BIOTEC
a member of NSTDA

แนวทางการพิจารณา เทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม (Genome Editing)

คณะกรรมการเทคนิคด้านความปลอดภัยทางชีวภาพ
ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ
สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

แนวทางการพิจารณาเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม (genome editing)

โดย

คณะกรรมการเทคนิคด้านความปลอดภัยทางชีวภาพ
ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ
สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

มกราคม 2567

สารบัญ

หน้า

บทสรุปผู้บริหาร 1

บทที่ 1 สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาจากเทคโนโลยีปรับแต่งจีโนมกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม 3

บทที่ 2 หลักการในการกำกับดูแลสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาจากเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม ในประเทศต่าง ๆ 7

บทที่ 3 ข้อเสนอแนวทางการพิจารณาสิ่งมีชีวิตที่ได้จากเทคโนโลยีปรับแต่งจีโนมของประเทศไทย 16

บทที่ 4 ข้อมูลที่ใช้ประกอบการพิจารณา 19

เอกสารอ้างอิง 20

บทสรุปผู้บริหาร

เทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม (genome editing technology) เป็นเทคนิคในการปรับเปลี่ยนและแก้ไขรหัสพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตที่มีความจำเพาะและแม่นยำ หรือเพื่อแก้ไขให้ได้ยีนที่มีลักษณะตามต้องการ เทคนิคที่ใช้ปรับแต่งจีโนมสามารถแบ่งตามเทคนิคการใช้เอนไซม์ในกลุ่มนิวคลีเอส (site-directed nuclease technology: SDN) และรูปแบบการเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมใน 3 รูปแบบ ได้แก่ แบบตัดดีเอ็นเอสายคู่ให้ขาดในตำแหน่งที่ต้องการ โดยไม่มีการใส่ดีเอ็นเอใหม่เข้าไป (SDN-1) ตัดดีเอ็นเอสายคู่ให้ขาดในตำแหน่งที่ต้องการ โดยมีการใส่ดีเอ็นเอแม่แบบสายสั้น ๆ ที่มีลำดับของกรดนิวคลีอิกแตกต่างจากลำดับดีเอ็นเอของสิ่งมีชีวิตเจ้าบ้านที่ถูกตัดออกไปเพียงเล็กน้อย (SDN-2) และแบบตัดดีเอ็นเอสายคู่ให้ขาดในตำแหน่งที่ต้องการ โดยมีการใส่ดีเอ็นเอแม่แบบที่แตกต่างจากลำดับดีเอ็นเอของสิ่งมีชีวิตเจ้าบ้านที่ถูกตัดออกไป (SDN-3) จากการที่เทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมสามารถเข้าไปตัดดีเอ็นเอของสิ่งมีชีวิตในตำแหน่งที่เฉพาะเจาะจง ทำให้สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาขึ้นด้วยเทคนิคใหม่ อาจไม่เข้าข่ายที่จะถูกกำกับดูแลตามมาตรการที่ใช้กับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม (Genetically Modified Organisms: GMOs) ที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ในหลายประเทศได้ยกเว้นสิ่งมีชีวิตจากเทคโนโลยีปรับแต่งจีโนมบางกรณีไม่เข้าข่ายเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม โดยอาศัยเกณฑ์ทางเทคนิควิชาการประกอบการพิจารณา ดังนั้น ประเทศไทยควรมีเกณฑ์ด้านเทคนิควิชาการสำหรับพิจารณาเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม เพื่อให้หน่วยงานกำกับดูแลได้นำไปใช้ประโยชน์ในบริบทที่เกี่ยวข้องตามความเหมาะสม

คณะกรรมการเทคนิคด้านความปลอดภัยทางชีวภาพตระหนักถึงความสำคัญดังกล่าว จึงได้จัดทำแนวทางการพิจารณาเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม (genome editing) และข้อเสนอแนวทางการพิจารณาสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาโดยเทคโนโลยีปรับแต่งจีโนมที่ไม่เข้าข่ายเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม จากการวิเคราะห์นิยามตามพิธีสารคาร์ตาเฮนาว่าด้วยความปลอดภัยทางชีวภาพ ร่วมกับแนวทางของประเทศต่าง ๆ ที่เป็นภาคีพิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ และมีกฎหมายกำกับดูแลที่สอดคล้องกับบริบทของประเทศไทยในปัจจุบัน

สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาขึ้นด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมที่เข้าข่ายเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ตามนิยามของพิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ ต้องเป็นไปตามเงื่อนไขของเกณฑ์ในการพิจารณา ครบทั้ง 3 ประเด็น ได้แก่

1) พัฒนาด้วยเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ (modern biotechnology) หมายถึง (ก) ใช้เทคนิคที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารพันธุกรรมลูกผสม หรือการใส่หรือสอดแทรกสารพันธุกรรมเข้าไปในเซลล์หรือองค์ประกอบของเซลล์โดยตรง ในสภาวะหลอดทดลอง หรือ (ข) การหลอมรวมกันของเซลล์นอกวงศ์ทางอนุกรมวิธาน

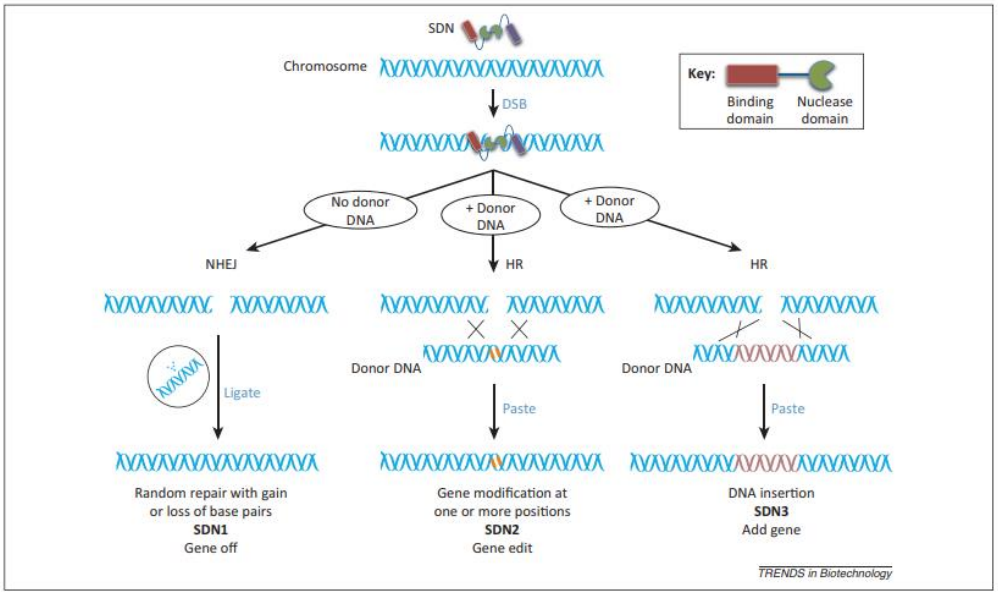
2) เกิดการเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมที่มีบทบาทในการควบคุมลักษณะที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม (functional units of heredity) ในแบบแก้ไข (alter) แทรก (insert) หรือลบ (delete) เพื่อให้ลำดับนิวคลีโอไทด์มีการเปลี่ยนแปลงหรือจัดเรียงใหม่ โดยมีการนำเข้าสารพันธุกรรมจากสิ่งมีชีวิตต่างสปีชีส์ หรือจากสิ่งมีชีวิตสปีชีส์เดียวกัน หรือนิวคลีโอไทด์สังเคราะห์ (synthetic nucleotide) และในผลิตภัณฑ์สุดท้ายยังมีสารพันธุกรรมข้างต้นเหลืออยู่
3) ในผลิตภัณฑ์สุดท้ายมีสารพันธุกรรมจากสิ่งมีชีวิตผู้ให้ที่ไม่สามารถผสมพันธุ์กันได้ตามธรรมชาติกับสิ่งมีชีวิตผู้รับ โดยพิจารณาหน้าที่ (function) ของยีนที่เปลี่ยนแปลงเป็นรายกรณี

บทที่ 1
สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาจากเทคโนโลยีปรับแต่งจีโนมกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

เทคโนโลยีปรับแต่งจีโนม (genome editing technology)

เทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม หมายถึง เทคนิคในการปรับเปลี่ยนและแก้ไขรหัสพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตที่มีความจำเพาะและแม่นยำ หรือให้ได้ยีนที่มีลักษณะตามต้องการ เช่น แก้ไขยีนบกพร่องที่อาจก่อให้เกิดโรคร้ายแรงที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมต่าง ๆ (คณะกรรมการเทคนิคด้านความปลอดภัยทางชีวภาพ, 2559) โดยมีการจัดจำแนกเทคนิคการปรับแต่งจีโนมจากกลไกการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น และผลลัพธ์ที่ได้ ออกเป็น 3 กลุ่ม ตามเทคนิคการใช้เอนไซม์ในกลุ่มนิวคลีเอส (site-directed nuclease technology: SDN) (Podevin และคณะ, 2013) ดังนี้

1) **SDN1 (deletion)** เป็นการตัดดีเอ็นเอสายคู่ให้ขาดในตำแหน่งที่ต้องการ โดยไม่มีการใส่ดีเอ็นเอใหม่เข้าไป จากนั้นเซลล์จะทำการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ขาด โดยไม่มีการเพิ่มเติมส่วนที่ขาดหายไป ทำให้ได้ลักษณะการกลายพันธุ์แบบ deletion หรือเกิดการซ่อมแซมแบบสุ่ม (random) ที่ตำแหน่งดังกล่าว ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการแสดงออกของยีน (gene knockout)
2) **SDN2 (substitution)** เป็นการตัดดีเอ็นเอสายคู่ให้ขาดในตำแหน่งที่ต้องการ โดยมีการใส่ดีเอ็นเอแม่แบบสายสั้น ๆ ที่มีลำดับของกรดนิวคลีอิกแตกต่างจากลำดับดีเอ็นเอของสิ่งมีชีวิตเจ้าบ้านที่ถูกตัดออกไปเพียงเล็กน้อย เมื่อเซลล์ทำการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ขาด จึงเกิดการปรับแต่งยีนเนื่องจากการแทนที่ของลำดับของกรดนิวคลีอิกในดีเอ็นเอ
3) **SDN3 (insertion)** เป็นการตัดดีเอ็นเอสายคู่ให้ขาดในตำแหน่งที่ต้องการ โดยมีการใส่ดีเอ็นเอแม่แบบที่แตกต่างจากลำดับดีเอ็นเอของสิ่งมีชีวิตเจ้าบ้านที่ถูกตัดออกไป เมื่อเซลล์ทำการซ่อมแซมดีเอ็นเอที่ขาด จะมีการแทรกดีเอ็นเอหรือยีนที่ให้ลักษณะใหม่นี้ลงไป สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาขึ้นจากเทคนิคนี้อาจถูกพิจารณาว่าเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม (Genetically Modified Organisms – GMOs) ได้ หากดีเอ็นเอที่เพิ่มขึ้นมีขนาดใหญ่ หรือเป็นยีนที่ไม่เคยปรากฏในสิ่งมีชีวิตนั้นมาก่อน



รูปที่ 1 เทคนิค site-directed nuclease (SDN) ชนิดต่าง ๆ (SDN1, SDN2 และ SDN3)
(ที่มา: Podevin และคณะ, 2013)

สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาจากเทคโนโลยีปรับแต่งจีโนมกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

จากการที่เทคนิคการใช้เอนไซม์ในกลุ่มนิวคลีเอส เข้าไปตัดดีเอ็นเอของสิ่งมีชีวิตในตำแหน่งที่เฉพาะเจาะจง ทำให้สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาขึ้นด้วยเทคนิคใหม่ อาจไม่เข้าข่ายที่จะถูกกำกับดูแลตามมาตรการที่ใช้กับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมในปัจจุบัน เนื่องจากเหตุผลหลัก 2 ประการ (Sprink และคณะ, 2016) ได้แก่

1) มีการเปลี่ยนแปลงจากสิ่งมีชีวิตดั้งเดิม แบบเดียวกับที่สามารถเกิดจากการชักนำให้กลายพันธุ์ (induce mutation) ด้วยสารรังสี หรือสารเคมี ซึ่งจัดเป็นเทคนิคปรับปรุงพืช/สัตว์แบบมาตรฐานดั้งเดิม (conventional breeding)
2) ไม่มีดีเอ็นเอหรือยีนใหม่ (novel gene) ที่ได้จากสิ่งมีชีวิตชนิดอื่นสอดแทรกอยู่ในโครโมโซมของสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาขึ้นใหม่ ในกรณีที่มีการเปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มชิ้นส่วนของดีเอ็นเอ ดีเอ็นเอดังกล่าวจะถูกสร้างขึ้นจากกรดนิวคลีอิก (nucleic acid) ของสิ่งมีชีวิตเจ้าบ้าน โดยดีเอ็นเอใหม่ที่ใส่เข้าไปในเซลล์เพื่อใช้เป็นแม่แบบ (template DNA) ในการพัฒนา จะถูกกำจัดด้วยกลไกกำจัดสิ่งแปลกปลอมภายในเซลล์

คำนิยามสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมในพิธีสารคาร์ตาเฮนาว่าด้วยความปลอดภัยทางชีวภาพ

พิธีสารคาร์ตาเฮนาว่าด้วยความปลอดภัยทางชีวภาพ (Cartagena Protocol on Biosafety) เป็นข้อตกลงระหว่างประเทศที่มีเนื้อหาในการควบคุมดูแลสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม จัดทำขึ้นภายใต้อนุสัญญาว่าด้วยความหลากหลายทางชีวภาพ (Convention on Biological Diversity: CBD) เพื่อเป็นแนวทางสำหรับประเทศภาคีในการควบคุมความปลอดภัยจากการเคลื่อนย้ายข้ามแดน การจัดการ และการใช้สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมผ่านกลไกสำคัญ คือ ข้อตกลงการแจ้งล่วงหน้า (Advanced Informed Agreement: AIA) ก่อนการขนส่งสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมข้ามพรมแดนในครั้งแรก และการประเมินความเสี่ยง (risk assessment) ด้วยหลักการทางวิทยาศาสตร์ตามมาตรฐานนานาชาติ ก่อนตัดสินใจนำเข้า (Secretariat of the Convention on Biological Diversity, 2004) และกำหนดขั้นตอนที่ง่าย (simplified procedure) สำหรับการปฏิบัติกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมที่นำมาใช้โดยตรงเป็นอาหารคน อาหารสัตว์ และใช้ในกระบวนการผลิต (LMOs-FFPs) โดยไม่ต้องใช้หลักการการแจ้งล่วงหน้า แต่ไม่บังคับสิทธิของประเทศภาคีที่จะกำหนดกฎเกณฑ์ควบคุมภายในประเทศ (Secretariat of the Convention on Biological Diversity, 2000) พิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ กำหนดคำนิยามของ “สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม” (Living Modified Organisms: LMOs) หมายถึง สิ่งมีชีวิตที่มีการตัดต่อ ตัดแต่ง ดัดแปลง หรือเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมหรือผสมผสานสารพันธุกรรมใหม่ (novel combination of genetic material) ที่ได้จากวิธีการใช้เทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ (modern biotechnology)

นอกจากนั้น พิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ นิยามคำว่า “เทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่” หมายถึง (1) การใช้เทคนิคที่เกี่ยวข้องกับสารพันธุกรรม การใช้สารพันธุกรรมลูกผสม หรือการใส่ หรือสอดแทรกสารพันธุกรรมเข้าไปในเซลล์หรือองค์ประกอบของเซลล์โดยตรงในสภาวะหลอดทดลอง หรือ (2) การหลอมรวมกันของเซลล์นอกวงศ์ทางอนุกรมวิธาน ซึ่งทั้งกรณีตาม (1) หรือ (2) ต้องเป็นการข้ามขอบเขตไปจากการผสมพันธุ์หรือการหลอมรวมกันตามธรรมชาติ และต้องไม่เป็นวิธีการที่ใช้ในการผสมพันธุ์และคัดเลือกพันธุ์แบบดั้งเดิม

ตาม Explanatory Guide to the Cartagena Protocol on Biosafety (2003) จัดทำโดย The International Union for Conservation of Nature (IUCN) Environmental Law Centre ระบุว่า การผสม ผสานสารพันธุกรรมใหม่ เฉพาะสารพันธุกรรมที่มีบทบาทในการควบคุมลักษณะที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม (functional units of heredity) ไม่ว่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงแบบแก้ไข (alter) การแทรก (insert) หรือการลบ (delete) 1 นิวคลีโอไทด์ เพื่อให้ลำดับโดยรวมของนิวคลีโอไทด์มีการเปลี่ยนแปลงหรือจัดเรียงใหม่ โดยการจัดเรียงใหม่ดังกล่าวเกิดจากการนำสารพันธุกรรมจากสิ่งมีชีวิตต่างชนิดเข้าสู่สิ่งมีชีวิตที่เป็นผู้รับ หรือจากสารพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตสปีชีส์เดียวกันใหม่

ประเด็นเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม ถูกนำมาอภิปรายรวมในเรื่องชีววิทยาสังเคราะห์ (synthetic biology) ในเวทีการประชุมสมัชชาภาคีอนุสัญญาว่าด้วยความหลากหลายทางชีวภาพ (Conference of the Parties to the Convention on Biological Diversity: COP) ซึ่งถูกนำมาอภิปรายเป็นครั้งแรกในการประชุมสมัชชาภาคีอนุสัญญาฯ เมื่อปี พ.ศ. 2553 ในวาระประเด็นอุบัติใหม่ (New and Emerging Issue) และนำเข้าสู่การพิจารณาของที่ประชุมสมัชชาภาคีอนุสัญญาฯ อย่างต่อเนื่องมาโดยตลอด ในการประชุมครั้งล่าสุด (พ.ศ. 2566) มีข้อสรุปว่า สิ่งมีชีวิตที่ได้จากเทคโนโลยีชีววิทยาสังเคราะห์เกือบทั้งหมดเข้าข่ายเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ตามนิยามของพิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ โดยมีข้อสังเกตว่า จากการพัฒนาของเทคโนโลยีอย่างรวดเร็ว อาจเป็นไปได้ว่า สิ่งมีชีวิตที่ได้จากชีววิทยาสังเคราะห์ในอนาคตอาจอยู่นอกเหนือคำจำกัดความของสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม อย่างไรก็ดี แม้ว่าจะไม่จัดเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมตามพิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ แต่ยังคงอยู่ในคำนิยามเทคโนโลยีชีวภาพ ดังนั้น จึงยังคงอยู่ในขอบเขตพันธกรณีของอนุสัญญาฯ (Secretariat of Convention on Biological Diversity, 2019)

บทที่ 2
หลักการในการกำกับดูแลสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาจากเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม ในประเทศต่าง ๆ

ปัจจุบันในหลายประเทศให้ความสำคัญกับการกำกับดูแลความปลอดภัยของเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม โดยส่วนใหญ่ใช้พื้นฐานของกฎหมายกำกับดูแลสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม สามารถแบ่งสถานภาพได้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ประเทศที่กำหนดให้สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมทุกแบบเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

<u>สหภาพยุโรป</u>

สหภาพยุโรปเป็นกลุ่มประเทศที่มีการกำหนดกฎระเบียบหรือมาตรการทางกฎหมายขึ้นมาใหม่เพื่อบังคับใช้ควบคุมกิจกรรมเกี่ยวกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมทุกประเภทในทุกขั้นตอน ตั้งแต่การวิจัยในห้องปฏิบัติการ การทดสอบภาคสนาม การวางจำหน่ายในท้องตลาด การติดฉลาก การเคลื่อนย้ายข้ามแดน และการตรวจสอบย้อนกลับ (traceability) โดยมีรัฐบัญญัติที่เกี่ยวข้องกับผลิตภัณฑ์สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ได้แก่

- Regulation (EC) 258/97 concerning novel foods and novel food ingredients เกี่ยวกับการอนุญาตวางจำหน่ายอาหารหรือส่วนผสมอาหารดัดแปลงพันธุกรรม หรือนำเข้าเพื่อวางจำหน่ายภายในสหภาพยุโรป (ไม่มีนิยาม)
- Directive 2001/18/EC on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms เกี่ยวกับหลักการพิจารณาอนุญาตปลดปล่อยสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมสู่สิ่งแวดล้อมโดยเจตนา
- Regulation (EC) 1946/2003 on transboundary movement genetically modified organisms เกี่ยวกับการควบคุมการเคลื่อนย้ายข้ามแดนของสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมเพื่อปลดปล่อยสู่สิ่งแวดล้อมโดยเจตนา โดยกำหนดให้ดำเนินการแจ้งล่วงหน้าตามหลักการในพิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ
- Regulation (EC) 1829/2003 on genetically modified food and feed เกี่ยวกับมาตรการเพื่อควบคุมการนำเข้า การวางตลาดของสินค้าอาหารและอาหารสัตว์ที่เป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมหรือมีสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมเป็นวัตถุดิบหรือส่วนประกอบ

- Regulation (EC) 1830/2003 concerning the traceability and labeling of genetically modified organisms and the traceability of food and feed produced from genetically modified organisms เกี่ยวกับการติดฉลาก และการตรวจสอบย้อนกลับ
- Directive (EU) 2015/ 412 of the European Parliament and of the Council of 11 March 2015 amending Directive 2001/18/EC as regards the possibility for the Member States to restrict or prohibit the cultivation of genetically modified organisms (GMOs) in their territory เกี่ยวกับการให้อำนาจแก่ประเทศสมาชิกในการพิจารณาอนุญาตหรือไม่อนุญาตให้ปลูกพืชดัดแปลงพันธุกรรมในประเทศของตน

ทั้งนี้ ใน Directive 2001/18/EC ให้คำนิยาม “สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม” (Genetically Modified Organism: GMO) หมายถึง สิ่งมีชีวิต ยกเว้นมนุษย์ ซึ่งสารพันธุกรรมได้รับการเปลี่ยนแปลงในลักษณะที่ไม่ได้เกิดขึ้นตามธรรมชาติโดยการผสมพันธุ์และ/หรือการรวมตัวกันใหม่ตามธรรมชาติ ตามข้อกำหนดของคำจำกัดความ ดังนี้

- การดัดแปลงพันธุกรรมผ่านการใช้เทคนิคที่ระบุไว้ในภาคผนวก 1A ส่วนที่ 1[1]
- เทคนิคที่ระบุไว้ในภาคผนวก 1A ส่วนที่ 2[2] ไม่ถือว่าเป็นการดัดแปลงพันธุกรรม

นอกจากนั้น ในมาตรา 3 Exemptions ใน Directive 2001/18/EC ระบุว่า เทคนิคที่อยู่ในภาคผนวก 1B สิ่งมีชีวิตที่ผลิตด้วยเทคนิค/วิธีการเหล่านี้ไม่จัดเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

- การกลายพันธุ์
- การรวมตัวของเซลล์ (รวมทั้งการรวมตัวของโปรโตพลาสต์) ของสิ่งมีชีวิตซึ่งสามารถแลกเปลี่ยนสารพันธุกรรมด้วยวิธีการผสมพันธุ์แบบดั้งเดิม

สำหรับการกำกับดูแลสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคนิคการปรับแต่งจีโนม เมื่อปี พ.ศ. 2558 สมาคมเกษตรกรรายย่อยฝรั่งเศส (Confédération Paysanne) เรียกร้องต่อศาลสหภาพยุโรป (European Court of Justice) ให้กระบวนการทางก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenesis) ทั้งหมด อยู่ภายใต้การกำกับดูแลของกฎหมายเกี่ยวกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมของสหภาพยุโรป โดยเมื่อเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2561 ศาลมีความเห็นว่า สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาขึ้นโดยการชักนำให้เกิดการกลายพันธุ์เป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม และอยู่ภายใต้การกำกับดูแลเช่นเดียวกันกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ยกเว้นสิ่งมีชีวิตที่มีข้อมูลว่า มีการใช้อย่าง

[1] (1) recombinant nucleic acid techniques ที่เกี่ยวข้องกับการผสมผสานสารพันธุกรรมใหม่ โดยการแทรกโมเลกุลของกรดนิวคลีอิก โดยวิธีใด ๆ ซึ่งไม่ได้เกิดขึ้นตามธรรมชาติและสามารถขยายพันธุ์อย่างต่อเนื่อง (2) เทคนิคที่เกี่ยวข้องกับการนำเข้าสู่สิ่งมีชีวิตที่สืบสกุลได้โดยตรง วัสดุที่เตรียมภายนอกสิ่งมีชีวิต ได้แก่ micro-injection, macro-injection and micro-encapsulation (3) การหลอมรวมเซลล์ (รวมทั้ง การหลอมรวมของโปรโตพลาสต์) หรือ hybridization technique ซึ่งเซลล์ที่มีชีวิตที่มีการผสมกันของสารพันธุกรรมที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้ถูกสร้างขึ้นผ่านการหลอมรวมของเซลล์ตั้งแต่สองเซลล์ขึ้นไปด้วยวิธีที่ไม่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ

[2] (1) *in vitro* fertilization, (2) กระบวนการตามธรรมชาติ เช่น conjugation, transduction, transformation, (3) การชักนำให้เกิด polyploidy

ปลอดภัยมาเป็นเวลานาน (long safety record) และได้สรุปปิดคดีเมื่อวันที่ 7 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2566 สรุปว่า สิ่งมีชีวิตที่ได้จากเทคนิคการดัดแปลงพันธุกรรม (genetic modification technique) เพื่อให้เกิดกลายพันธุ์ในหลอดทดลองแบบสุ่ม (*in-vitro* random mutagenesis) อยู่นอกเหนือขอบข่ายของการกำกับดูแลโดยกฎหมายที่เกี่ยวข้องกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

กลุ่มที่ 2 ประเทศที่กำหนดให้สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมบางรูปแบบไม่เป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

<u>สหรัฐอเมริกา</u>

การกำกับดูแลสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมในสหรัฐอเมริกา ดำเนินการโดย 3 หน่วยงาน ได้แก่ กระทรวงเกษตร (Department of Agriculture: USDA), องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration: FDA) และสำนักงานปกป้องสิ่งแวดล้อม (Environmental Protection Agency: EPA) โดยใช้กฎหมายเดิมที่มีอยู่ (existing law) ไม่มีการออกกฎหมายใหม่เพื่อควบคุมเฉพาะ

ในเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2562 มีการออกคำสั่งพิเศษของประธานาธิบดี (executive order) เรื่อง modernizing the regulatory framework for agricultural biotechnology ให้สิทธิ์แก่ EPA ในการใช้กลไกที่มีอยู่ยกเว้นผลิตภัณฑ์ด้านการเกษตรที่พัฒนาขึ้นจากเทคโนโลยีชีวภาพที่มีความเสี่ยงต่ำ (exempt low-risk products) จากการกำกับดูแลตามความเหมาะสม โดยมีการยกเว้นเห็ดกระดุมที่ไม่เปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล (non-browning mushroom) ซึ่งพัฒนาขึ้นจากเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมจากการกำกับดูแล

ต่อมา USDA ได้ออกกฎระเบียบฉบับปรับปรุงที่เรียกว่า SECURE (Sustainable, Ecological, Consistent, Uniform, Responsible, Efficient) ใน Part 340 กำหนดให้พืชดัดแปลงพันธุกรรม (genetically engineered plants) รวมถึงพืชที่พัฒนาขึ้นจากเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมต้องได้รับการควบคุม ยกเว้นกรณีผู้พัฒนายืนยันได้ว่าพืชที่ได้รับการปรับแต่งจีโนมนั้น เกิดการเปลี่ยนแปลงในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่ง ดังต่อไปนี้

1) การเปลี่ยนแปลงพันธุกรรมเป็นผลมาจากการขาดหายไปของดีเอ็นเอ (like SDN-1)

2) การแทนที่คู่เบสเดี่ยวที่เป็นเป้าหมาย (SDN-2)

3) การดัดแปลงพันธุกรรมโดยใช้ (ก) ยีนที่อยู่ใน gene pool เดียวกัน หรือ (ข) เกิดการเปลี่ยนในลำดับดีเอ็นเอเป้าหมายที่สอดคล้องกับ allele ที่อยู่ใน gene pool เดียวกัน (SDN-2 หรือ SDN-3 cis-genic)

ทั้งนี้ ขั้นตอนการยืนยันอาจทำได้ด้วยตนเองหรือขอการยืนยันจากหน่วยงานรัฐ (ต้องตอบภายใน 120 วัน โดยนำข้อมูลขึ้นเว็บไซต์) หากผลิตภัณฑ์ไม่เข้าเกณฑ์ได้รับการยกเว้น จะต้องได้รับการประเมินภายใต้ Regulatory Status Review (RSR)

<u>ออสเตรเลีย</u>

ออสเตรเลียกำกับดูแลสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมโดย Gene Technology Act 2000 และ Gene Technology Regulation 2001 โดยหน่วยงานกำกับดูแลด้านเทคโนโลยียีนของออสเตรเลีย (Office of the Gene Technology Regulator: OGTR) Gene Technology Act 2000 กำหนดนิยามคำว่า สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม (Genetically Modified Organisms) หมายถึง

1) สิ่งมีชีวิตที่ได้รับการดัดแปลงโดยเทคโนโลยียีน (gene technology) หรือ
2) สิ่งมีชีวิตที่มีการสืบทอดลักษณะเฉพาะจากสิ่งมีชีวิตเริ่มแรกอันเนื่องจากเทคโนโลยียีน หรือ
3) สิ่งใดก็ตามที่กฎระเบียบประกาศให้เป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

แต่ไม่รวมถึง:

1) มนุษย์ที่ผ่านการบำบัดยีน หรือ
2) สิ่งมีชีวิตที่ประกาศว่าไม่เป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

ทั้งนี้ กำหนดความหมายของเทคโนโลยียีน (gene technology) หมายถึง เทคนิคใด ๆ สำหรับการดัดแปลงยีนหรือสารพันธุกรรมอื่น ๆ แต่ไม่รวมถึง: (ก) การสืบพันธุ์แบบอาศัยเพศ; หรือ (ข) homologous recombination; หรือ (ค) เทคนิคอื่นใดที่ประกาศกำหนด

เมื่อวันที่ 10 เมษายน พ.ศ. 2562 รัฐบาลออสเตรเลียได้ประกาศให้พืช สัตว์ และเซลล์มนุษย์ที่ใช้เทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมซึ่งไม่มีสารพันธุกรรมใหม่ (new genetic material) ไม่ต้องได้รับการกำกับดูแลภายใต้กฎหมายที่เกี่ยวข้องกับเทคโนโลยียีน

<u>อาร์เจนตินา</u>

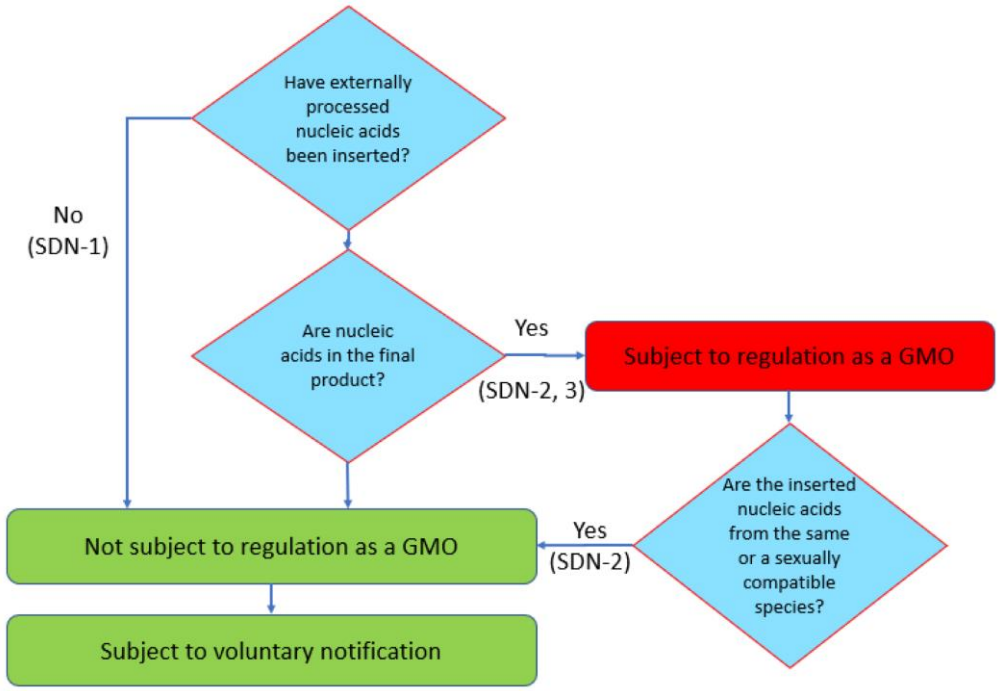
ในปี พ.ศ. 2558 อาร์เจนตินาออก Resolution No. 173/15 of the Secretariat of Agriculture, Livestock and Fisheries ซึ่งเป็นกฎหมายเฉพาะเพื่อกำกับดูแลพืชที่ได้จากเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ แต่ไม่อยู่ภายใต้กฎระเบียบของพืชดัดแปลงพันธุกรรม โดยกำหนดให้ส่งข้อมูลพืชที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีดังกล่าว เพื่อพิจารณาว่าผลลัพธ์ของกระบวนการปรับปรุงพันธุ์จัดเป็นการผสมผสานสารพันธุกรรมใหม่หรือไม่ หากพืชที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ ไม่มีดีเอ็นเอแปลกปลอม (foreign DNA) จะได้รับการยกเว้นไม่ต้องผ่านการประเมินตามกฎระเบียบของพืชดัดแปลงพันธุกรรมเต็มรูปแบบ

ญี่ปุ่น

กำกับดูแลสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมภายใต้กฎหมาย 3 ฉบับ ได้แก่

1) Cartagena Act กำกับดูแลด้านความหลากหลายทางชีวภาพ รับผิดชอบโดยกระทรวงเกษตร ป่าไม้ และประมง และกระทรวงสิ่งแวดล้อม
2) Food Sanitation Law กำกับดูแลด้านความปลอดภัยอาหารจากสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม รับผิดชอบโดยกระทรวงสุขภาพ แรงงาน และสวัสดิการ
3) Feed Safety Act กำกับดูแลด้านความปลอดภัยอาหารสัตว์จากสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม รับผิดชอบโดยกระทรวงเกษตร ป่าไม้ และประมง

ในมาตรา 2 ของ Cartagena Act กำหนดนิยามคำว่า สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม (Living Modified Organisms) คล้ายคลึงกับนิยามตามพิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ โดยกำหนดสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม หมายถึง สิ่งมีชีวิตที่มีกรดนิวคลีอิกที่เกิดจากกระบวนการ (ก) การนำกรดนิวคลีอิกนอกเซลล์ เพื่อถ่ายโอนเข้าสู่เซลล์สิ่งมีชีวิต หรือ (ข) การหลอมรวมเซลล์สิ่งมีชีวิตที่อยู่คนละวงศ์ (family) ทั้งนี้ ประเทศญี่ปุ่นกำหนดแนวทางการพิจารณาการเข้าข่ายการเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2563 โดยมีรายละเอียดขั้นตอนการพิจารณาดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 แนวทางการพิจารณาสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมภายใต้ Cartagena Act ของประเทศญี่ปุ่น

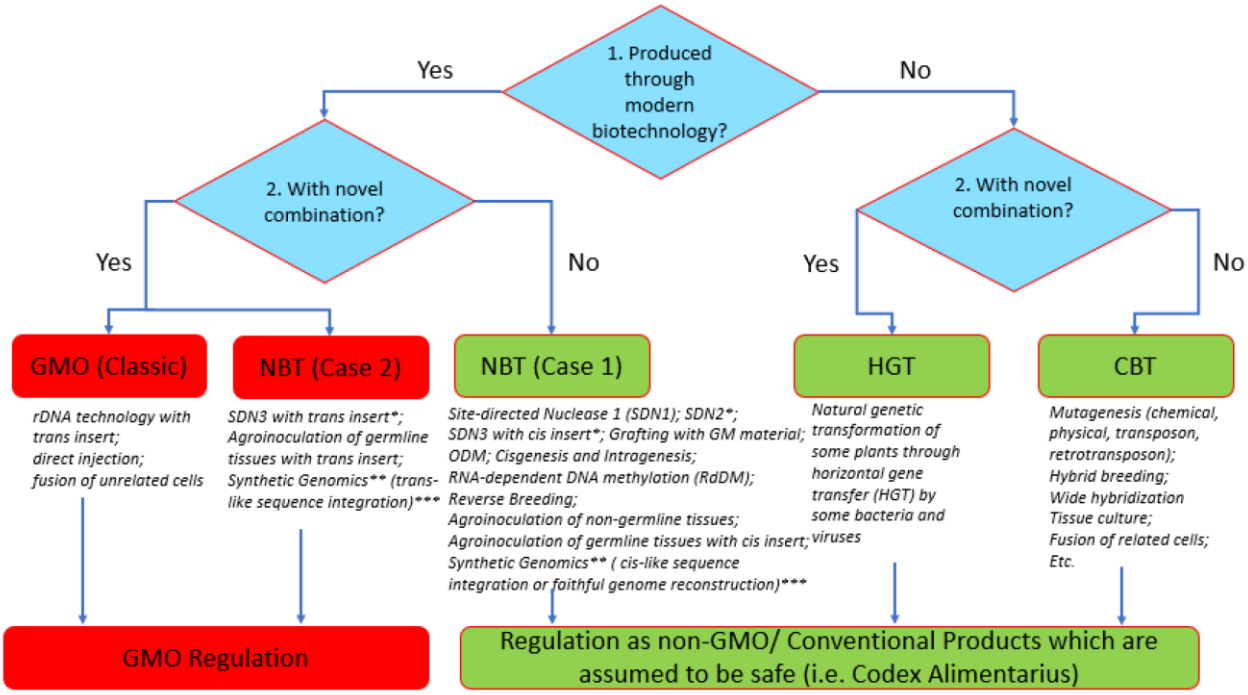
กรณีไม่เข้าข่ายสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ได้แก่ 1) กรณีไม่หลงเหลือสารพันธุกรรมที่นำเข้าจากภายนอกเซลล์ (อ้างอิงตาม Cartagena Act) และ2) กรณีดีเอ็นเอที่เปลี่ยนแปลงอยู่ในขอบเขตที่เกิดขึ้นในธรรมชาติหรือการผสมพันธุ์แบบดั้งเดิม ไม่จำเป็นต้องได้รับการอนุมัติหรือได้รับการตรวจสอบความปลอดภัย แต่ต้องแจ้ง (notification) ไปยังหน่วยงานที่รับผิดชอบแล้วแต่กรณี เพื่อให้มีการประกาศข้อมูลก่อนจึงสามารถจำหน่ายเชิงพาณิชย์

ฟิลิปปินส์

กำกับดูแลสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมโดยใช้ทั้งกฎหมาย แนวทางปฏิบัติ และคำสั่งทางปกครองต่าง ๆ ดังนี้

1) คณะกรรมการแห่งชาติว่าด้วยความปลอดภัยทางชีวภาพ (National Committee on Biosafety of the Philippines: NCBP) เป็นหน่วยงานกำกับดูแลหลักที่รับผิดชอบการประเมินและอนุมัติสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมในฟิลิปปินส์ ประกอบด้วยผู้ทรงคุณวุฒิจากส่วนราชการ สถานศึกษา และภาคเอกชนต่าง ๆ NCBP ดูแลการประเมินความเสี่ยงและการจัดการสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมเพื่อปกป้องสุขภาพของมนุษย์ สิ่งแวดล้อม และความหลากหลายทางชีวภาพ
2) Administrative Order No. 8 (AO 8) ซึ่งออกในปี พ.ศ. 2545 เป็นกฎระเบียบหลักที่ควบคุมการนำเข้า การปลดปล่อย และการจำหน่ายเชิงพาณิชย์ของพืชดัดแปลงพันธุกรรมในฟิลิปปินส์ กำหนดกระบวนการกำกับดูแลสำหรับการอนุมัติสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมและผลิตภัณฑ์

เนื่องจาก ฟิลิปปินส์เป็นภาคีพิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ จึงมีกระบวนการพิจารณาการเข้าข่ายสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม บนพื้นฐานตามคำนิยามของพิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ โดยมีรายละเอียดการพิจารณา ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 แนวทางการพิจารณาสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมของประเทศฟิลิปปินส์

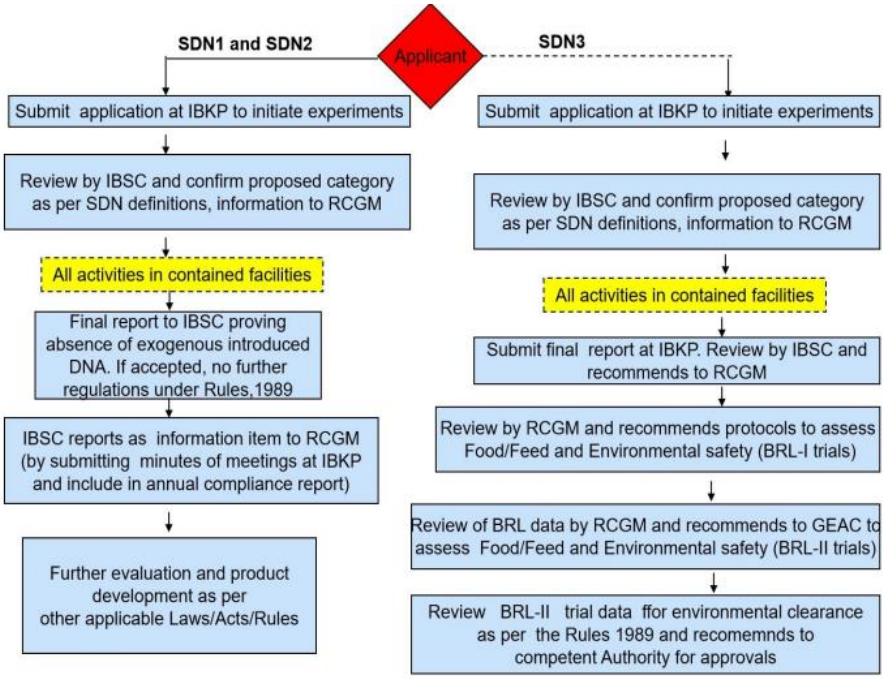
<u>อินเดีย</u>

การกำกับดูแลสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมของประเทศอินเดียอยู่ภายใต้กฎปี ค.ศ. 1989 (Rules 1989) โดยกระทรวงสิ่งแวดล้อม ป่าไม้ และการเปลี่ยนแปลงสภาพภูมิอากาศ (Ministry of Environment, Forest and Climate Change) และกรมเทคโนโลยีชีวภาพ (Department of Biotechnology) กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ผ่านกลไกของคณะกรรมการ จำนวน 6 ชุด ดังนี้

1) The Recombinant DNA Advisory Committee (RDAC) อยู่ภายในกรมเทคโนโลยีชีวภาพ ทำหน้าที่พิจารณาทบทวนการพัฒนาเทคโนโลยีชีวภาพของประเทศ และให้คำแนะนำด้านกฎระเบียบความปลอดภัยในการดำเนินการวิจัยด้าน recombinant DNA
2) Institutional Biosafety Committee (IBSC) คณะกรรมการของหน่วยงานที่มีงานวิจัยเกี่ยวกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม/จุลินทรีย์อันตรายจัดตั้ง เพื่อดูแลงานวิจัยภายในหน่วยงาน
3) Review Committee on Genetic Manipulation (RCGM) อยู่ภายในกรมเทคโนโลยีชีวภาพ ทำหน้าที่ติดตามด้านความปลอดภัยของโครงการวิจัยที่กำลังดำเนินการ และกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม/จุลินทรีย์อันตราย

4) Genetic Engineering Appraisal Committee (GEAC) GEAC อยู่ในกระทรวงสิ่งแวดล้อม ป่าไม้ และการเปลี่ยนแปลงสภาพภูมิอากาศ ทำหน้าที่อนุมัติกิจกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้จุลินทรีย์ที่เป็นอันตรายและรีคอมบิแนนท์ การวิจัยระดับ large scale และการผลิตทางอุตสาหกรรมจากมุมมองด้านสิ่งแวดล้อม รวมทั้งให้ข้อเสนอแนะที่เกี่ยวข้องกับการปล่อยสิ่งมีชีวิตและผลิตภัณฑ์ดัดแปลงพันธุกรรมออกสู่สิ่งแวดล้อม
5) State Biotechnology Coordination Committee (SBCC) ทำหน้าที่ทบทวนมาตรการความปลอดภัยและการควบคุมเป็นระยะ ๆ รวมทั้งมีอำนาจตรวจสอบ สอบสวน และดำเนินการลงโทษกรณีฝ่าฝืนบทบัญญัติ
6) District Level Committee (DLC) ทำหน้าที่ติดตามกฎระเบียบด้านความปลอดภัยของการใช้สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม/จุลินทรีย์อันตรายที่มีวัตถุประสงค์เพื่อปลดปล่อยสู่สิ่งแวดล้อม นอกจากนั้น ยังทำหน้าที่เยี่ยมชมสถานที่ปฏิบัติงาน เพื่อประเมินความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับสถานที่ปฏิบัติงานกับสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม/จุลินทรีย์อันตรายแต่ละแห่ง

เมื่อวันที่ 17 พฤษภาคม พ.ศ. 2565 กรมเทคโนโลยีชีวภาพได้ออกบันทึกข้อความ (Official Memorandum) เรื่อง แนวทางปฏิบัติสำหรับการประเมินความปลอดภัยของพืชที่ได้จากเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม (Guidelines for the Safety Assessment of Genome Editing Plants) โดยแนวปฏิบัติระบุว่า พืชที่พัฒนาขึ้นด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมที่ไม่มีดีเอ็นเอแปลกปลอม (exogenous/foreign DNA) ได้รับการยกเว้นจากกฎปี ค.ศ. 1989 ซึ่ง GEAC บังคับใช้กับพืชดัดแปลงพันธุกรรม โดย IBSC จะติดตามตรวจสอบพืชที่พัฒนาขึ้นด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม จนกว่าพืชเหล่านั้นจะปราศจากดีเอ็นเอแปลกปลอม รายละเอียดการพิจารณาดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 แนวทางการพิจารณาสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมของประเทศอินเดีย

กลุ่มที่ 3 ประเทศที่อยู่ระหว่างกำหนดนโยบายหรือกฎระเบียบในการกำกับดูแลสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม

ประเทศที่อยู่ระหว่างการกำหนดนโยบายหรือกฎระเบียบในการกำกับดูแลสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย ได้แก่

1) กลุ่มประเทศที่จัดทำนโยบายหรือกฎระเบียบเสร็จเรียบร้อยแล้ว อยู่ระหว่างขั้นตอนการประกาศเพื่อให้มีผลบังคับใช้อย่างเป็นทางการ ได้แก่ อินโดนีเซีย และเกาหลีใต้ โดยทั้งสองประเทศกำหนดให้สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคนิคในกลุ่ม SDN-1 ไม่เข้าข่ายเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม
2) อยู่ระหว่างกำหนดนโยบายหรือกฎระเบียบ เช่น ประเทศจีน และประเทศไทย เป็นต้น

บทที่ 3
ข้อเสนอแนวทางการพิจารณาสิ่งมีชีวิตที่ได้จากเทคโนโลยีปรับแต่งจีโนมของประเทศไทย

จากคำนิยามสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม (LMOs) ของพิธีสารคาร์ตาเฮนาฯ สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาขึ้นด้วยเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ที่เข้าข่ายเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ต้องเป็นไปตามเงื่อนไขของเกณฑ์ในการพิจารณา ครบทั้ง 3 ประเด็น ได้แก่

1) พัฒนาด้วยเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ (modern biotechnology) หมายถึง (ก) ใช้เทคนิคที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารพันธุกรรมลูกผสม หรือการใส่หรือสอดแทรกสารพันธุกรรมเข้าไปในเซลล์หรือองค์ประกอบของเซลล์โดยตรง ในสภาวะหลอดทดลอง หรือ (ข) การหลอมรวมกันของเซลล์นอกวงศ์ทางอนุกรมวิธาน
2) เกิดการเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมที่มีบทบาทในการควบคุมลักษณะที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม (functional units of heredity) ในแบบแก้ไข (alter) แทรก (insert) หรือลบ (delete) เพื่อให้ลำดับนิวคลีโอไทด์มีการเปลี่ยนแปลงหรือจัดเรียงใหม่ โดยมีการนำเข้าสารพันธุกรรมจากสิ่งมีชีวิตต่างสปีชีส์ หรือจากสิ่งมีชีวิตสปีชีส์เดียวกัน หรือนิวคลีโอไทด์สังเคราะห์ (synthetic nucleotide) และในผลิตภัณฑ์สุดท้ายยังมีสารพันธุกรรมข้างต้นเหลืออยู่
3) ในผลิตภัณฑ์สุดท้ายมีสารพันธุกรรมจากสิ่งมีชีวิตผู้ให้ที่ไม่สามารถผสมพันธุ์กันได้ตามธรรมชาติกับสิ่งมีชีวิตผู้รับ โดยพิจารณาหน้าที่ (function) ของยีนที่เปลี่ยนแปลงเป็นรายกรณี

เมื่อพิจารณาถึงผลลัพธ์ที่ได้จากเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม พบว่าเทคโนโลยีดังกล่าวสามารถก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมที่แตกต่างกันใน 3 รูปแบบ ได้แก่ แบบตัดดีเอ็นเอสายคู่ให้ขาดในตำแหน่งที่ต้องการ โดยไม่มีการใส่ดีเอ็นเอใหม่เข้าไป (SDN-1) แบบตัดดีเอ็นเอสายคู่ให้ขาดในตำแหน่งที่ต้องการ โดยมีการใส่ดีเอ็นเอแม่แบบสายสั้น ๆ ที่มีลำดับของกรดนิวคลีอิกแตกต่างจากลำดับดีเอ็นเอของสิ่งมีชีวิตเจ้าบ้านที่ถูกตัดออกไปเพียงเล็กน้อย (SDN-2) และแบบตัดดีเอ็นเอสายคู่ให้ขาดในตำแหน่งที่ต้องการ โดยมีการใส่ดีเอ็นเอแม่แบบที่แตกต่างจากลำดับดีเอ็นเอของสิ่งมีชีวิตเจ้าบ้านที่ถูกตัดออกไป (SDN-3)

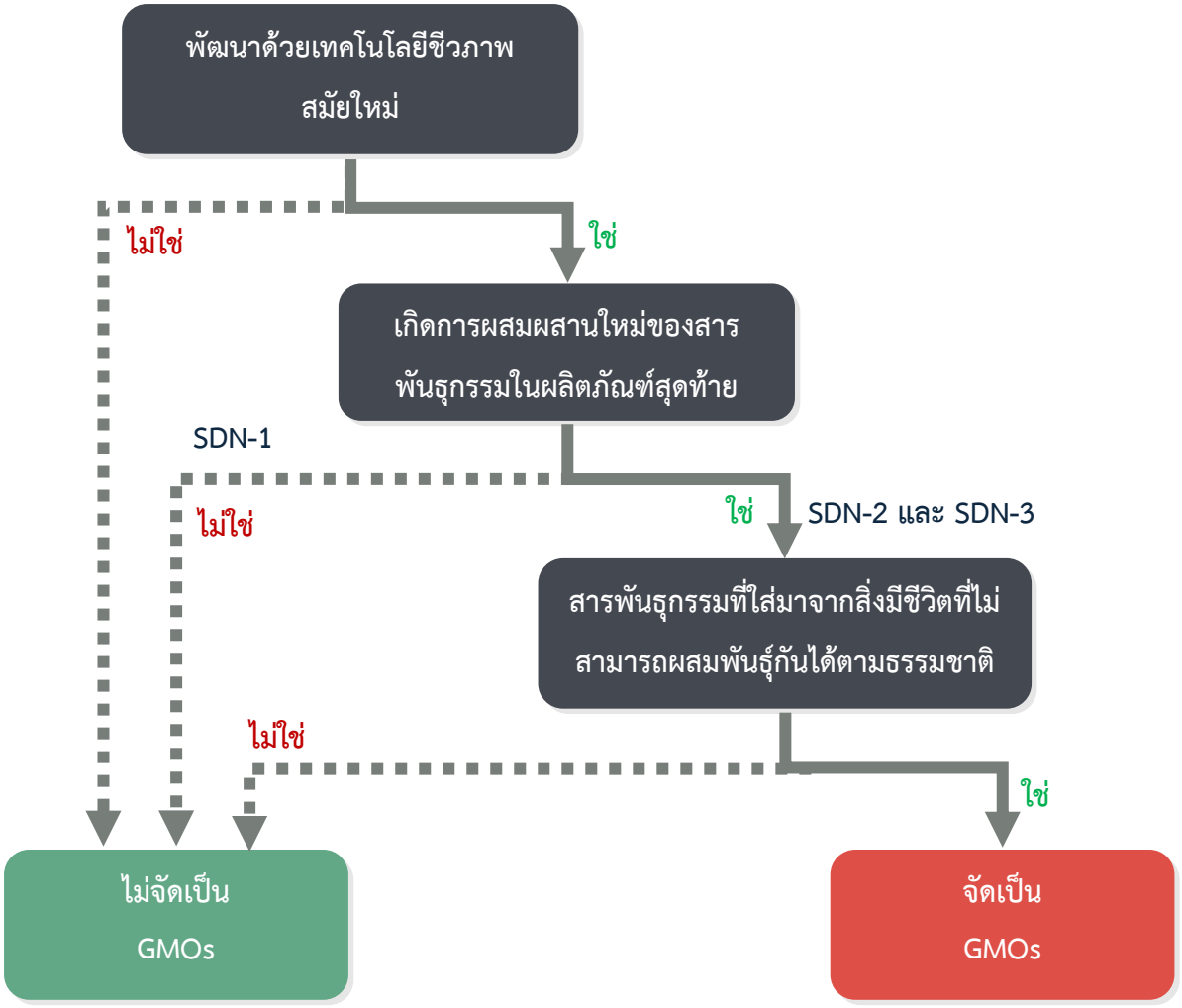
จะเห็นได้ว่า สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมแบบ SDN-1 แม้ว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของลำดับนิวคลีโอไทด์ในลักษณะของการขาดหาย (deletion) แต่ไม่มีสารพันธุกรรมทั้งจากสิ่งมีชีวิตผู้ให้หรือจากการสังเคราะห์ในผลิตภัณฑ์สุดท้าย จึงมีความเทียบเท่ากับการเกิดการกลายพันธุ์ ดังนั้นสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาขึ้นและการเปลี่ยนแปลงในลักษณะดังกล่าวไม่จัดเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

ตามคำนิยามสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมของพิธีสารคาร์ตาเฮนาว่าด้วยความปลอดภัยทางชีวภาพ ระบุว่า สิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรมต้องเป็นการพัฒนาที่ข้ามขอบเขตการผสมพันธุ์ตามธรรมชาติ ดังเช่นเกณฑ์การพิจารณาของประเทศญี่ปุ่น (รูปที่ 2) และประเทศฟิลิปปินส์ (รูปที่ 3) ซึ่งกำหนดให้สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมซึ่งในผลิตภัณฑ์สุดท้ายมีสารพันธุกรรมที่นำเข้าจากสิ่งมีชีวิตสปีชีส์เดียวกัน

(cisgenesis) หรือสิ่งมีชีวิตที่สามารถผสมพันธุ์กันได้โดยธรรมชาติ ไม่จัดเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ดังนั้น สิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมแบบ SDN-2 และ SDN-3 ที่ในผลิตภัณฑ์สุดท้ายมีสารพันธุกรรมจากสิ่งมีชีวิตผู้ให้ที่สามารถผสมพันธุ์กันได้ตามธรรมชาติกับสิ่งมีชีวิตผู้รับ จึงไม่จัดเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม โดยมีสรุปเกณฑ์การพิจารณาดังตารางที่ 1 และรูปที่ 5

ตารางที่ 1 หลักเกณฑ์การพิจารณาสิ่งมีชีวิตที่พัฒนาด้วยเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนมที่ไม่เข้าข่ายเป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม

หัวข้อ	หลักเกณฑ์	การพิจารณา
1) มีการใช้เทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่ (modern biotechnology)	(ก) การใช้เทคนิคที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารพันธุกรรมลูกผสม หรือการใส่ หรือสอดแทรกสารพันธุกรรมเข้าไปในเซลล์ หรือองค์ประกอบของเซลล์โดยตรงในสภาวะหลอดทดลอง (ข) การหลอมรวมกันของเซลล์นอกวงศ์ทางอนุกรมวิธาน	☑ ใช่ => ไปข้อ 2 ☒ ไม่ใช่ => ไม่เป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม
2) เกิดการผสมผสานใหม่ของสารพันธุกรรม (novel combination of genetic material)	เกิดการเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรมที่มีบทบาทในการควบคุมลักษณะที่สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม (functional units of heredity) ในแบบแก้ไข (alter) แทรก (insert) หรือลบ (delete) เพื่อให้ลำดับนิวคลีโอไทด์มีการเปลี่ยนแปลงหรือจัดเรียงใหม่ โดยมีการนำเข้าสารพันธุกรรมจากสิ่งมีชีวิตต่างสปีชีส์ หรือจากสิ่งมีชีวิตสปีชีส์เดียวกัน หรือนิวคลีโอไทด์สังเคราะห์ (synthetic nucleotide) และในผลิตภัณฑ์สุดท้ายยังมีสารพันธุกรรมข้างต้นเหลืออยู่	☑ ใช่ => ไปข้อ 3 ☒ ไม่ใช่ => ไม่เป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม
3) สารพันธุกรรมที่ใส่มาจากสิ่งมีชีวิตที่ไม่สามารถผสมพันธุ์กันได้ตามธรรมชาติ	ในผลิตภัณฑ์สุดท้ายมีสารพันธุกรรมจากสิ่งมีชีวิตผู้ให้ที่ไม่สามารถผสมพันธุ์กันได้ตามธรรมชาติกับสิ่งมีชีวิตผู้รับ โดยพิจารณาหน้าที่ (function) ของยีนที่เปลี่ยนแปลงเป็นรายกรณี	☑ ใช่ => เป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม ☒ ไม่ใช่ => ไม่เป็นสิ่งมีชีวิตดัดแปลงพันธุกรรม



รูปที่ 5 แผนผังการพิจารณาเทคโนโลยีการปรับแต่งจีโนม

บทที่ 4
ข้อมูลที่ใช้ประกอบการพิจารณา

1. ข้อมูลการเปรียบเทียบลำดับนิวคลีโอไทด์ที่เปลี่ยนแปลงก่อนและหลังการปรับแต่งจีโนม

1.1 รายละเอียดขั้นตอนและกระบวนการพัฒนาสิ่งมีชีวิต

1.2 ลำดับนิวคลีโอไทด์ก่อนและหลังการปรับแต่งจีโนมที่บริเวณตัด (cleaved site) หรือรอบ ๆ บริเวณตัด

1.3 ลำดับกรดอะมิโนก่อนและหลังการปรับแต่งจีโนม (ถ้ามี) หรือในกรณีที่เป็นกรดอะมิโนใหม่ให้เปรียบเทียบกับลำดับกรดอะมิโนที่ผลิตด้วยวิธีการเดิม

1.4 ความจำเพาะของลำดับ (sequence specificity) (เฉพาะกรณี CRISPR-Cas nuclease)

1.5 ชนิดของโปรตีน Cas (variants of Cas proteins) (เฉพาะกรณี CRISPR-Cas nuclease)

1.6 ข้อมูลการวิเคราะห์การทำงานนอกเป้าหมาย (เฉพาะกรณีของจุลินทรีย์ดัดแปลงพันธุกรรม)

2. ข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการปรับแต่งจีโนม

2.1 ประเภทของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการปรับแต่งจีโนม (gene disruption, gene editing, or gene addition)

2.2 วัตถุประสงค์ของการปรับแต่งจีโนม - ข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบหลักที่เป็นไปตามวัตถุประสงค์ของการทำ genome editing

2.3 การตรวจสอบชิ้นส่วนของสารพันธุกรรม (PCR method) - ข้อมูลยืนยันสารพันธุกรรมที่ได้รับการปรับแต่ง

2.4 ข้อมูลผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการปรับแต่งจีโนม - เปรียบเทียบคุณลักษณะของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการปรับแต่งจีโนมกับวิธีที่ได้จากการผลิตโดยทั่วไป/ข้อมูลยืนยันว่าผลิตภัณฑ์ไม่ก่อให้เกิดการผลิตสารก่อภูมิแพ้ที่มีผลต่อสุขภาพมนุษย์ หรือก่อให้เกิดการเพิ่มของสารพิษที่มีอยู่เดิม

กรณีในผลิตภัณฑ์สุดท้ายยังคงมีสารพันธุกรรมจากสิ่งมีชีวิตผู้ให้ที่ไม่สามารถผสมพันธุ์กันได้ตามธรรมชาติกับสิ่งมีชีวิตผู้รับ ให้จัดส่งข้อมูลเพิ่มเติม ดังนี้

3. ข้อมูลการแทรกดีเอ็นเอสังเคราะห์ (spurious DNA Insertions) นอกตำแหน่งที่ได้รับผลกระทบ (outside of PAL)

3.1 วิเคราะห์โดยเทคนิค Whole-Genome Sequencing (WGS) หรือ

3.2 วิเคราะห์โดยวิธีอื่นที่เหมาะสม ยกตัวอย่างเช่น

- การวิเคราะห์ Southern blot
- PCR โดยใช้ไพรเมอร์กำหนดเป้าหมายแหล่งที่มาทั้งหมดของ foreign DNA

เอกสารอ้างอิง

คณะกรรมการเทคนิคด้านความปลอดภัยทางชีวภาพ. (2559). แนวทางปฏิบัติเพื่อความปลอดภัยทางชีวภาพสำหรับการดำเนินงานด้านเทคโนโลยีชีวภาพสมัยใหม่. กรุงเทพฯ: ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ.

Court of Justice of the European Union. (2023). Techniques of genetic modification: the Court specifies the status of in vitro random mutagenesis having regard to the GMO Directive. Press Release: Judgment of the Court in Case C-688/21

Jones, M.G.K., Fosu-Nyarko, J., Iqbal, S., Adeel, M., Romero-Aldemita, R., Arujanan, M., Kasai, M., Wei, X., Prasetya, B., Nugroho, S., Mewett, O., Mansoor, S., Awan, M.J.A., Ordonio, R.L., Rao, S.R., Poddar, A., Hundleby, P., Iamsupasit, N., and Khoo, K. 2022. Enabling Trade in Gene-Edited Produce in Asia and Australasia: The Developing Regulatory Landscape and Future Perspectives. Plants 11(19): 2538. MDPI AG. doi:10.3390/plants11192538.

Mackenzie, R., Burhenne-Guilmin, F., La Viña, A.G.M. and Werksman, J.D. in cooperation with Ascencio, A., Kinderlerer, J., Kummer, K. and Tapper, R. (2003). An Explanatory Guide to the Cartagena Protocol on Biosafety. IUCN, Gland, Switzerland and Cambridge, UK. xvi + 295pp.

Mallapaty, S. (2019) Australian gene-editing rules adopt middle ground. Nature

Ministry of Environment, Forest and Climate Change and Biotech Consortium India Limited. (2015) Regulatory Framework for Genetically Engineered (GE) Plants in India

Ministry of Science and Technology. 2022. Official Memorandum Re: Guidelines for the Safety Assessment of Genome Editing Plants. 17 May 2022.

Podevin, N., Davies, H.V., Hartung, F., Nogué, F. and Casacuberta, J.M. (2013). Site-directed nucleases: a paradigm shift in predictable, knowledge-based plant breeding. Trends Biotechnology. 31(6), 375-383.

Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2000). Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity: text and annexes. Montreal: Secretariat of the Convention on Biological Diversity.

Sprink, T., Eriksson, D., Schiemann, J. et al. (2016). Regulatory hurdles for genome editing: process- vs. product-based approaches in different regulatory contexts. Plant Cell Rep 35, 1493–1506. https://doi.org/10.1007/s00299-016-1990-2