarım kimyasallarıyla birlikte GM tohum satmaya devam etmesine ve sanayinin üretim süreçlerini optimize etmesine hizmet eder.

Bu nedenle, bugüne kadar piyasaya ulaşabilmiş gen düzenlenmiş ürünlerin sadece Cibus'un herbisite toleranslı SU Kanolası, Calyxt'in soya fasulyesi ve Sanatech'in domatesi olması şaşırtıcı değildir. Soya fasulyesi, yüksek sıcaklıklarda pişirme sırasında sağlıksız trans yağların oluşmasını önlemek amacıyla yağ profili değiştirilmiştir [35]. Kanola ise, ürünü öldürmeden **daha fazla herbisit kullanımına izin vermek** üzere geliştirilmiştir—bu da gen düzenleme teknolojisinin **pestisit kullanımını azaltacağı** yönündeki iddiaların **tam tersidir**.

GEN DÜZENLEME EK RİSKLER DOĞURABİLİR

Bitkileri hastalıklara dayanıklı hâle getirmek amacıyla gen düzenleme yapmak, başka riskleri de beraberinde getirir; bunların bazıları şimdiden ortaya çıkmıştır. **CRISPR** kullanılarak virüse dayanıklı manyok (kassava) bitkileri üretmeye yönelik girişimler başarısız olmuş ve bu süreçte bitkilerin zaten sahip olduğu, başka ve daha yaygın bir virüse karşı doğal dirençleri de bozulmuştur.

Deney ayrıca mutasyona uğramış virüslerin çoğalmasına yol açmıştır. Araştırmacılara göre, bu virüsler laboratuvarından kaçmış olsaydı, “gerçekten patojenik yeni bir virüsün gelişmesine” neden olabilirdi [36]. Çalışmanın baş araştırmacısı, Twitter’da bunun tarlalarda alınmaya değer bir “**risk**” olup olmadığını sorgulamıştır. Buna karşılık, GDO olmayan yöntemlerle virüse dayanıklı manyok ıslahı ve dağıtımı yapan programlar uzun yıllardır başarıyla sürdürülmektedir; ancak bu programlar finansman bulmakta zorlanmaktadır [33].

Öte yandan, gen düzenleme teknolojisinin özel bir uygulaması olan gen sürücülerini (gene drives), böcek zararlılarını yok etmenin bir yolu olarak tanıtılmaktadır [19]. Ancak gen sürücülerinin doğurduğu riskler **öngörülemez** olup, **potansiyel etkileri son derece ciddi** olabilir [37].

SADECE GENLER DEĞİL, SİSTEMLER ÖNEMLİDİR

Zararlılar, hastalıklar ya da iklim değişikliği gibi sorunlara çözüm bulurken, yalnızca genlere bakan indirgemeci bir yaklaşım yerine **tüm tarım sistemlerine** odaklanmak hayati önemdedir—özellikle de yalnızca bir ya da birkaç geni manipüle eden genetik mühendisliği yaklaşımlarına bel bağlamak yerine bu daha doğrudur.

Olumsuz koşullar altında istikrarlı verimler sağlayan dayanıklı ürünlerin yanı sıra, çeşitli çevresel streslerle başa çıkabilen dirençli tarım sistemlerine ihtiyacımız vardır. Bu tür sistemler; nemi tutmak için organik maddeyle toprağı geliştirmeyi ve zararlı ile hastalık sorunlarını önlemek için **ürün çeşitliliğini** içerir.

Başarılı **sistem temelli yaklaşımlar** şunları kapsar:

- **Organik sistem.** Organik ve geleneksel tahıl üretim sistemlerini (GM ürünler dâhil) karşılaştıran en uzun soluklu çalışma olan **Rodale Institute Farming Systems Trial**’da (Rodale Enstitüsü Tarım Sistemleri Denemeleri), araştırmacılar organik sistemlerin beş yıllık bir geçiş döneminden sonra geleneksel sistemlerle **rekabetçi verimler** sağladığını bulmuştur. **Kuraklık dönemlerinde** organik sistemlerde verimler **%40’a kadar daha yüksek** olmuştur. Çalışma ayrıca organik sistemlerin **%45 daha az enerji kullandığını** ve **%40 daha az karbon emisyonu** salıdığını göstermiştir. Zararlı kontrolünde pestisitler yerine **ürün rotasyonları** kullanılmıştır [38].
- **Pirinç Yoğunlaştırma Sistemi** (The System of Rice Intensification) (SRI). SRI, bitki, toprak, su ve besin yönetimini değiştirerek pirincin verimliliğini artıran agroekolojik bir yöntemdir. SRI’nin faydaları arasında %20–100 verim artışı, gerekli tohum miktarında %90’a varan azalma ve %50’ye varan su tasarrufu yer alır [39].

- **Küresel Güney ve diğer gelişmekte olan bölgelerdeki agroekoloji projeleri.**
Bu projeler, verimde ve gıda güvencesinde çarpıcı artışlar sağlamıştır [40,41,42,43,44,45]

DÖRTYÜZÜ AŞKIN ULUSLARARASI BİLİM İNSANI AGROEKOLOJİNİN GELECEĞİN YOLU OLDUĞUNU SÖYLÜYOR

2008 yılında tarımın geleceğine ilişkin **çığır açıcı** bir çalışma yayımlandı. Dünya Bankası ve Birleşmiş Milletler tarafından desteklenen ve 400'ü aşkın uluslararası bilim insanı tarafından yürütülen Kalkınma İçin Uluslararası Tarımsal Bilgi, Bilim ve Teknoloji Değerlendirmesi (International Assessment of Agricultural Knowledge, Science and Technology for Development) (IAASTD), GDO'ları dünya açlığına bir çözüm olarak **desteklemedi**.

Raporda, GM ürünlerin verimlerinin “son derece değişken” olduğu belirtildi. Ayrıca GM ürünlerle ilgili güvenlik sorularının devam ettiği ve bu ürünlere bağlı patentlerin, gelişmekte olan ülkelerde yerel tohum tohum saklama uygulamalarını ve gıda güvenliğini zayıflatabileceği vurgulandı. Rapor, gıda güvenliğinin anahtarının agroekoloji olduğu sonucuna vardı [46].

PAHALI BİR DIKKAT DAĞITICI

GM yaklaşımların, iklim değişikliği, zararlılar ve hastalıklar gibi sorunlara çözüm bulmak için halihazırda mevcut olan yaklaşımlardan bizi uzaklaştıran pahalı bir dikkat dağıtıcı olduğu gösterilmiştir. **Agroekoloji bilimine** dayanan bu yaklaşımlar, kimyasal pestisitlere olan bağımlılığımızı sona erdirmenin aynı zamanda en sürdürülebilir yoludur.

Pestisit kullanımını azaltma ihtiyacı acildir; ancak bu hedef, bu ürünleri satan şirketlere bel bağlanarak gerçekleştirilemez. Nitekim gen düzenlemeyi teşvik eden tarımsal biyoteknoloji şirketleri (örneğin Corteva, Bayer, Syngenta ve BASF) aynı zamanda tarım kimyasalları şirketleridir ve iş modelleri tohumları; pestisitler ve diğer kimyasal girdilerle birlikte paket hâlinde satmaya dayanmaktadır.

Kaynaklar bunun yerine, kanıtlanmış ve başarılı agroekolojik yöntemlerin çiftçiler için daha yaygın ve erişilebilir hâle getirilmesine yönlendirilmelidir. İklimsel ve ekolojik çöküşün yaşandığı bir dönemde, tarım kimyasalları şirketlerinin sahip olduğu ve teşvik ettiği riskli genetik mühendisliği teknolojileri değil, ahlaki zorunluluk tam olarak budur.

KAYNAKLAR

1. Euroseeds. Position: Plant Breeding Innovation. Euroseeds; 2018. <https://www.euroseeds.eu/app/uploads/2019/07/18.1010-Euroseeds-PBI-Position-1.pdf>
2. Corteva Agriscience. Frequently Asked Questions. crispr.corteva.com. Published 2021. Accessed January 11, 2021. <https://crispr.corteva.com/faqs-crispr-cas-corteva-agriscience/>
3. Tremblay B. Smart and sustainable food systems. Politico. Published online December 9, 2020. Accessed January 13, 2021. <https://www.politico.eu/sponsored-content/smart-and-sustainable-food-systems/>
4. European Commission. A European Green Deal. ec.europa.eu. Published 2020. Accessed January 14, 2021. https://ec.europa.eu/info/strategy/priorities-2019-2024/european-green-deal_en
5. Russell K, Hakim D. Broken Promises of Genetically Modified Crops (Published 2016). The New York Times. <https://www.nytimes.com/interactive/2016/10/30/business/gmo-crops-pesticides.html>, <https://www.nytimes.com/interactive/2016/10/30/business/gmo-crops-pesticides.html>. Published October 29, 2016. Accessed December 13, 2020.
6. Voosen P. USDA looks to approve Monsanto's drought-tolerant corn. New York Times. <http://nyti.ms/mQtCnq>. Published May 11, 2011.
7. McFadden J, Smith D, Wechsler S, Wallander S. Development, Adoption, and Management of Drought-Tolerant Corn in the United States. United States Department of Agriculture; 2019. <https://www.ers.usda.gov/publications/pub-details/?pubid=91102>
8. Benbrook C. Impacts of genetically engineered crops on pesticide use in the US – The first sixteen years. Environmental Sciences Europe. 2012;24(24). doi:10.1186/2190-4715-24-24
9. Benbrook CM. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. Environmental Sciences Europe. 2016;28(1):3. doi:10.1186/s12302-016-0070-0
10. Baute T. European corn borer resistance to Bt corn found in Canada. Field Crop News. <https://fieldcropnews.com/2019/05/european-corn-borer-resistance-to-bt-corn-found-in-canada/>. Published May 10, 2019. Accessed December 13, 2020.
11. Tabashnik BE, Wu K, Wu Y. Early detection of field-evolved resistance to Bt cotton in China: cotton bollworm and pink bollworm. J Invertebr Pathol. 2012;110(3):301-306. doi:10.1016/j.jip.2012.04.008
12. Dively GP, Venugopal PD, Finkenbinder C. Field-evolved resistance in corn earworm to Cry proteins expressed by transgenic sweet corn. PLOS ONE. 2016;11(12):e0169115. doi:10.1371/journal.pone.0169115
13. Tabashnik BE, Carrière Y. Surge in insect resistance to transgenic crops and prospects for sustainability. Nature Biotechnology. 2017;35(10):926-935. doi:10.1038/nbt.3974
14. Gutierrez AP, Ponti L, Kranthi KR, et al. Bio-economics of Indian hybrid Bt cotton and farmer suicides. Environmental Sciences Europe. 2020;32(1):139. doi:10.1186/s12302-020-00406-6
15. BBC News. The Indian farmers falling prey to pesticide. BBC News. <https://www.bbc.com/news/world-asia-india-41510730>. Published October 5, 2017. Accessed July 8, 2018.

16. Douglas MR, Tooker JF. Large-scale deployment of seed treatments has driven rapid increase in use of neonicotinoid insecticides and preemptive pest management in U.S. field crops. *Environ Sci Technol*. Published online March 20, 2015. doi:10.1021/es506141g
17. Unglesbee E. EPA proposes phasing out dozens of Bt corn and cotton products. *DTN Progressive Farmer*. Published online September 29, 2020. Accessed December 13, 2020. <https://www.dtnpf.com/agriculture/web/ag/crops/article/2020/09/29/epa-proposes-phasing-dozens-bt-corn>
18. Zhao JH, Ho P, Azadi H. Benefits of Bt cotton counterbalanced by secondary pests? Perceptions of ecological change in China. *Environ Monit Assess*. 2010; 173:985-994. doi:10.1007/s10661-010-1439-y
19. Tyagi S, Kesiraju K, Saakre M, et al. Genome editing for resistance to insect pests: An emerging tool for crop improvement. *ACS Omega*. 2020;5(33):20674-20683. doi:10.1021/acsomega.0c01435
20. Cookson C. GM “whiffy wheat” fails to deter pests, £2.6m UK study finds. *Financial Times*. <https://www.ft.com/content/1c8d17fa-1b15-11e5-a130-2e7db721f996>. Published June 25, 2015. Accessed January 31, 2021.
21. Powell W, A'Hara SA, Harling R, et al. Managing Biodiversity in Field Margins to Enhance Integrated Pest Control in Arable Crops ('3-D Farming' Project): Project Report No. 356 Part 1. Home-Grown Cereals Authority (HGCA); 2004. <https://ahdb.org.uk/managing-biodiversity-in-field-margins-to-enhance-integrated-pest-control-in-arable-crops-3-d-farming-project>
22. Lofrese S. Genome Editing Makes Wheat Crops More Sustainable. American Seed Trade Association (ASTA) and Euroseeds; 2020. Accessed January 15, 2021. <https://vimeo.com/485430922>
23. Jia M, Xu H, Liu C, et al. Characterization of the powdery mildew resistance gene in the elite wheat cultivar Jimai 23 and its application in marker-assisted selection. *Front Genet*. 2020;11. doi:10.3389/fgene.2020.00241
24. Kang Y, Zhou M, Merry A, Barry K. Mechanisms of powdery mildew resistance of wheat – a review of molecular breeding. *Plant Pathology*. 2020;69(4):601-617. doi:<https://doi.org/10.1111/ppa.13166>
25. Martin N. “Super wheat” resists devastating rust. *SciDev. Net*. <http://www.scidev.net/en/news/-super-wheat-resists-devastating-rust.html>. Published June 17, 2011.
26. Latin American Herald Tribune. Mexican scientists create pest-resistant wheat. *Latin American Herald Tribune*. <http://www.laht.com/article.asp?ArticleId=360164&CategoryId=14091>. Published July 2010. Accessed January 15, 2021.
27. Ruitenberg R. Cimmyt introduces wheat tolerant to Ug99 fungus in Bangladesh. *Bloomberg*. <https://www.bloomberg.com/news/articles/2012-03-26/cimmyt-introduces-wheat-tolerant-to-ug99-fungus-in-bangladesh>. Published March 26, 2012. Accessed January 15, 2021.
28. Dahm M. Let there be food to eat. CIMMYT. Published December 9, 2020. Accessed January 15, 2021. <https://www.cimmyt.org/news/let-there-be-food-to-eat/>
29. Marsali MA, Goldberg NP. Leaf, Stem and Stripe Rust Diseases of Wheat. College of Agricultural, Consumer and Environmental Sciences, New Mexico State University; 2016. Accessed January 15, 2021. https://aces.nmsu.edu/pubs/_a/A415/welcome.html
30. GMWatch. Non-GM successes: Drought tolerance. *GMWatch.org*. Published

2020. <https://gmwatch.org/en/drought-tolerance>
31. Gilbert N. Cross-bred crops get fit faster. *Nature News*. 2014;513(7518):292. doi:10.1038/513292a
 32. GMWatch. Non-GM successes. [gmwatch.org](http://www.gmwatch.org/index.php/articles/non-gm-successes). Published 2020. <http://www.gmwatch.org/index.php/articles/non-gm-successes>
 33. Robinson C. Is the public to blame for collapse of the GMO venture? – Part 2. GMWatch. Published May 8, 2018. Accessed July 9, 2018. <https://www.gmwatch.org/en/news/latest-news/18266-is-the-public-to-blame-for-collapse-of-the-gmo-venture-part-2>
 34. Modrzejewski D, Hartung F, Sprink T, Krause D, Kohl C, Wilhelm R. What is the available evidence for the range of applications of genome-editing as a new tool for plant trait modification and the potential occurrence of associated off-target effects: a systematic map. *Environmental Evidence*. 2019;8(1):27. doi:10.1186/s13750-019-0171-5
 35. Dewey C. The future of food: Scientists have found a fast and cheap way to edit your edibles' DNA. *Washington Post*. <https://www.washingtonpost.com/news/business/wp/2018/08/11/feature/the-future-of-food-scientists-have-found-a-fast-and-cheap-way-to-edit-your-edibles-dna/>. Published August 11, 2018. Accessed December 13, 2020.
 36. Mehta D, Stürchler A, Anjanappa RB, et al. Linking CRISPR-Cas9 interference in cassava to the evolution of editing-resistant geminiviruses. *Genome Biology*. 2019;20(1):80. doi:10.1186/s13059-019-1678-3
 37. Critical Scientists Switzerland (CSS), European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER), Federation of German Scientists (FGS/VDW). Gene Drives - A Report on Their Science, Applications, Social Aspects, Ethics and Regulations. Critical Scientists Switzerland (CSS), European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility (ENSSER), Federation of German Scientists (FGS/VDW); 2019. <https://www.econexus.info/publication/gene-drives>
 38. Rodale Institute. Farming Systems Trial. [rodaleinstitute.org](http://rodaleinstitute.org/science/farming-systems-trial/). Published 2020. <https://rodaleinstitute.org/science/farming-systems-trial/>
 39. SRI International Network and Resources Center (SRI-Rice)/Cornell University College of Agriculture and Life Sciences. Home page. Published 2014. <http://sri.ciifad.cornell.edu/>
 40. Altieri MA. Applying agroecology to enhance the productivity of peasant farming systems in Latin America. *Environment, Development and Sustainability*. 1999;1:197-217.
 41. Bunch R. More productivity with fewer external inputs: Central American case studies of agroecological development and their broader implications. *Environment, Development and Sustainability*. 1999;1:219-233.
 42. Pretty J. Can sustainable agriculture feed Africa? New evidence on progress, processes and impacts. *J Environment, Development and Sustainability*. 1999;1:253-274. doi:10.1023/A:1010039224868
 43. Hine R, Pretty J, Twarog S. Organic Agriculture and Food Security in Africa. UNEP-UNCTAD Capacity-Building Task Force on Trade, Environment and Development; 2008. <http://bit.ly/KBCgY0>
 44. Barzman M, Das L. Ecologising rice-based systems in Bangladesh. *LEISA Magazine*. 2000;16. <http://bit.ly/L2N71R>

45. Zhu Y, Chen H, Fan J, et al. Genetic diversity and disease control in rice. *Nature*. 17;406:718-722.
<http://www.nature.com/nature/journal/v406/n6797/full/406718a0.html>
46. International Assessment of Agricultural Knowledge, Science and Technology for Development (IAASTD). *Agriculture at a Crossroads: Synthesis Report of the International Assessment of Agricultural Knowledge, Science and Technology for Development: A Synthesis of the Global and Sub-Global IAASTD Reports*. Island Press; 2009. <https://tinyurl.com/y5bxkld3>

SONUÇ

Bu raporda sunulan kanıtlar, gen düzenlemenin hassas olmadığını ve sonuçlarının kontrol edilemez olduğunu göstermektedir. Gen düzenlemenin, genomun hem hedeflenen (on-target) hem de hedef dışı (off-target) bölgelerinde büyük silinmeler, yeniden düzenlenmeler ve eklenmeler dâhil olmak üzere çok sayıda istenmeyen mutasyona yol açtığı ortaya konmuştur. Bu mutasyonlar gen işlevlerinin değişmesine neden olacak; bitkilerde toksisiteye veya alerjenliğe yol açabilecek bileşimsel değişikliklere sebep olabilecektir. Hayvanlarda gen düzenlemenin de öngörülemez ve potansiyel olarak tehlikeli sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir.

Gen düzenlemede, transgenik teknoloji, geleneksel mutagenез ya da konvansiyonel ıslahın aksine, genomun herhangi bir bölgesi hedeflenebilmektedir. Ayrıca gen düzenlemenin bir ya da birden fazla geni hedeflemek üzere eşzamanlı ya da ardışık olarak kullanılacağı düşünüldüğünde, her adımda riskler katlanarak artacaktır.

Geliştiriciler tarafından yapılan yetersiz tarama, zararlı özelliklerin pazara ulaşan ürünlerde kalıcı hâle gelmesine yol açabilir. Sağlığı ve çevreyi korumak için, bazı bilim insanlarının da önerdiği üzere, gen düzenleme tekniklerinin tüm istenmeyen etkileri ayrıntılı, süreç ve ürün temelli bir risk değerlendirmesinde dikkate alınmalıdır.

Gen düzenlemeye ilişkin belirsizlikler ve riskler göz önüne alındığında, bu genetik manipölasyon tekniklerini düzenleyen mevzuatın zayıflatılması kabul edilemez. Aksine, mevcut GDO risk değerlendirme protokolleri, gen düzenlemenin kendine özgü risklerini dikkate alacak şekilde genişletilmeli ve güçlendirilmelidir.

Özellikle risk değerlendirmesinin yeni moleküler analiz araçlarını ("omikler") kapsayacak biçimde genişletilmesi, transgenik ve gen düzenlenmiş GM ürünlerdeki önemli istenmeyen değişikliklerin tespit edilmesine yardımcı olacaktır.

Gen düzenleme yalnızca sınırlı sayıda geni manipüle edebildiğinden, birden fazla gen ailesinin birlikte çalışmasını gerektiren kuraklık toleransı, zararlı ve hastalık direnci gibi arzu edilen karmaşık genetik özellikleri sağlamada başarısız olacaktır.

Buna ek olarak, gen düzenleme teknolojisinin mülkiyeti ve kontrolü çok az sayıda büyük şirketin elindedir. Bu durum, tarımı demokratikleştirmek yerine tohum endüstrisinde daha fazla yoğunlaşmaya yol açacak ve gıda ile tohum egemenliğini tehdit edecektir.

Kamu sağlığı, çevre ve dayanıklı bir gıda sistemi adına, gen düzenleme mevcut AB GDO düzenlemeleri kapsamında kalmalıdır. Ayrıca risk değerlendirme kılavuzları, bu teknolojinin ortaya koyduğu özel riskleri dikkate alacak şekilde daha da sıkılaştırılmalıdır.

İklim ve sürdürülebilirlik krizleri, gıda ve tarım sistemlerimizdeki sorunlara yönelik olarak riskli ve pahalı gen düzenleme yaklaşımlarını sürdürmek yerine, başarısı kanıtlanmış agroekolojik çözümleri hayata geçirmemizi gerektirmektedir.

THE GREENS/EFA
in the European Parliament
60 rue Wiertz/ Wiertzstraat 60
1047 Brussels, Belgium
www.greens-efa.eu
ootaotgreen@ep.europa.eu